



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
DOUTORADO EM FARMACOLOGIA

ARNALDO AIRES PEIXOTO JUNIOR

**AVALIAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS, DA MODULAÇÃO DO
SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMICO E DE SUAS ASSOCIAÇÕES NA
FRAGILIDADE DE IDOSOS**

Orientador: Professor Doutor Armênio Aguiar dos Santos

FORTALEZA

2014

ARNALDO AIRES PEIXOTO JÚNIOR

**AVALIAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS, DA MODULAÇÃO DO
SISTEMA NERVOSO AUTONÔMICO E DE SUAS ASSOCIAÇÕES NA
FRAGILIDADE DE IDOSOS**

**Tese submetida à Coordenação do
Curso de Pós-graduação em
Farmacologia da Universidade Federal
do Ceará, como pré-requisito parcial
para obtenção do grau de Doutor em
Farmacologia.**

**Orientador: Prof. Dr. Armênio Aguiar
dos Santos**

FORTALEZA

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

-
- P43a Peixoto Júnior, Arnaldo Aires.
Avaliação de marcadores inflamatórios, da modulação do sistema nervoso autônomo e suas associações na fragilidade de idosos/ Arnaldo Aires Peixoto Júnior. – 2014.
143 f. : il.
- Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2014.
Orientação: Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos.
1. Idoso Fragilizado. 2. Inflamação. 3. Sistema Nervoso Autônomo. I. Título.
-
- CDD 616.8569

ARNALDO AIRES PEIXOTO JÚNIOR

**AVALIAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS, DA MODULAÇÃO DO
SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMICO E DE SUAS ASSOCIAÇÕES NA
FRAGILIDADE DE IDOSOS**

**Tese submetida à Coordenação do
Curso de Pós-graduação em
Farmacologia da Universidade Federal
do Ceará, como pré-requisito parcial
para obtenção do grau de Doutor em
Farmacologia.**

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

**Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos (orientador)
Universidade Federal do Ceará - UFC**

**Prof. Dr. João Macedo Coelho Filho
Universidade Federal do Ceará – UFC**

**Prof. Dr. Jarbas de Sá Roriz Filho
Universidade Federal do Ceará - UFC**

**Prof. Dr. Eduardo Ferriolli
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo –
FMRP/USP**

**Prof. Dr. Marcondes Cavalcanti França Junior
Universidade de Campinas - UNICAMP**

Esta tese é dedicada
À minha querida esposa, Raquel,
Pelo amor e apoio incondicional na árdua tarefa de completar
este ciclo.

Aos meus pais,
Pelo incentivo na busca dos meus ideais.

Aos meus filhos, Gustavo e Luísa,
Que me mostraram a forma mais simples e maravilhosa do amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que tornaram possível a realização deste trabalho, em particular:

Ao Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos, pelo apoio, receptividade, disponibilidade, competência, paciência, orientações preciosas na elaboração desta tese, e particularmente pela amizade e incentivo à vida acadêmica.

Ao Prof. Dr. João Macêdo Coelho Filho que não mediu esforços em ceder o espaço, substratos e equipamentos para a realização deste trabalho, além da importante orientação inicial.

Ao Prof. Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim, pela participação fundamental na origem deste trabalho, além dos inúmeros incentivos durante vários momentos desta trajetória.

Ao Prof. Dr. Eduardo Ferriolli que cedeu substratos e equipamentos para a realização deste trabalho, além da importante orientação inicial.

Ao Prof. Dr. Paulo César Cortez pela participação fundamental na orientação inicial, processamento e análise de dados em seu laboratório.

Ao Dr. João Paulo do Vale Madeiro pela amizade conquistada, além da fundamental contribuição no processamento dos dados.

Ao Prof. Dr. Francisco Hélio Rola, exemplo de dedicação à vida acadêmica.

À coordenação do Curso de Pós-Graduação, pelo esforço em criar condições para a realização desse trabalho.

Aos amigos Profa. Mestre Raquel Pessoa de Carvalho e Profa. Mestre Luciana Passos Aragão que tanto se esforçaram para a execução desse trabalho.

Aos Prof. Dr. Jarbas de Sá Roriz Filho e Prof. Dr. Charlys Barbosa Nogueira pela amizade, orientações e incentivo na realização desse trabalho.

Aos amigos do Ambulatório de Geriatria do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará – UFC, em especial a Sra. Nédima, Sra. Margarida, Sra. Deuciângela, Sra. Martina, Sra. Vlândia e ao Sr. César, que não mediu esforços para auxiliar na realização deste trabalho.

Aos amigos do Laboratório Escola Prof. Luis Capelo (LELC) do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará – UFC, em especial ao Sr. Antônio Haroldo Pinheiro Ferreira.

Aos colegas do Curso de Pós-Graduação pela agradável parceria conseguida durante esse período.

Às secretárias do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFC Áurea, Rose e Célia, pelos auxílios prestados aos alunos do Curso de Pós-Graduação.

A todos os professores, colegas e funcionários do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFC, pelo auxílio e pela amizade conquistada.

“A mente que se abre a uma nova ideia
nunca mais volta ao seu tamanho original”
Albert Einstein

RESUMO

Introdução: Sarcopenia, estado inflamação crônica e diminuição da modulação autonômica cardíaca são frequentemente descritos em idosos frágeis. No entanto, o papel da inflamação e diminuição da modulação autonômica em perda de massa muscular associada ao envelhecimento deve ser esclarecido. **Objetivo:** identificar, em idosos frágeis e robustos residentes na comunidade, correlações entre alterações autonômicas, níveis séricos de marcadores bioquímicos de inflamação e diminuição da força e do desempenho muscular. **Resultados:** 98 voluntários frágeis e robustos com idade de 60 anos ou mais foram submetidos à avaliação clínica, exames laboratoriais e análise da variabilidade da frequência cardíaca em decúbito dorsal e em ortostase. O logaritmo natural do índice de variabilidade da frequência cardíaca baixa frequência (LF) foi inversamente relacionado com o marcador bioquímico da inflamação fibrinogênio em idosos com fragilidade ($p=0,046$), mas não em robustos. Não houve associação entre índices de variabilidade da frequência cardíaca e marcadores bioquímicos de inflamação interleucina-6 e proteína C reativa ultrasensível. Velocidade da marcha foi negativamente relacionada com o fibrinogênio em idosos frágeis ($p=0,033$), mas não em idosos robustos. Em todos os idosos, velocidade da marcha foi negativamente relacionada com o fibrinogênio ($p=0,017$), interleucina-6 ($p=0,038$) e proteína C reativa ultrasensível ($p=0,010$). **Conclusão:** nossos resultados sugerem que a sarcopenia relacionada inflamação pode ser, pelo menos parcialmente, influenciada por diminuição da modulação autonômica em idosos.

Palavras-chave: Idoso Fragilizado. Inflamação. Sistema Nervoso Autônomo.

ABSTRACT

Background: sarcopenia, chronic inflammation status and impairment of cardiac autonomic modulation are often described in frailty elderly. However, the role of inflammation and decreased autonomic modulation in loss of muscle mass associated with aging need to be enlightened. **Aim:** we aimed to identify, in community-dwelling frailty and robust elderly, correlations among autonomic changes, serum levels of biochemical markers of inflammation and decreased muscle strength and performance. **Results:** 98 volunteers aged 60 or older was assessed by clinical evaluation, laboratory tests and analysis of heart rate variability (HRV) in the supine and standing positions. The natural logarithm of the HRV index Low Frequency (LF) was inversely related with the biochemical marker of inflammation fibrinogen in frail elderly ($p=0.049$), but not in robust. There was no association between heart rate variability indices and biochemical markers of inflammation interleukin-6 and C-reactive protein high sensitivity. Gait speed was negatively correlated with fibrinogen in frail elderly ($p=0.033$), but not in elderly robust. In all elderly, gait speed correlated negatively with fibrinogen ($p=0.017$), IL-6 ($p=0.038$) and high-sensitivity CRP ($p=0.010$). **Conclusion:** our results suggest that inflammation-related sarcopenia can be at least partially influenced by decreased autonomic modulation in the elderly.

Keywords: Frail Elderly. Inflammation. Autonomic Nervous System.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Digrama de Venn mostrando a extensão da sobreposição de fragilidade com incapacidade para AVD e comorbidade.....	22
Figura 2	Digrama de Venn mostrando a extensão da sobreposição de fragilidade com incapacidade para AVD e comorbidade.....	23
Figura 3	Visão da via molecular, fisiológica e clínica hipotética da fragilidade.....	25
Figura 4	Regulação da inflamação através da via colinérgica anti-inflamatória.....	29
Figura 5	Detecção e extração dos intervalos RR do traçado eletrocardiográfico.	32
Figura 6	Tacograma e decomposição do tacograma em componentes de frequência.....	34
Figura 7	Análise espectral da VFC: componentes, bandas, nervos eferentes e moduladores fisiológicos.....	35
Figura 8	Fluxograma do método de seleção e da análise de indivíduos idosos.....	42
Figura 9	Mensuração da força de preensão palmar com dinamômetro hidráulico de mão.....	46
Figura 10	Desenho esquemático da marcação do solo com indicação da distância a ser percorrida durante o teste de velocidade da marcha.....	48
Figura 11	Associação entre modulação autonômica e o marcador de inflamação fibrinogênio em idosos frágeis.....	64
Figura 12	Associação entre modulação autonômica e o marcador de inflamação interleucina-6 em idosos robustos.....	69
Figura 13	Associação entre modulação autonômica e o marcador de inflamação fibrinogênio em todos os idosos.....	72
Figura 14	Associação entre o marcador de inflamação fibrinogênio e velocidade da marcha em idosos frágeis.....	76
Figura 15	Associação entre o marcador de inflamação fibrinogênio e velocidade da marcha em todos os idosos.....	83
Figura 16	Associação entre o marcador de inflamação interleucina-6 e velocidade da marcha em todos os idosos.....	84
Figura 17	Associação entre o marcador de inflamação proteína C reativa ultrasensível e velocidade da marcha em todos os idosos.....	85
Figura 18	Modelo proposto para associações entre modulação autonômica, inflamação e sarcopenia em idosos do subgrupo de frágeis e em todos os idosos.....	102

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Critérios da síndrome de fragilidade do idoso conforme Fried <i>et al.</i>	43
Quadro 2	Pontos de corte para o critério diminuição da força de preensão palmar para síndrome de fragilidade do idoso de acordo com Fried <i>et al.</i>	47
Quadro 3	Pontos de corte para o critério lentidão da velocidade da marcha para síndrome de fragilidade do idoso de acordo com Fried <i>et al.</i>	48
Quadro 4	Pontos de corte para o critério lentidão da velocidade da marcha para síndrome de fragilidade do idoso de acordo com Fried <i>et al.</i>	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Análise univariada dos dados clínicos, laboratoriais e marcadores inflamatórios dos idosos nos subgrupos robustos e frágeis.....	55
Tabela 2	Análise univariada dos índices de variabilidade da frequência cardíaca dos idosos nos subgrupos robustos e frágeis.....	57
Tabela 3	Regressão logística simples dos dados clínicos, laboratoriais e dos marcadores inflamatórios em função da presença de fragilidade na amostra de idosos.....	59
Tabela 4	Modelos de regressão logística múltipla das variáveis associada à presença de fragilidade na amostra de idosos.....	61
Tabela 5	Regressão linear simples de marcadores bioquímicos de inflamação com variáveis independentes em idosos frágeis.....	63
Tabela 6	Regressão linear simples de marcadores bioquímicos de inflamação com variáveis independentes em idosos robustos.....	66
Tabela 7	Modelos de regressão linear múltipla de interleucina-6 com variáveis independentes em idosos robustos.....	68
Tabela 8	Regressão linear simples de marcadores bioquímicos de inflamação com variáveis independentes em todos os idosos.....	71
Tabela 9	Regressão linear simples de velocidade da marcha e força de preensão palmar com variáveis independentes em idosos frágeis.....	74
Tabela 10	Modelos de regressão linear múltipla de velocidade da marcha com variáveis independentes em idosos frágeis.....	75
Tabela 11	Regressão linear simples de velocidade da marcha e força de preensão palmar com variáveis independentes em idosos robustos.....	78
Tabela 12	Regressão linear simples de velocidade da marcha e força de preensão palmar com variáveis independentes todos os idosos.....	80
Tabela 13	Modelos de regressão linear múltipla de velocidade da marcha com variáveis independentes em todos os idosos.....	82

LISTA DE ABREVIATURAS

AVD	– Atividades de vida diária
cm	– Centímetro
DEXA	– Absorciometria de feixe duplo
DHEA-S	– Sulfato de dehidroepiandrosterona
dL	– Decilitro
HF	– <i>High frequency</i> (alta frequência espectral)
Hz	– Hertz
IC95%	– Intervalo de confiança a 95%
IGF-1	– Fator de crescimento insulina-símile 1
IL-1	– Interleucina-1
IL-1 β	– Interleucina-1 β
IL-6	– Interleucina-6
IL-8	– Interleucina-8
IL-10	– Interleucina-10
IMC	– Índice de massa corpórea
iNN	– Intervalos entre batimentos cardíacos sinusais consecutivos
iRR	– Intervalo entre ondas R consecutivas
Kcal	– Kilocalorias
Kg	– Kilograma
Kgf	– Kilograma-força
LF	– <i>Low frequency</i> (baixa frequência espectral)
ln	– Logaritmo natural
m	– Metro

MET	– Equivalente metabólico da tarefa
mg	– Miligrama
mL	– Mililitro
MPA	– Manobra postural ativa
NF-kB	– Fator nuclear kappa B
nu	– <i>United normalizations</i> (unidades normalizadas)
OR	– <i>Odds ratio</i>
PCR	– Proteína C reativa
R²	– Coeficiente de determinação
RNA	– Ácido ribonucleico
SDNN	– Desvio padrão de todos os iNN
SNA	– Sistema nervoso autônomo
SNP	– Sistema nervoso parassimpático
SRA	– Sistema renina-angiotensina
TGF-β	– Fator de transformação do crescimento beta
TNF-α	– Fator de necrose tumoral alfa
ULF	– Ultra low frequency (ultrabaixa frequência espectral)
VFC	– Variabilidade da frequência cardíaca
VLF	– <i>Very low frequency</i> (muito baixa frequência espectral)
VO₂	– Consumo de oxigênio
α7nAChR	– Subunidade α7 do receptor nicotínico de acetilcolina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	Fragilidade no idoso.....	16
1.1.1	Os conceitos.....	16
1.1.2	Os modelos.....	18
1.1.3	Os critérios.....	20
1.1.4	A fisiopatologia.....	23
1.2	Avaliação da atividade do sistema nervoso autonômico.....	30
1.2.1	O controle do sistema nervoso autonômico sobre o sistema cardiovascular.....	30
1.2.2	Avaliação do sistema nervoso autonômico através da variabilidade da frequência cardíaca.....	30
1.3	Hipótese.....	37
2	OBJETIVOS.....	38
2.1	Objetivo geral.....	38
2.2	Objetivos específicos.....	38
3	MATERIAL E METODOS.....	39
3.1	Participantes.....	39
3.2	Crítérios da síndrome de fragilidade no idoso.....	43
3.2.1	Avaliação da perda de peso.....	44
3.2.2	Avaliação da exaustão.....	44
3.2.3	Mensuração da força de preensão.....	45
3.2.4	Baixo nível de atividade física.....	47
3.2.5	Lentidão na velocidade da marcha.....	48
3.3	Avaliação clínica.....	49
3.4	Avaliação laboratorial.....	50
3.4.1	Coleta de sangue.....	50
3.4.2	Dosagens laboratoriais.....	50
3.5	Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	51
3.6	Análise de dados.....	52
4	RESULTADOS.....	54
4.1	Análise demográfica, clínica e laboratorial de todos os idosos	

	nos subgrupos de robustos e frágeis.....	54
4.2	Avaliação da associação entre índices de variabilidade da frequência cardíaca, marcadores bioquímicos de inflamação e medidas de força e função muscular em idosos dos subgrupos robustos, frágeis e em todos os idosos.....	62
4.2.1	Associação entre índices de variabilidade da frequência cardíaca e marcadores bioquímicos de inflamação.....	62
4.2.2	Associação entre marcadores bioquímicos de inflamação e medidas de força e função muscular.....	73
5	DISCUSSÃO.....	86
5.1	Limitações dos métodos.....	86
5.2	Potenciais mecanismos envolvidos.....	88
5.2.1	Associação entre inflamação e fragilidade.....	91
5.2.2	Associação entre inflamação e diminuição no desempenho muscular na fragilidade.....	93
5.2.3	Associação entre diminuição na modulação autonômica e fragilidade.....	97
5.2.4	Associação entre diminuição na modulação autonômica e inflamação na fragilidade.....	98
5.3	Implicações.....	101
6	CONCLUSÕES.....	105
	REFERÊNCIAS.....	106
	ANEXOS.....	128

1 INTRODUÇÃO

O impacto das inovações quanto aos métodos diagnósticos e das terapêuticas efetivas precoces vem implicando em aumento progressivo da expectativa de vida das pessoas. A combinação desse aumento com a diminuição na taxa de fecundidade passou a modificar o perfil epidemiológico da população mundial e elevar consideravelmente a parcela de idosos (REHER, 1999). Em países emergentes como o Brasil, este fenômeno acontece de forma mais acelerada (VERAS, 1991). Em contraste, há desconhecimento sobre as demandas desse grupo etário, principalmente em regiões com carência de recursos como o nordeste brasileiro (COELHO FILHO; RAMOS, 1999).

Além da assistência a doenças crônicas e de caráter degenerativo, a prevenção de desfechos deletérios e dispendiosos vem sendo as principais demandas da atenção à saúde no século XXI (CHAIMOWICZ, 1997). Identificação de idosos com maior vulnerabilidade a desfechos adversos é mandatória para que ações obtenham sucesso na prevenção de estados de incapacidade e dependência (KALACHE; GATTI, 2003).

1.1 Fragilidade no idoso

1.1.1 Os conceitos

É ancestral a identificação do envelhecimento humano com a condição de vulnerabilidade. Na medicina contemporânea emergiu um consenso a cerca do processo de envelhecer como resultante da interação entre múltiplos fatores ambientais e genéticos, sendo, portanto um produto heterogêneo (SLAETS, 2006). Consequentemente, se por um lado temos indivíduos com maior resiliência e mais adaptados a eventos adversos, em um polo oposto, encontramos outros mais vulneráveis e com menor habilidade em manter ou recuperar a homeostase, a despeito da mesma idade cronológica (WALSTON, 2003).

A instalação do estado de vulnerabilidade a fatores estressores é um processo contínuo, associado ao acúmulo de condições subclínicas, doenças agudas e crônicas, fatores de risco sociais e comportamentais (FRIED, 2003). O caráter multifatorial e de instalação progressiva envolvidos nesta condição justifica o

fato de sua existência na presença ou na ausência de doenças ou de perdas da funcionalidade (WALSTON *et al.*, 2006).

A presença de comorbidades, isto é, a coexistência de duas ou mais doenças em um mesmo indivíduo, aumenta de forma significativa com o envelhecimento e pode estar associada a maior vulnerabilidade. Em um estudo realizado nos Estados Unidos, um percentual de 35,3% da população com idade entre 65 e 79 anos é acometido por duas ou mais doenças. Neste mesmo estudo, a prevalência de duas ou mais doenças chega a ser de 70,2% nos indivíduos com idade de 80 anos ou mais (GURALNIK, 1989). Entretanto, a idade cronológica de forma isolada não é um indicador sensível ou específico de risco para agravos à saúde, tendo inclusive um valor limitado na avaliação de prognósticos ou para tomada de decisões sobre terapêuticas (SLAETS, 2006).

Conseqüentemente, a ideia do grau de vulnerabilidade tem ganhado maior destaque quando comparada ao aumento da idade cronológica, assim como também a identificação de um espectro de resiliência, no qual, a partir de certo momento, passamos a ser indivíduos mais susceptíveis aos agravos físicos e psíquicos. Vários pesquisadores têm se esforçado na busca de identificar características clínicas possivelmente associadas a esta condição (WALSTON *et al.*, 2006).

O termo “frágil” e “fragilidade” são frequentemente associados a esta condição de vulnerabilidade em indivíduos idosos (SLAETS, 2006). Entretanto, não há uniformidade no uso deste conceito pela literatura médica (HOGAN *et al.*, 2003).

A associação destes termos com o processo de envelhecimento surgiu durante a década de setenta, quando monsenhor Charles F. Fahey e o *Federal Council on Aging* (FCA) dos Estados Unidos, descreveu segmento particular da população idosa a ser beneficiada por um sistema de seguro de renda e uma política nacional para o idoso frágil (ACHENBAUM, 1995).

Na literatura médica os termos “frágil” e “fragilidade” raramente foram aplicados ao estado do envelhecimento antes dos anos oitenta. A primeira publicação que utilizou o termo “idoso frágil” na literatura médica, indexada pelo “Medline”, surgiu em 1982. Desde então houve aumento crescente no uso deste termo nas publicações referentes ao indivíduo idoso (SWINNE *et al.*, 1998).

No início dos anos setenta, Bernard Isaacs realizou um estudo retrospectivo sobre as mortes que ocorreram durante o ano de 1968 nos residentes de Glasgow,

com idade de 65 anos ou superior. Nesta ocasião ele identificou, nestes idosos que foram a óbito, o que veria a ser o extremo do espectro da condição de fragilidade: indivíduos com idade igual ou superior a 75 anos, com perda da mobilidade, com incontinência fecal ou urinária e com comprometimento cognitivo (FB, 1998; ISAACS *et al.*, 1971).

Nos anos oitenta, os pesquisadores que utilizavam o termo “idoso frágil”, faziam referência aos indivíduos com 75 anos ou mais, com comprometimento mental ou físico, admitidos em programas de atenção geriátrica, que necessitavam de institucionalização ou dependentes para atividades de vida diária (STREIB, 1983). Conforme este entendimento, fragilidade e incapacidade eram termos referentes à mesma condição de saúde, tendo como causa o acometimento por doenças crônicas.

Nos anos noventa, houve uma mudança no entendimento da fragilidade desvinculando tal conceito do acometimento por doenças crônicas, da perda funcional ou da necessidade de institucionalização (HOGAN *et al.*, 2003). Nesta ocasião, uma conferência de consenso do “National Institutes of Health” sobre métodos de avaliação geriátrica definiu o idoso frágil como “*indivíduo com grande complexidade clínica e vulnerabilidade, portador de doenças com apresentações atípicas ou obscuras, portadora de grandes problemas cognitivos, afetivos e funcionais, especialmente vulneráveis a iatrogenias, socialmente isolados e economicamente privados, com alto risco de institucionalização prematura ou inapropriada*” (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 1988). Atualmente, a maioria das definições de fragilidade enfatiza a condição de vulnerabilidade, considerando as incapacidades e a institucionalização como desfechos associados a esta síndrome (HOGAN *et al.*, 2003).

1.1.2 Os modelos

Surgem, então, diversos modelos procurando descrever a condição de fragilidade, não necessariamente excludentes, podendo inclusive se sobrepor.

Modelos matemáticos ou demográficos buscavam explorar fatores associados a maior susceptibilidade, incapacidade ou morte (GIARD; LICHTENSTEIN; YASHIN, 2002). Speechley identificou, através deste modelo, nove critérios associados ao desfecho quedas: idade acima de 80 anos, alterações na marcha e equilíbrio, não

realização de exercícios físicos de caminhada, depressão, uso de sedativos, redução da força em ombros, incapacidade em membros inferiores e perda visual para curta distância (SPEECHLEY; TINETTI, 1991).

Outros modelos associavam fragilidade como condição intrínseca ao envelhecimento. Entretanto, estes conceitos são, pelo menos parcialmente refutados, ao fato de que a fragilidade esta associada ao envelhecimento, mas não seria uma consequência inevitável deste processo (ROWE; KAHN, 1987).

Os modelos genéticos defendem que, pelo menos de forma parcial, a condição de fragilidade depende de danos ao DNA nuclear e mitocondrial. Estudos em animais de laboratório identificaram a associação entre dano genômico e a alta mortalidade associada ao processo de envelhecimento (LUND *et al.*, 2002). Este dano, associado ao seu reparo incompleto, interfere no processo de produção energética e de síntese proteica (KIRKWOOD, 2002). A importância de tais achados chegou a ser ratificada em alguns estudos, apontando uma associação entre a presença do alelo da apolipoproteína E4 e maior declínio funcional (BLAZER; FILLENBAUM; BURCHETT, 2001), assim como também com maior mortalidade (GERDES *et al.*, 2000).

Outros modelos associam a fragilidade a uma condição primária que seria a sarcopenia (ROUBENOFF, 2000b). De fato, a perda de massa e de força muscular, é fenômeno comum no processo do envelhecimento humano e está associado à perda funcional e a incapacidade (JANSSEN; HEYMSFIELD; ROSS, 2002). Devido à importância da perda de massa e de força muscular nos indivíduos com maior susceptibilidade a incapacidades, vários estudos têm procurado identificar os possíveis mecanismos envolvidos na sarcopenia, entretanto, estes permanecem ainda inconclusos (BEAUFRERE; BOIRIE, 1998; CARMELI; COLEMAN; REZNICK, 2002).

Em contraponto a modelos reducionistas, associando a condição de fragilidade à disfunção de um único sistema orgânico (como o muscular), surgiram modelos que defendem a disfunção de múltiplos sistemas biológicos (HADLEY EC, 1993), associados ao curso de vida do indivíduo (BEN-SHLOMO; KUH, 2002) ou à combinação de fatores biomédicos e psicossociais (DR, 1991).

1.1.3 Os critérios

Vários pesquisadores procuraram elaborar critérios de identificação desta condição após o entendimento sobre a diferença entre a condição de fragilidade e o conceito de incapacidade (CAMPBELL; BUCHNER, 1997; CHIN *et al.*, 1999).

Cerca de trinta critérios já foram utilizados para identificar idosos com fragilidade. Estes foram utilizados em várias populações diferentes, assim como também com objetivos diversos (HOGAN *et al.*, 2003).

Como consequência, foram identificados diversos percentuais de prevalência de fragilidade em idosos. A Associação Médica Americana encontrou prevalência de 40% da condição de fragilidade em idosos com 80 anos ou mais (AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, 1990). Na Holanda, alguns autores identificaram prevalência de 32%, utilizando como instrumento o *Groningen Fragility Indicator – GFI* (SCHUURMANS *et al.*, 2004). Neste mesmo país, o estudo *Longitudinal Aging Study Amsterdam - LASA*, utilizando uma população com idade entre 55 e 85 anos, encontrou uma prevalência de fragilidade de 12 a 21% (PUTS; LIPS; DEEG, 2005).

A dificuldade em estabelecer critérios aplicáveis a populações diversas e com especificidade semelhante é outro desafio. Essa dificuldade é vista perfeitamente nos estudos realizados no Brasil, um país com dimensões continentais e com uma considerável variedade sociocultural e econômica. Aragão identificou prevalência de 16,2% em estudo realizado em 1061 indivíduos com idade de 60 anos ou mais no Bairro Rodolfo Teófilo em Fortaleza, Brasil (ARAGÃO, 2010). No Estado do Rio Grande do Norte, também no nordeste brasileiro, Amaral *et al.* (2013) encontraram uma prevalência de 18,3% de fragilidade em uma amostra com 300 idosos residentes na capital desse Estado. Enquanto isso, Sousa *et al.* (2012) identificaram uma prevalência de 17,1% em uma amostra com 391 idosos com idade de 65 anos ou mais em um município do interior deste mesmo Estado. Em estudos realizados com populações residentes em outras regiões consideradas como mais desenvolvidas, percentuais menores de prevalências menores para fragilidade em idosos foram encontradas. Vieira *et al.* (2013) identificaram uma prevalência de 8,7% de fragilidade em uma amostra com 601 idosos residentes na capital do Estado de Minas Gerais. Moreira e Lourenço (2013) encontraram uma taxa de prevalência semelhante (9,1%) em um estudo com 847 idosos residentes na cidade do Rio de Janeiro. Neri *et al.* (2013) realizou estudo com 3.478 indivíduos com 65 anos ou

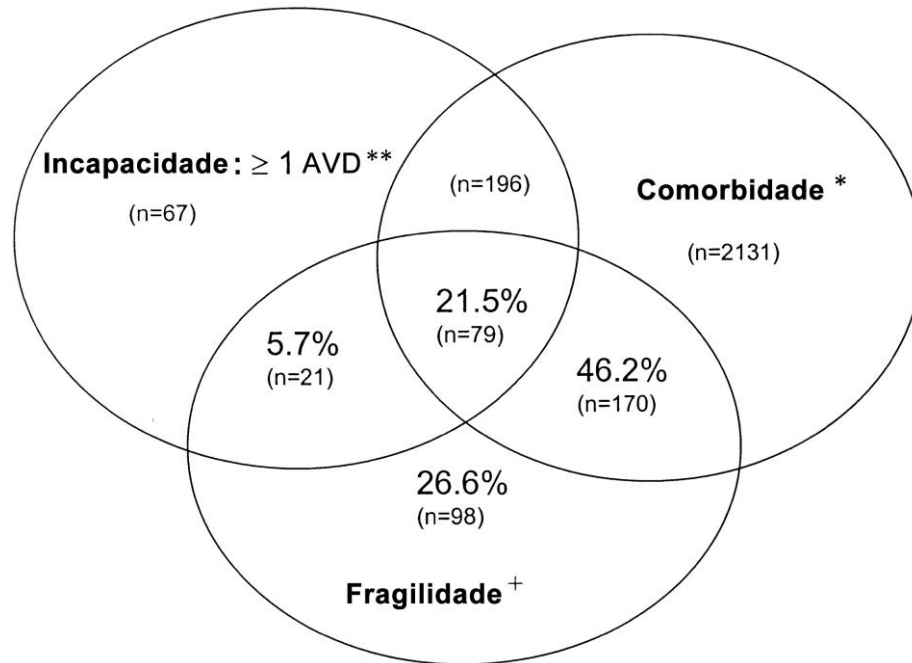
mais avaliados pelo protocolo da rede de pesquisa FIBRA, acrônimo de Fragilidade em Idosos Brasileiros, e encontrou uma prevalência de fragilidade de 9,1%, sendo estes idosos residentes em Estados do Norte (Pará), Nordeste (Paraíba e Piauí), Sudeste (São Paulo e Minas Gerais) e Sul (Rio Grande do Sul). Além da influência de aspectos muitas vezes menosprezados como socioculturais e econômicos, a complexidade, e quem sabe heterogeneidade, da fisiopatologia associada a esta condição pode resultar em prevalências discrepantes quanto à fragilidade.

Apesar do empenho de vários pesquisadores na elaboração de critérios para identificação da fragilidade, poucos estudos observacionais avaliaram a reprodutibilidade (MCDOWELL, 1996) e a capacidade destes critérios em prever desfechos desfavoráveis (CHIN A PAW *et al.*, 1999; ROCKWOOD *et al.*, 1999; SALIBA *et al.*, 2001).

O estudo de Fried *et al.* (2001), realizado através da análise dos dados do *Cardiovascular Health Study* (CHS) permitiu a caracterização de um fenótipo associado à condição de fragilidade em idosos. Após a avaliação de 5.317 indivíduos com idade de 65 a 101 anos, foram identificados cinco critérios, os quais foram relacionados à chamada fragilidade no idoso. Os critérios estabelecidos foram: perda de peso não intencional, exaustão avaliada por autorrelato de fadiga, diminuição da força de preensão, baixo nível de atividade física e lentidão. A presença de três destes cinco critérios esteve associada a graves desfechos; quedas, piora da mobilidade e das incapacidades, hospitalizações e morte, após um seguimento de três anos (FRIED *et al.*, 2001).

Este estudo revelou ainda que, apesar de o fenótipo de fragilidade coexistir frequentemente com doenças e com incapacidades, elas seriam distintas e independentes (FRIED *et al.*, 2001) (Figura 1).

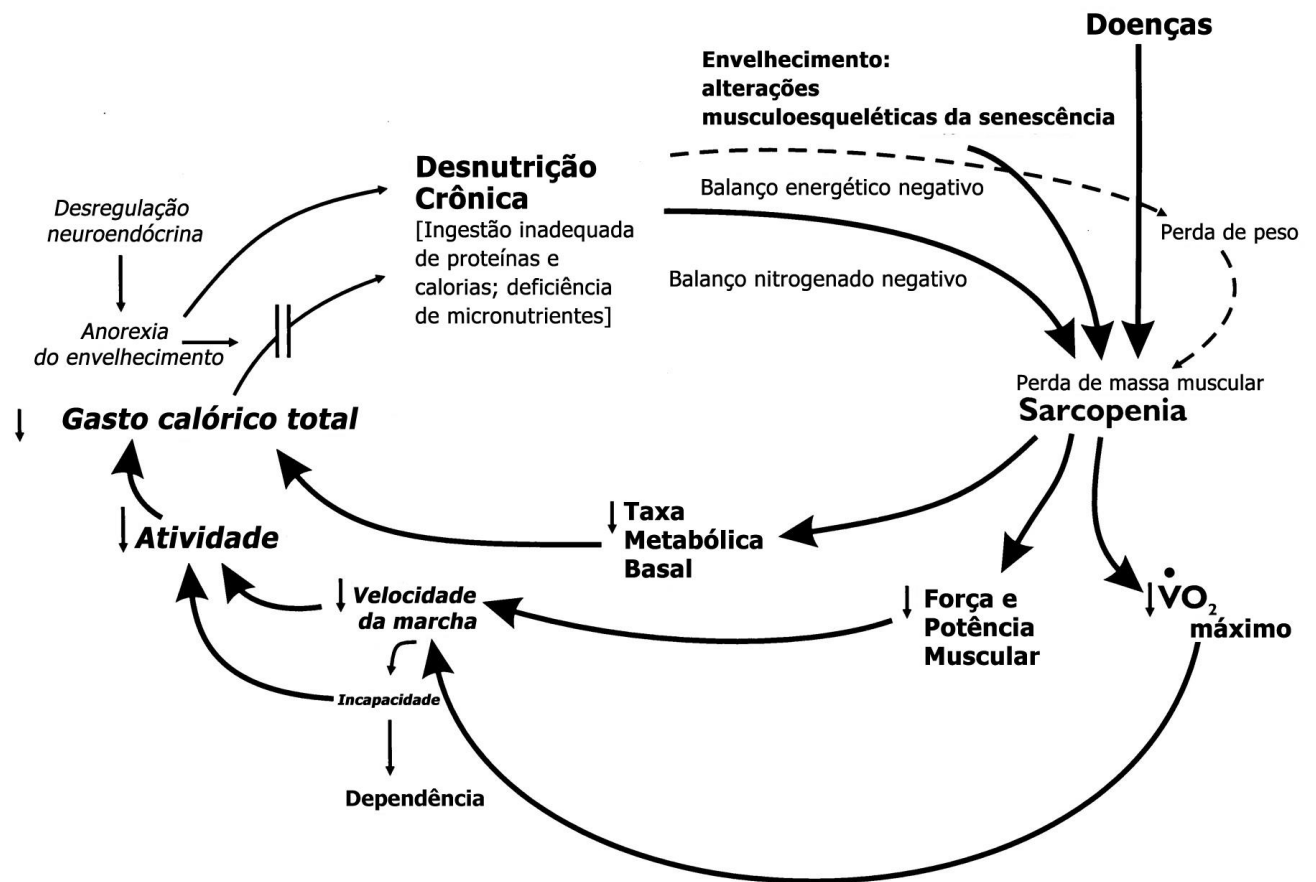
Figura 1. Digrama de Venn mostrando a extensão da sobreposição de fragilidade com incapacidade para AVD (atividades de vida diária) e comorbidade (≥ 2 doenças).



Fonte: Extraído de: Fried *et al.*, 2011

Fried *et al.* (2001) utilizaram a validação destes critérios para legitimar um modelo hipotético de um ciclo com a interligação dos sinais e sintomas da fragilidade no idoso. Neste ciclo, a sarcopenia aparecia com posição de destaque na fisiopatologia da fragilidade (FRIED *et al.*, 2001) (Figura 2).

Figura 2. Ciclo hipotético da fragilidade e associações de sinais e sintomas clínicos.



Fonte: Extraído de: Fried *et al.*, 2011

Outro estudo, realizado por Bandeen-Roche *et al.* (2006), permitiu a validação dos critérios do fenótipo de fragilidade, anteriormente identificados no estudo de Fried. *et al.* Foram realizadas a validação-cruzada e a validação interna destes critérios, através da análise de dados de dois estudos prospectivos complementares: o *Women's Health and Aging Studies* (WHAS) I, do qual foi obtida uma amostra com 1.002 mulheres com idade de 65 anos ou mais, e o WHAS II, sendo obtido deste um subgrupo com 436 mulheres com idade entre 70 e 79 anos (BANDEEN-ROCHE *et al.*, 2006).

1.1.4 A fisiopatologia

Quatro anos após a publicação dos critérios de fragilidade de Fried *et al.*, uma conferência da Sociedade Americana de Geriatria (*American Geriatrics Society*) e do Instituto Nacional do Envelhecimento (*National Institute of Aging*) elaborou um

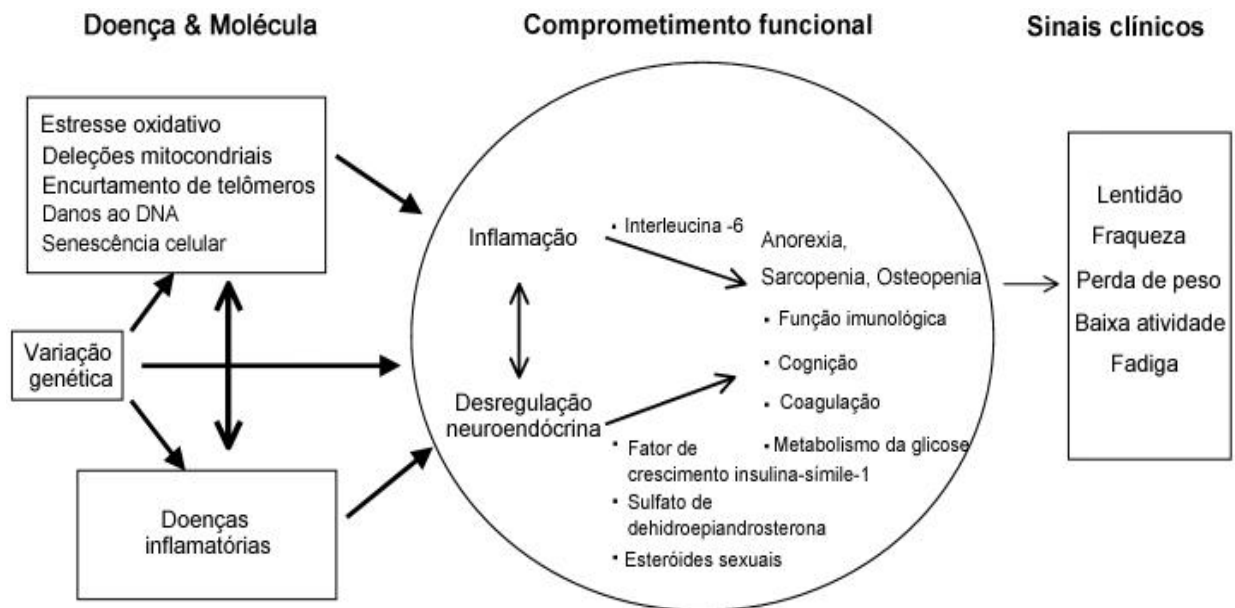
relatório que buscava estabelecer definições e recomendações para pesquisas em fragilidade (WALSTON *et al.*, 2006).

Dentre as instruções para os futuros estudos, este relatório alertou para a necessidade de se buscar definir fragilidade como um fenótipo e não como uma síndrome clínica. Chamou ainda a atenção sobre a necessidade de identificar a participação de fatores genéticos, celulares, fisiológicos, psicológicos e sócio-comportamentais sobre o fenótipo de fragilidade (WALSTON *et al.*, 2006).

No modelo proposto por Fried *et al.* (2001), incorporado por outros autores (JANSSEN; HEYMSFIELD; ROSS, 2002; ROUBENOFF, 2000a), a fragilidade estaria associada, pelo menos em parte, a alterações relacionadas à idade, e não a doença, como sarcopenia (EVANS, 1995), anorexia, e não a doença (MORLEY, 1997).

De acordo com o relatório da conferência sobre fragilidade da Sociedade Americana de Geriatria, esse fenótipo estaria associado à tríade com participação da sarcopenia, bem como da desregulação neuroendócrina e da disfunção imunológica (WALSTON *et al.*, 2006) (Figura 3).

Figura 3. Visão da via molecular, fisiológica e clínica hipotética da fragilidade.



Esta via ilustra conexões prováveis ou possíveis entre declínio molecular, fisiológico e funcional. Setas apontando em ambas as direções ilustra potenciais interações entre sistemas.
 Fonte: Extraído de: Walston *et al.*, 2006

Quanto às alterações neuroendócrinas, a redução dos níveis séricos do andrógeno da adrenal sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) e da molécula mensageira do hormônio do crescimento fator de crescimento insulina-símile 1 (IGF-1) tem sido associadas à fragilidade, definida como redução da força, da resistência, da velocidade da marcha e do peso corporal e da atividade física (LENG *et al.*, 2004). Outras alterações neuroendócrinas também têm sido sugeridas como fatores contribuintes para a fragilidade, como a redução nos níveis de testosterona (MORLEY *et al.*, 1997), a elevação nos níveis de hormônio luteinizante (LH) (VAN DEN BELD *et al.*, 1999) e do cortisol matinal bem como menor resposta ao teste de supressão com a dexametasona (CARVALHAES-NETO *et al.*, 2003).

Desregulações no sistema imunológico, caracterizadas por um estado de inflamação crônica, sob baixo nível, foram propostas como causa subjacente da fragilidade no idoso (BRUUNSGAARD; PEDERSEN, 2003; COHEN, 2000; COHEN; HARRIS; PIEPER, 2003). Elevações dos níveis de interleucina-6 (IL-6) e de outros mediadores inflamatórios têm sido apontadas como contribuintes para esta condição, responsável pela exacerbação da perda de massa muscular (LENG *et al.*,

2002; WALSTON *et al.*, 2002). Foram identificadas correlações positivas entre a fragilidade e os níveis de IL-6, proteína C reativa (PCR), número de monócitos e de leucócitos totais (LENG *et al.*, 2002; LENG *et al.*, 2005; LIPSITZ, 2002). Outros estudos também mostraram correlação positiva entre a fragilidade e os níveis séricos de fibrinogênio, glicoproteína envolvida nas etapas finais da coagulação e que também serve de marcador bioquímico de inflamação (GALE *et al.*, 2013). Estes marcadores inflamatórios foram associados a maior vulnerabilidade, a incapacidades e mesmo a morte, fortalecendo seus papéis na fisiopatologia da fragilidade (ROUBENOFF *et al.*, 2003).

Alterações do sistema nervoso central e do sistema nervoso autonômico têm sido também relacionadas com a fragilidade em idosos (WALSTON *et al.*, 2006). Sinais de disfunções neurológicas são frequentemente identificadas em idosos, até então sem o diagnóstico (PERRIN *et al.*, 1997). Tais disfunções neurológicas estão associadas a comprometimento da função de membros inferiores, quedas e redução da atividade física (GAUCHARD *et al.*, 2003). Há evidências de que o principal fator que leva a perda de massa muscular no idoso seja a redução do número de neurônios alfa, o que resulta em menor estimulação elétrica basal das fibras musculares (WELLE, 2002).

A avaliação do sistema nervoso autonômico permite a mensuração da plasticidade e da adaptabilidade do indivíduo (TIMMERMANS *et al.*, 2013; ZHENG; ZENG; WU, 2013). Com este objetivo, a mensuração da função autonômica deve ser realizada de forma dinâmica, mediante a aplicação de testes provocativos validados, como a manobra de Valsalva ou de mudança postural. A resposta do indivíduo frente a estes testes estressores pode identificar maior vulnerabilidade neurológica e a fragilidade (WALSTON *et al.*, 2006).

A coexistência de aumento das citocinas inflamatórias, alterações endocrinológicas, do sistema nervoso central e autonômico, e da musculatura esquelética na fragilidade não parece ser um fenômeno aleatório. Há evidências sobre a ligação biológica entre elevação do marcador bioquímico de inflamação IL-6 e a perda óssea e muscular, anemia, resistência insulínica, modulação imunológica e estimulação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (ERSHLER; KELLER, 2000). A regulação da IL-6 sofre influência de uma série de outras citocinas como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-10 (IL-10) e interferon gama (ERSHLER; KELLER, 2000). As múltiplas interações entre tais

fatores resultariam numa resposta inflamatória com ativação da cascata da coagulação, do sistema complemento, do sistema imunológico e das células endoteliais (TRACY, 2003).

A ativação de uma resposta hipofisária-adrenal desencadeada por exposição às endotoxinas foi uma das primeiras evidências da interação entre inflamação e atividade do sistema nervoso central (WEXLER; DOLGIN; TRYCZYNSKI, 1957). Posteriormente, Besedovsky *et al.* (1977) demonstrou que a inflamação em tecidos periféricos alterava a sinalização neuronal no hipotálamo. Contudo, esta comunicação é bidirecional, pois assim como as citocinas podem ativar o eixo hipotalâmico-hipofisário com conseqüente liberação de glicocorticoides, esses últimos podem suprimir os mecanismos da inflamação (BESEDOVSKY *et al.*, 1986).

Inter-relações entre citocinas inflamatórias e atividade do sistema neurológico também foram evidenciadas em estudos que comprovaram a síntese de IL-1 e de TNF- α por neurônios do sistema nervoso central (BREDER; DINARELLO; SAPER, 1988; BREDER *et al.*, 1994). A participação destas citocinas na comunicação neuronal tem sido relacionada ao mecanismo da dor patológica. Watkins e Maier (2002) propuseram que citocinas produzidas por células da glia alterariam a excitabilidade neuronal, determinando o desenvolvimento de dor intratável.

A integração entre o sistema nervoso autonômico e a inflamação tem sido também identificada em alguns estudos. Tradicionalmente, as funções autonômicas têm sido organizadas através da divisão em dois ramos principais, o sistema nervoso simpático (SNS) e o parassimpático (SNP).

A estimulação das vias simpáticas resulta na resposta fisiológica denominada de “correr ou lutar”, caracterizada por aumento na frequência cardíaca, na pressão arterial, na mobilização dos estoques de energia e aumento da excitação. Os principais neurotransmissores envolvidos nesta resposta são a adrenalina, noradrenalina e a dopamina, os quais mediam respostas celulares interagindo com receptores adrenérgicos acoplados à proteína-G ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$ e $\beta 3$) e receptores dopaminérgicos (D1, D2 e D3) (WESS; EGLIN; GAUTAM, 2007).

Já a estimulação do sistema nervoso parassimpático outro tipo de resposta fisiológica denominada de “comer e dormir”, caracterizada por diminuição da frequência cardíaca, da contratilidade cardíaca e aumento das funções digestivas. Seu principal neurotransmissor é a acetilcolina que interage com receptores muscarínicos, acoplados à proteína G (M1, M2, M3, M4 e M5) e com receptores

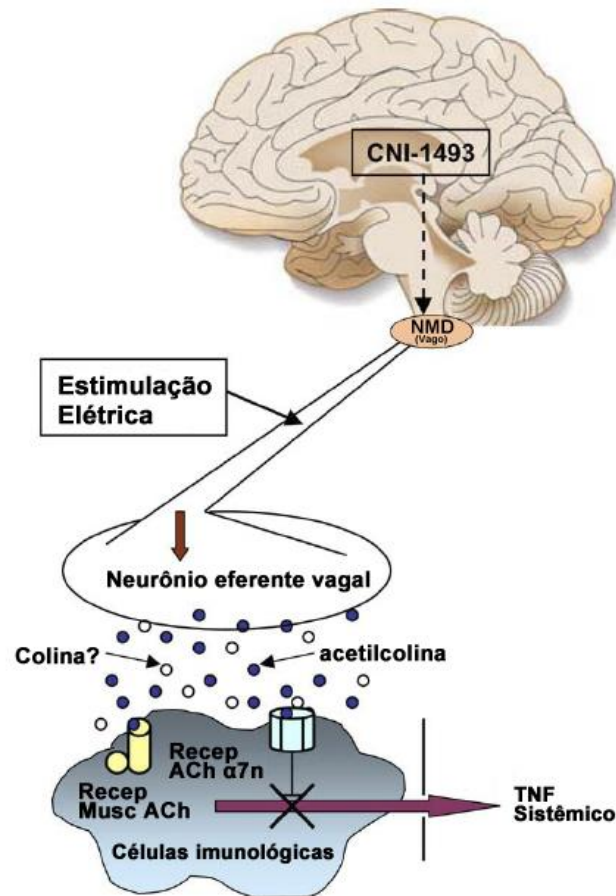
nicotínicos, que são canais iônicos presentes em células neuronais e musculares (WESS; EGLIN; GAUTAM, 2007).

Recentemente, alguns autores identificaram o sistema imune como o nosso sexto sentido (BLALOCK; SMITH, 2007), uma vez que a síntese de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6 e de TNF- α é regulada, pelo menos parcialmente, por vias do sistema nervoso autônomo (ELENKOV *et al.*, 2000; TRACEY, 2002).

Borovikova *et al.* (2000) descreveram a supressão por via vagal eferente da liberação de citocinas pró-inflamatórias, com consequente inibição da inflamação, sugerindo assim uma função vagal até então desconhecida: a via colinérgica anti-inflamatória. Este reflexo funciona como mecanismo de defesa do organismo ao ser exposto a situações como infecção, trauma ou estresse (VINIK, 2012).

O neurotransmissor acetilcolina tem efeito sobre células do sistema imune que expressam a subunidade $\alpha 7$ do receptor nicotínico de acetilcolina ($\alpha 7nAChR$). Esse tem ação inibitória tônica nas células do sistema imune, semelhante aos efeitos do sistema parassimpático sobre a inibição da frequência cardíaca. Uma resposta inflamatória exagerada tem sido identificada após vagotomia, enquanto que a estimulação do nervo vago regula negativamente a produção de citocinas inflamatórias TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8, sem alterar a liberação de citocina anti-inflamatória IL-10 e TGF- β (VINIK, 2012) (Figura 4).

Figura 4. Regulação da inflamação através da via colinérgica anti-inflamatória.



DNM (núcleo motor dorsal), Recep ACh $\alpha 7n$ (receptor colinérgico nicotínico $\alpha 7$), Recep Musc ACh (receptor colinérgico muscarínico), TNF (fator de necrose tumoral), CNI-1493 (inibidor de citocinas pró-inflamatórias).

Fonte: Extraído de: Pavlov e Tracey, 2005.

Desde então surgiram estudos procurando identificar uma associação entre alterações autonômicas e inflamação em pacientes com obesidade, diabetes, doença de Alzheimer, artrites, asma, aterosclerose, câncer, fibrose cística, doença inflamatória intestinal, psoríase, artrite psoriática e sepse (BENCHERIF *et al.*, 2010). Associação entre marcadores inflamatórios e controle autonômico tem sido descrita também em populações saudáveis (VON KANEL *et al.*, 2008).

1.2 Avaliação da atividade do sistema nervoso autonômico

1.2.1 O controle do sistema nervoso autonômico sobre o sistema cardiovascular

Pelo menos parcialmente, o sistema cardiovascular é controlado pela atividade do SNA. Através de vias aferentes, terminações nervosas simpáticas exercem efeito sobre todo o miocárdio. Enquanto isso, vias aferentes parassimpáticas agem no nodo sinusal, miocárdio atrial e nodo atrioventricular (AUBERT; SEPS; BECKERS, 2003). Esta ação do SNA é influenciada por barorreceptores, quimiorreceptores, receptores atriais e ventriculares, pelo sistema respiratório, vasomotor, temoregulador e renina-angiotensina-aldosterona (COOKE *et al.*, 1998). A complexa interação entre estes fatores resulta em aferência de informações para o SNA, o qual gera respostas eferentes de estímulo ou inibição, por vias simpáticas e parassimpáticas, modificando a frequência cardíaca. Uma maior ativação simpática e menor inibição vagal resultam em aumento da frequência cardíaca. Já a redução desta frequência resulta do aumento da atividade vagal (RAJENDRA ACHARYA *et al.*, 2006).

A ação contínua do SNA sobre o coração ocasiona irregularidade da frequência cardíaca, batimento a batimento, embora confira agilidade do coração em se adaptar a estímulos fisiológicos (sono, alterações respiratórias, hemodinâmicas e metabólicas) e ambientais (exercício físico, estresse mental, ortostatismo), assim como também na competência deste em equilibrar desordens induzidas por drogas ou doenças (CARUANA-MONTALDO; GLEESON; ZWILLICH, 2000; CATAI *et al.*, 2002).

1.2.2 Avaliação do sistema nervoso autonômico através da variabilidade da frequência cardíaca

A avaliação dos reflexos cardiovasculares é considerada padrão-ouro na avaliação do sistema nervoso autonômico. Estes têm boa sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade, além de serem não invasivos, seguros, bem padronizados e facilmente realizados (VINIK; ZIEGLER, 2007). Uma das formas de avaliar estes reflexos cardiovasculares é o método de análise da variabilidade da

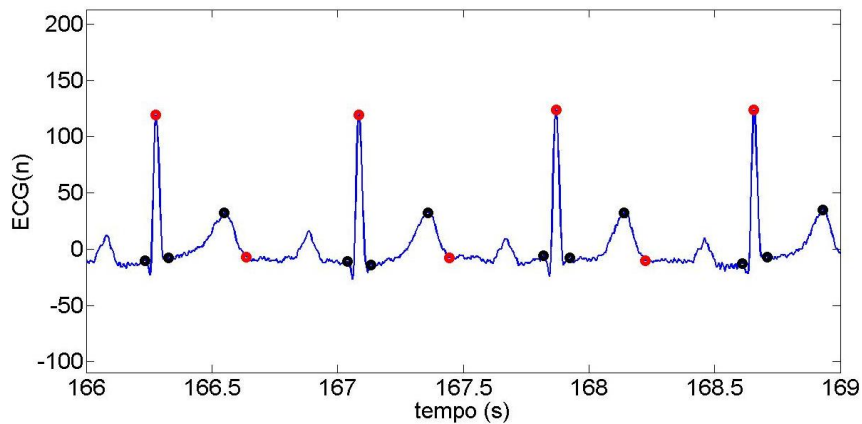
frequência cardíaca. Este é obtido a partir de um traçado eletrocardiográfico, tratando-se, portanto de método não invasivo, capaz de mensurar, de forma simultânea e independente, a atividade simpática e parassimpática (AKSELROD *et al.*, 1981), e identificar alterações do equilíbrio autonômico (MALIK; CAMM, 1993).

O interesse clínico sobre a análise da variabilidade da frequência cardíaca surgiu em 1965, quando Lee e Hon (1965) evidenciaram uma aplicação clínica deste método na monitorização do sofrimento fetal. A aplicabilidade clínica deste método em adultos foi identificada por Wolf *et al.* (1978), quando encontraram uma associação entre diminuição da VFC e um aumento da mortalidade pós infarto agudo do miocárdio.

Desde então, a VFC vem sendo cada vez mais estudada, objetivando identificar a sua utilidade na avaliação dos fenômenos autonômicos em indivíduos saudáveis, atletas e portadores de doenças. Mudanças no padrão de VFC são indicadores sensíveis e precoces de alterações na saúde. Altos índices de VFC são comuns em indivíduos saudáveis, sendo sinais de uma boa adaptação do SNA. De forma inversa, baixos índices de VFC são sinais de baixa eficiência do SNA e de adaptação anormal. Essa última indica desregulação no SNA, a qual frequentemente se constitui um sinal precoce de alterações na saúde (PUMPRLA *et al.*, 2002).

Os índices VFC são obtidos a partir de um registro eletrocardiográfico, o qual pode ser de longos intervalos de tempo como 24 horas, ou de períodos mais curtos com 5 a 15 minutos. Os intervalos entre cada batimento cardíaco, identificados através das ondas R do traçado eletrocardiográfico (iRR), podem ser extraídos do sinal de um eletrocardiograma ou captados com o uso de monitores de frequência cardíaca (Figura 5). A VFC são as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos sinusais (também chamados de normais) consecutivos (iNN). Essas oscilações são expressas em tacogramas, gráficos que registram a variação dos iNN em função do tempo.

Figura 5. Detecção e extração dos intervalos RR pelo programa MATLAB® (versão 7.6.0.324 R 2008a) do traçado eletrocardiográfico de um voluntário do nosso estudo.



As oscilações dos iNN podem ser analisadas no domínio do tempo e da frequência.

A análise da VFC no domínio do tempo é realizada por meio do cálculo de índices baseadas em relações estatísticas. Esses índices traduzem flutuações na duração dos ciclos cardíacos e são obtidos a partir de registros de longa duração como o exame tipo “Holter” de 24 horas. Estes são divididos em duas categorias: índices baseados na comparação entre dois intervalos RR adjacentes e índices baseados na medida dos intervalos RR individualmente.

Enquanto a estimulação simpática tarda alguns segundos para se manifestar, a estimulação parassimpática resulta numa resposta rápida e de curta duração, sendo possível identificá-la já no primeiro ou segundo intervalo RR subsequente. Portanto, os índices calculados a partir de iRR adjacentes refletem o tônus parassimpático. Estes índices são rMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre iNN adjacentes) e pNN50 (porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 milissegundos).

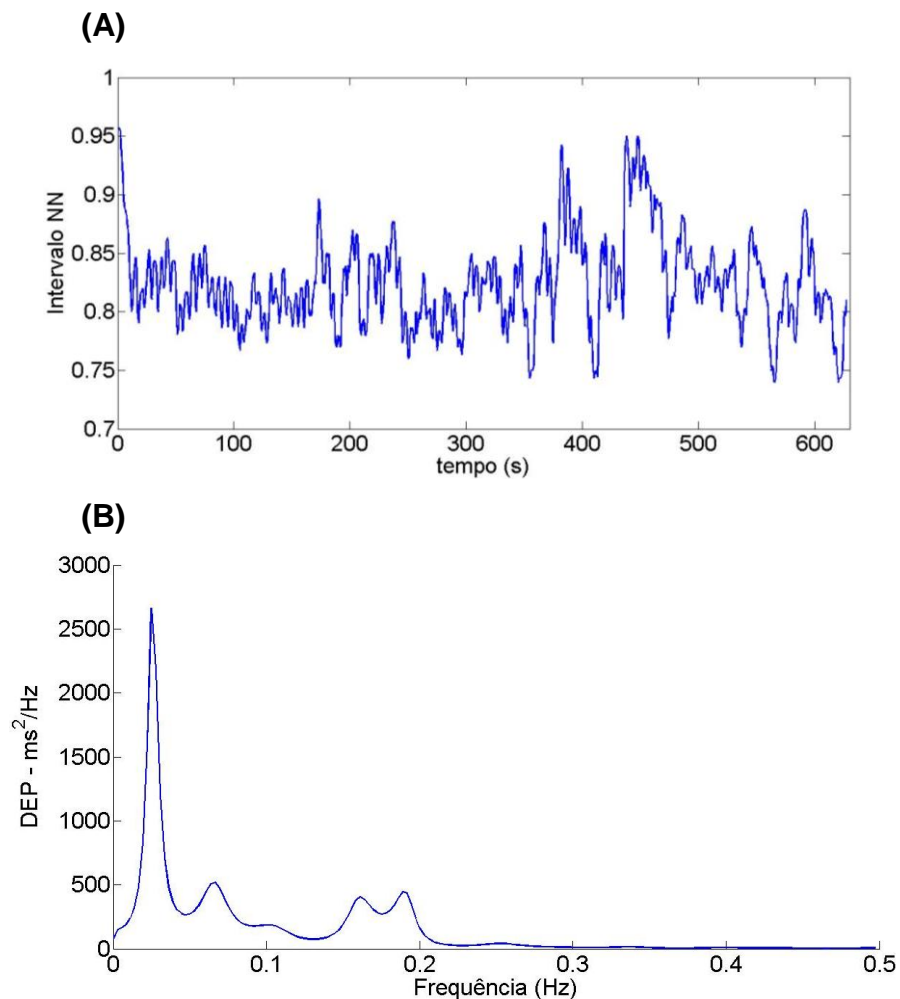
Já os índices baseados na medida dos intervalos RR individualmente sofrem influência da atividade simpática e parassimpática, portanto não permitem identificar se as alterações da VFC estão associadas a um aumento do tônus simpático ou à diminuição do tônus vagal. Esses índices são SDNN (desvio padrão de todos os iNN), SDANN (desvio padrão das médias dos iNN, a cada 5 minutos, em um intervalo de tempo) e SDNNi (média do desvio padrão dos iNN a cada 5 minutos) (

(TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996).

A avaliação da VFC no domínio da frequência é a mais utilizada atualmente, quando se trata de estudos com indivíduos em condições de repouso (BRUNETTO *et al.*, 2005). Este método permite identificar flutuações periódicas da frequência cardíaca em registros contínuos do eletrocardiograma durante períodos curtos (5 a 15 minutos) ou prolongados (24h). Além disso, permite também avaliar de forma individualizada cada um dos componentes do SNA (simpático e parassimpático) e sua relação com outros sistemas como o respiratório, vasomotor, termorregulador, renina-angiotensina-aldosterona e com o sistema nervoso central.

A avaliação da VFC no domínio da frequência utiliza um processo denominado análise espectral. A partir do traçado eletrocardiográfico é construído um gráfico chamado tacograma, o qual registram a variação dos iNN em função do tempo. A análise espectral consiste na decomposição do tacograma em diferentes componentes de frequência expressas em Hertz (Hz) (Figura 6).

Figura 6. (A) Tacograma (variação dos iNN em função do tempo), (B) decomposição do tacograma em componentes de frequência.



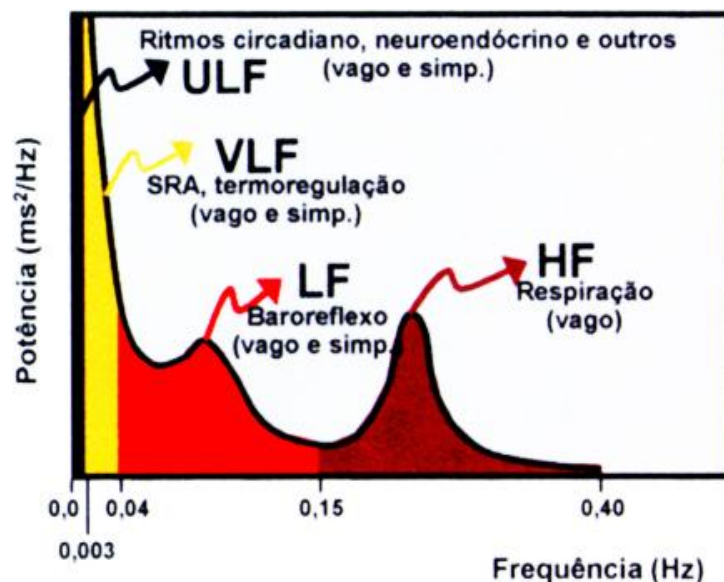
Fonte: Extraído do traçado eletrocardiográfico de um voluntário do nosso estudo.

A partir do traçado eletrocardiográfico é construído um gráfico chamado tacograma, o qual registram a variação dos iNN em função do tempo. A análise espectral consiste na decomposição do tacograma em diferentes componentes de frequência expressas em Hertz (Hz).

Esta decomposição dá origem à função densidade espectral de potência ou espectro de potência, a qual pode ser subdividida em quatro bandas de frequência. Ademais, o cálculo da área compreendida por cada uma das quatro bandas de frequência, expressa em ms², permite separar a quantidade de variância (potência) atribuída a cada frequência. As quatro bandas de frequência são: componente de alta frequência (*High Frequency* - HF), com variação de 0,15 a 0,4Hz, que corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago

sobre o coração; componente de baixa frequência (*Low Frequency* - LF), com variação entre 0,04 e 0,15Hz, que é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático; componentes de muito baixa frequência (*Very Low Frequency* - VLF) e ultrabaixa frequência (*Ultra Low Frequency* - ULF) - índice menos utilizado, cuja explicação fisiológica ainda está em discussão e parece estar relacionada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação e ao tônus vasomotor periférico. Esta última está ausente em registros de curta duração (VINIK; ZIEGLER, 2007) (Figura 7).

Figura 7. Análise espectral da VFC: componentes, bandas, nervos eferentes e moduladores fisiológicos.



Fonte: Extraído de: www.cardios.com.br/Jornais/jornal-20/metodos%20diagnosticos.htm

A razão LF/HF permite avaliar alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o equilíbrio simpato-vagal (VINIK; ZIEGLER, 2007). A normalização dos dados da análise espectral pode ser utilizada para minimizar os efeitos das alterações da banda de VLF. Essa é determinada a partir da divisão da potência de um dado componente (LF ou HF) pelo espectro de potência total, subtraída do componente de VLF e multiplicada por 100, sendo então expressa em unidades normalizadas (*normalized units* - nu) (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND

THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996).

A intensidade dos componentes do espectro de potência reflete a modulação autonômica (diferença entre ativação e inibição fisiológica) e não o grau de atividade tônica do SNA. Assim, a diminuição do componente HF, que ocorre durante uma mudança postural, por exemplo da posição de decúbito para a ortostática, significa diminuição da modulação parassimpática com diminuição concomitante da atividade tônica vagal. Por outro lado, pode haver situações onde a modulação vagal esteja diminuída apesar do aumento da atividade tônica parassimpática. Isso ocorre quando há um estímulo intenso sobre o SNP. Por exemplo, durante a indução de aumentos da pressão arterial com fenilefrina e a consequente diminuição reflexa da frequência cardíaca (MALIK; CAMM, 1993).

A avaliação da função autonômica através dos índices de VFC no domínio da frequência é realizada utilizando registros eletrocardiográficos de curta duração (5 a 15 minutos) obtidos em repouso ou durante testes com estímulos diversos. Alguns destes testes são invasivos, dificultando a aplicação rotineira como: manobra de Valsalva com registro da pressão arterial invasiva e da VFC (MANCO *et al.*, 1969); estimulação compressiva do seio carotídeo por um colar pneumático (ECKBERG, 1980); bloqueio farmacológico total das atividades simpática e vagal cardíacas com atropina e propranolol (AMORIM *et al.*, 1982); teste do barorreflexo com drogas vasopressoras ou vasodilatadoras (GRIBBIN *et al.*, 1971; PICKERING *et al.*, 1972); exercício dinâmico em esteira (GALLO *et al.*, 1987) e teste da indução passiva da postura ortostática (*head-up tilt table test*) (RUBIN *et al.*, 1993). Entretanto, outros são simples e não invasivos como: teste da imersão da mão e do antebraço em água a baixa temperatura de 4°C (*cold pressor test*) (HINES JUNIOR; BROWN, 1936); arritmia respiratória em curto período de tempo (BENNETT *et al.*, 1978); manobra postural ativa (MPA) (EWING *et al.*, 1985); esforço manual isométrico (*handgrip test*) (MARIN-NETO *et al.*, 1986); imersão da face em água à temperatura ambiente (*diving test*) (GALLO *et al.*, 1988); análise da variação barorreflexa dos intervalos durante a manobra de Valsalva (SCHUMER; MILLER-CRAIN; PFEIFER, 1988); esfriamento facial por meio de bolsas contendo água gelada (*cold face test*) (KHURANA *et al.*, 1977) e estresse mental por meio de testes de atenção e de cálculos aritméticos (BLITZ; HOOGSTRAATEN; MULDER, 1970).

A MPA é um teste não invasivo, simples e mais efetivo para avaliar a resposta cardíaca simpática e a liberação vagal do que a manobra postural passiva (*head-up tilt table test*). A MPA provoca não somente uma estimulação reflexa sobre barorreceptores, como também a contração dos músculos dos membros inferiores, evento ausente na manobra passiva e que contribui para indução de variações maiores na frequência cardíaca (SMIT *et al.*, 1999).

A presença de batimentos ectópicos prematuros ou de artefatos interfere na análise da VFC, comprometendo a confiabilidade dos índices obtidos. Estes devem ser removidos ou corrigidos por métodos de filtragem capazes de detectar intervalos RR anormais. Recomenda-se o uso de séries com mais de 90 a 95% batimentos sinusais para que se obter a análise confiável da VFC. Outras condições como transplantes cardíacos, presença de arritmias e marca-passos produzem intervalos RR inadequados para avaliação da VFC, limitando o uso desse método (LOGIER; DE JONCKHEERE; DASSONNEVILLE, 2004).

1.3 Hipótese

No contexto da biogerontologia, foram realizados alguns estudos sobre a fragilidade e a inflamação (FERNANDEZ-GARRIDO *et al.*, 2014; LENG *et al.*, 2004; PUTS *et al.*, 2005). Enquanto isso, poucos estudos exploraram a relação entre fragilidade e disfunção autonômica (CHAVES *et al.*, 2008; VARADHAN *et al.*, 2009). Entretanto, de acordo com nosso conhecimento, a associação entre modulação autonômica e inflamação ainda não foi descrita em idosos com fragilidade. Além disso, não se sabe sobre uma possível influência desta associação no mecanismo fisiopatológico da sarcopenia relacionada à condição de fragilidade. Através deste trabalho, buscou-se comprovar a hipótese da existência de associação entre diminuição da modulação autonômica e inflamação em idosos com fragilidade.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho foi avaliar associações entre marcadores inflamatórios e modulação do sistema nervoso autonômico em idosos frágeis e robustos.

2.2 Objetivos específicos

O presente trabalho teve como objetivos específicos identificar em idosos frágeis e robustos:

1. Diferenças quanto aos indicadores bioquímicos de inflamação: proteína C reativa ultrasensível (PCR), interleucina-6 (IL-6) e fibrinogênio.
2. Diferenças quanto à modulação do sistema nervoso autonômico por método de análise da variabilidade da frequência cardíaca.
3. Eventual associação entre modulação autonômica e os níveis de marcadores bioquímicos de inflamação: PCR ultrasensível, IL-6 e fibrinogênio.
4. Eventual associação entre os níveis de marcadores bioquímicos de inflamação PCR ultrasensível, IL-6 e fibrinogênio e os critérios de fragilidade: força de preensão palmar e velocidade da marcha.

3 MATERIAL E MÉTODOS

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (# 1201009) (Documento em anexo) e custeado parcialmente pela Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico - FUNCAP (Processo: 043/07). Contamos com a parceria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP-FMRP) que cedeu o Eletrocardiógrafo digital com *software*. A avaliação da variabilidade da frequência cardíaca foi realizada em parceria com o laboratório do Departamento de Engenharia de Teleinformática do Centro de Tecnologia da Universidade Federal do Ceará (UFC).

3.1 Participantes

Foram recrutadas pessoas idosas da comunidade, com idade de 60 anos completos ou mais. Esta seleção ocorreu de forma aleatória, a partir de um banco de dados, construído por ocasião de pesquisa da Rede de Pesquisa sobre Estudos da Fragilidade em Idosos Brasileiros (Rede FIBRA), vinculada à Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade Estadual de Campinas e Universidade de São Paulo, destinada originalmente a identificar a prevalência do fenótipo de fragilidade em idosos no bairro Rodolfo Teófilo de Fortaleza.

Localizado nas cercanias do HUWC, o bairro Rodolfo Teófilo foi dividido em 21 setores censitários, segundo método do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE). Durante o período de abril a dezembro de 2008 foram realizadas entrevistas domiciliares visando identificar a presença de critérios de fragilidade segundo Fried *et al.* (FRIED *et al.*, 2001), obtendo-se uma amostra de 1.061 idosos.

Os idosos inicialmente classificados a partir da pesquisa de campo como frágeis, pré-frágeis e robustos, foram convidados, de forma aleatória, por telefone, para uma consulta com médico especialista em Geriatria, avaliação clínica global e confirmação ou não da presença dos critérios de fragilidade do idoso. A avaliação clínica foi realizada (Ficha da avaliação em anexo), após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Documento em anexo), no ambulatório de

geriatria do HUWC, durante o período de março de 2009 a outubro de 2010. Após esta avaliação clínica, os idosos foram reclassificados em frágeis, pré-frágeis ou robustos.

A partir das listas de indivíduos frágeis, pré-frágeis e robustos, os idosos foram recrutados aleatoriamente e avaliados pelo médico Geriatra, até que, após a reclassificação, todos os três subgrupos (frágeis, pré-frágeis e robustos) possuíssem o número mínimo de 50 idosos. Com este objetivo convocamos, por telefone, um total de 188 idosos, sendo 174 desses reclassificados como idosos frágeis (52 indivíduos), pré-frágeis (72 indivíduos), robustos (50 indivíduos). Deste total, 14 idosos foram excluídos por possuírem condições que impossibilitavam esta classificação, conforme o método utilizado por Fried *et al.* (2001). De acordo com estes autores, não podem ser classificados como frágeis, pré-frágeis ou robustos aqueles temporariamente ou permanentemente acamados; impossibilitados de caminhar ou usuário de cadeira de rodas; com déficits sensoriais graves que comprometiam a locomoção, comunicação, desenho ou escrita; com sequelas motoras graves de acidente vascular cerebral; fase avançada de doenças como cânceres; doença de Parkinson; dificuldade de fala; depressão grave; diagnóstico de demência, o uso de medicação anticolinesterásica ou grave déficit cognitivo informado por um familiar ou dificuldade acentuada de memória, linguagem, autoidentificação, comunicação e orientação percebidas pelo pesquisador.

Em seguida a esta avaliação clínica, os idosos foram convidados a realizar exames complementares laboratoriais envolvendo a coleta de amostra de sangue periférico, assim como também a obter eletrocardiograma para análise de variabilidade da frequência cardíaca.

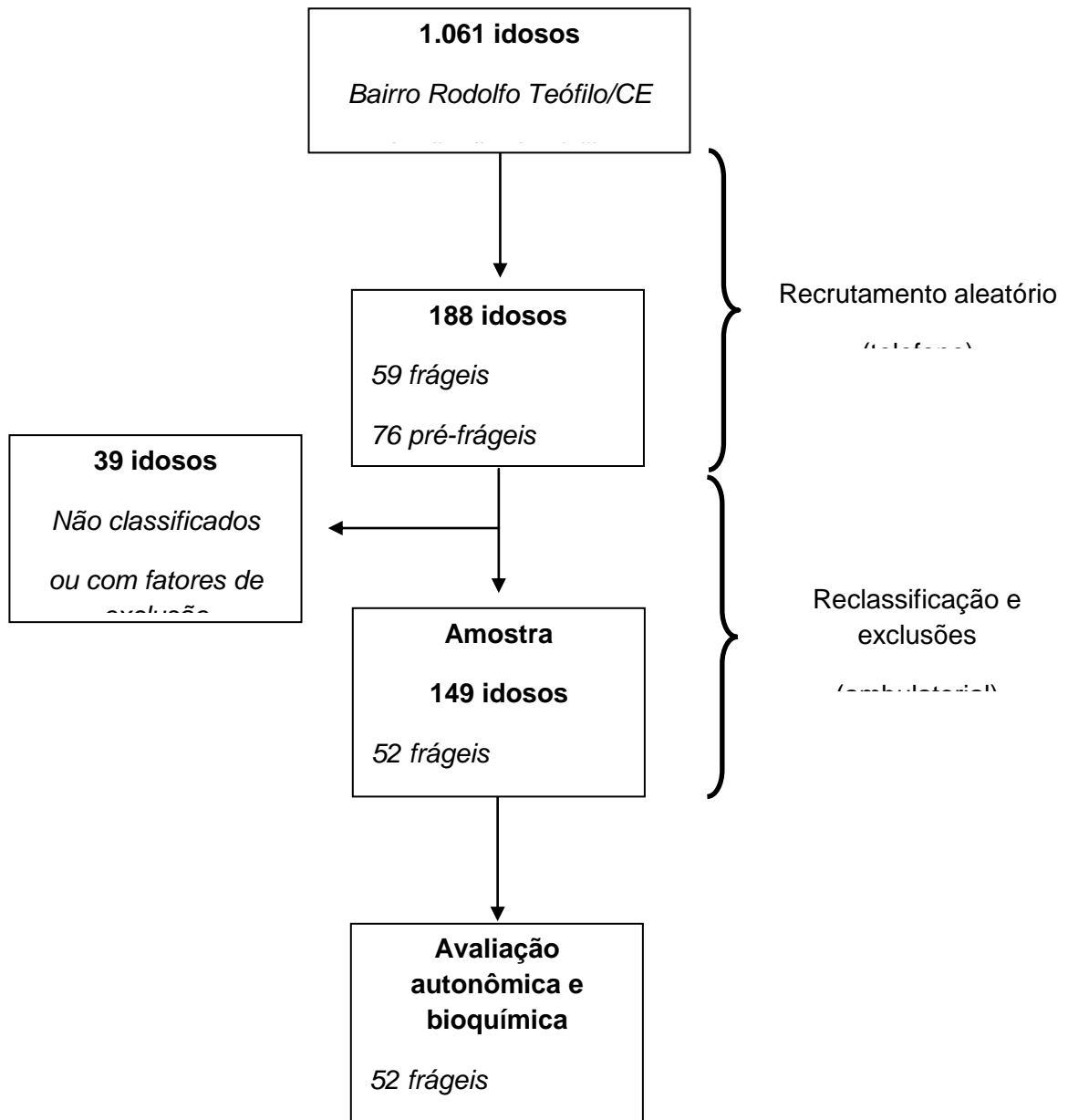
Para o presente estudo, não foram incluídos indivíduos com diabetes, em uso de corticoides, betabloqueadores, medicamentos com efeito sobre sistema colinérgico ou drogas imunomoduladoras, portadores de fibrilação atrial ou insuficiência cardíaca grau III ou IV (*New York Heart Association*), devido à influência destas condições sobre a inflamação ou sobre a regulação do sistema nervoso autônomo (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996; COHEN; HARRIS; PIEPER, 2003). Dos 174 idosos reclassificados nestes três

subgrupos, foram excluídos 25 indivíduos que preenchem um ou mais destes critérios de exclusão.

Após a aplicação destes critérios de exclusão, a amostra de idosos, utilizada para o atual estudo foi de 149 idosos, sendo 52 do subgrupo de frágeis, 51 do subgrupo de pré-frágeis e 46 do subgrupo de robustos (Figura 8).

No presente estudo, os indivíduos robustos serviram de base para identificar uma possível diferenciação relativa aos marcadores inflamatórios e autonômicos dos idosos frágeis. Em nome do rendimento do estudo, os indivíduos pré-frágeis não foram submetidos à avaliação laboratorial e autonômica.

Figura 8. Fluxograma do método de seleção e da análise de indivíduos idosos.



3.2 Critérios da síndrome de fragilidade no idoso

Os critérios para a síndrome de fragilidade do idoso foram listados no quadro 1.

Quadro 1. Critérios da síndrome de fragilidade do idoso conforme Fried *et al.*

Critério	Avaliação
Perda de peso não intencional	≥ 4,5kg ou ≥ 5% do peso corporal no ano anterior
Exaustão avaliada por autorrelato de fadiga	Indicada por duas questões da <i>Center for Epidemiological Studies – Depression (CES-D)</i>
Diminuição da força de preensão	Medida com dinamômetro na mão dominante, ajustada ao sexo e ao índice de massa corporal (IMC)
Baixo nível de atividade física	Medido pelo dispêndio semanal de energia em kilocalorias, ajustado segundo o sexo (com base no autorrelato das atividades e exercícios físicos realizados, avaliados pelo <i>Minnesota Leisure Time Activities Questionnaire</i>)
Lentidão na marcha	Medida pela velocidade da marcha indicada em segundos (distância de 4,6 m, ajustada segundo sexo e altura)

A identificação de três ou mais destes critérios, classificou o indivíduo como idoso frágil, a presença de um ou dois destes identificou os idosos considerados pré-frágeis, enquanto a ausência destes identificou o indivíduo como robusto.

3.2.1 Avaliação da perda de peso

Os idosos foram previamente orientados a comparecer vestindo roupas leves, com a bexiga vazia e em jejum pela manhã, por ocasião da avaliação clínica. Uma balança antropométrica digital (marca LIDER® modelo LD 1050) foi utilizada no início da avaliação clínica, com o intuito de aferir o peso atual. A perda de peso no último ano foi avaliada através da comparação entre o peso atual e o peso do ano anterior, referido pelo próprio paciente ou por relato de seu acompanhante. Nesta ocasião, os indivíduos com perda de peso significativa foram questionados sobre a intenção voluntária ou não da perda de peso.

3.2.2 Avaliação da exaustão

A exaustão foi avaliada a partir de dois itens da Escala do Centro de Estudos Epidemiológicos em Depressão CES-D (RADLOFF, 1977), que identificam as sensações de aumento de esforço e de fraqueza para a realização das atividades diárias.

Foram realizadas as perguntas: “Sentiu que teve que fazer esforço para dar conta das suas tarefas habituais?” e “Deixou muito de seus interesses e atividades?”, sendo solicitado que o voluntário respondesse de acordo com as faixas de frequência: nunca/raramente (< 1 dia/semana), poucas vezes (1 a 2 dias na semana), na maioria das vezes (3 a 4 dias na semana) ou sempre (acima de 4 dias na semana). O critério de exaustão foi considerado presente para fragilidade quando as sensações de aumento do esforço ou de fraqueza, identificadas através de pelo menos uma das duas perguntas acima, acontecia na maioria das vezes ou sempre.

3.2.3 Mensuração da força de preensão

Avaliamos força muscular com o auxílio de dinamômetro hidráulico de mão (SAEHAN[®] modelo SH 5001) com a alça móvel ajustada para a posição II. Nos casos do paciente ser muito alto ou muito baixo, possuindo a mão maior ou menor do que a média das pessoas, a alça do dinamômetro foi ajustada para uma posição acima ou abaixo da marca II (FRIED *et al.*, 1991).

Foi solicitado que o idoso aplicasse durante 6 segundos o esforço máximo, com a mão dominante, com o cotovelo e antebraço apoiados, formando um ângulo de noventa graus em relação ao braço. Durante o teste, o idoso permaneceu sentado de forma confortável e uma cadeira sem braço, com ombro aduzido e com os pés apoiados no chão (Figura 9).

Figura 9. Mensuração da força de preensão palmar com dinamômetro hidráulico de mão.



Foram realizadas três medidas com intervalo de descanso de 1 minuto entre elas. A média aritmética das três medidas, em quilogramas-força (kgf), foi utilizada para avaliação do critério diminuição da força de preensão palmar para síndrome de fragilidade no idoso. Os pontos de corte para presença deste critério foram ajustados para o sexo e o IMC, conforme o quadro 2.

Quadro 2. Pontos de corte para o critério diminuição da força de preensão palmar para síndrome de fragilidade do idoso de acordo com Fried *et al.*

Sexo	IMC (kg/m ²)	Média da força (kgf)
Mulheres	≤ 23	≤ 17
	Entre 23,1 e 26	≤ 17,3
	Entre 26,1 e 29	≤ 18
	Acima de 29	≤ 21
Homens	≤ 24	≤ 29
	Entre 24,1 e 26	≤ 30
	Entre e 26,1 e 28	≤ 30
	Acima de 28	≤ 32

IMC: índice de massa corpórea

3.2.4 Baixo nível de atividade física

Atividade física foi avaliada a partir do questionário *Minnesota Leisure Time Activities Questionnaire - American College of Sports Medicine (ACSM) - Department of Health and Human Services* (TAYLOR *et al.*, 1978). Através desse questionário é possível quantificar a intensidade do exercício físico baseado no Equivalente Metabólico da Tarefa (MET), gastos em cada atividade, na frequência e na duração autorrelatada pelo idoso (Anexo C).

O dispêndio semanal de energia em quilocalorias foi calculado conforme a equação: **Energia (kcal) = MET x Peso x (tempo em minutos / 60) x vezes por semana**. Os pontos de cortes para a síndrome de fragilidade do idoso, calculados através da fórmula foram ajustados para o sexo (Quadro 3).

Quadro 3. Pontos de corte para o critério lentidão da velocidade da marcha para síndrome de fragilidade do idoso de acordo com Fried *et al.*

Sexo	Gasto energético (kcal/semana)
Mulheres	< 270
Homens	< 383

3.2.5 Lentidão na velocidade da marcha

Avaliamos a velocidade da marcha percorrida pelos idosos ao longo de uma distância em linha reta de 8,6 metros, em solo firme sem irregularidades. Para tal fim aplicamos no solo fitas adesivas coloridas para sinalização de quatro marcas, as quais indicavam a distância a ser percorrida durante o teste (Figura 10).

Figura 10. Desenho esquemático da marcação do solo com indicação da distância a ser percorrida durante o teste de velocidade da marcha.



Os idosos foram submetidos ao teste de avaliação da velocidade da marcha empregando seus respectivos calçados confortáveis, dentre aqueles utilizados com maior frequência durante as atividades diárias. Nos indivíduos usuários de dispositivos de auxílio da marcha como bengalas e andadores, os idosos foram avaliados utilizando tais dispositivos durante todo o teste.

Após o posicionamento do idoso na primeira marcação do solo, solicitávamos ao mesmo para que caminhasse na velocidade usual, até a quarta marcação. Para marcação do tempo utilizamos um cronômetro da marca KADIO® (modelo KD 1069). O tempo dos primeiros dois metros e os dos últimos dois metros da marcação no solo foram desprezados para o cálculo da velocidade da marcha, sendo considerados respectivamente como intervalos de tempo de aceleração e desaceleração da marcha (FRIED *et al.*, 1991). O cronômetro foi acionado após o

primeiro pé do indivíduo tocar o chão imediatamente após a segunda marca e parado após a retirada do pé do chão antes da terceira marca. Portanto, as medidas de tempo foram realizadas ao percorrerem os 4,6 metros centrais da marcação do solo (FRIED *et al.*, 1991). Obtivemos para cada indivíduo três medidas de tempo sendo a média aritmética destas medidas utilizada para avaliação da presença do critério lentidão da velocidade da marcha na identificação do fenótipo de fragilidade, conforme pontos de corte ajustados para sexo e altura (Quadro 4).

Quadro 4. Pontos de corte para o critério lentidão da velocidade da marcha para síndrome de fragilidade do idoso de acordo com Fried *et al.*

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

3.3 Avaliação clínica

Os idosos foram avaliados ambulatorialmente, por médicos especialistas em Geriatria, todos vinculados ao Serviço de Geriatria da Disciplina de Geriatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, devidamente treinados para identificar de forma padronizada o fenótipo de fragilidade segundo os critérios já descritos.

Mediante questionário padrão de pesquisa (Anexo B), obtivemos a identificação completa (nome, endereço residencial e telefone), variáveis sociodemográficas (data de nascimento, idade em anos, sexo e escolaridade) e clínicas como: presença de doenças crônicas (número e quais as doenças), uso

diário de medicamentos (número de quais os medicamentos) e uso de marca-passo cardíaco.

Nesta ocasião foi realizada avaliação cognitiva mediante aplicação do Mini-exame do Estado Mental para identificação de algum declínio, considerando o grau de escolaridade (BERTOLUCCI *et al.*, 1994; FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975).

A avaliação física foi realizada via mensuração de medidas antropométricas: altura (metros), peso corporal (kg), circunferência abdominal (cm) e cálculo do IMC (kg/m^2). A aferição da circunferência abdominal foi realizada com o voluntário em ortostase, no final de uma expiração normal, através de uma fita métrica flexível e inelástica posicionada em uma linha horizontal imaginária a qual passava pelo ponto médio entre a espinha ílica anterossuperior e o rebordo costal, determinados na face lateral do abdome (HEYWARD, 1996).

3.4 Avaliação laboratorial

3.4.1 Coleta de Sangue

Em condições estéreis, 40 ml de sangue venoso foram coletados em tubos heparinizados e separados em quatro alíquotas. Em seguida, as amostras de sangue foram prontamente encaminhadas ao Laboratório de Apoio Roberto Picanço (LARP) para a realização dos exames bioquímicos.

3.4.2 Dosagens laboratoriais

A dosagem de glicose sérica foi realizada pelo Método Hexoquinase U.V. O colesterol total via Método Esterase–Oxidase e o HDL-colesterol pelo Método de Precipitação. Já a dosagem da homocisteína foi processada pelo método HPLC (Cromatografia Líquida de Alta Performance). O Método de Quimioluminescência foi utilizado para dosagem da vitamina B12, sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), fator de crescimento insulina-símile 1 (IGF-1) e interleucina-6 (IL-6). O fibrinogênio foi dosado pelo Método de Clauss automatizado no plasma citratado, enquanto a proteína C reativa ultrasensível pelo Método de Turbidimetria no soro.

3.5 Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Com o objetivo de diminuir as influências circadianas (FELBER DIETRICH *et al.*, 2006), realizamos os testes no mesmo período do dia, no turno da manhã e com o indivíduo em jejum. Esses foram previamente orientados para, no dia anterior, não tomarem bebidas alcoólicas ou estimulantes (chás e café), nem realizarem esforço físico, evitarem exageros alimentares e procurarem ter noite tranquila de sono.

Os experimentos para registro do traçado eletrocardiográfico foram realizados em sala apropriada, procurando atenuação de som e mantendo-se a temperatura ambiente controlada entre 20 e 22° C.

Os registros eletrocardiográficos foram realizados a partir de um monitor cardíaco WinCardio® (Micromed Biotecnologia Ltda.), de canal único conectado a um microcomputador por meio de interface analógico-digital. Os voluntários foram monitorizados, em respiração espontânea, na derivação MC5 modificada. Por meio de um programa computacional específico (Wincardio versão 6.0.0.1 para Windows – Micromed Biotecnologia Ltda.), foram detectadas as ondas R do eletrocardiograma, gerando a partir daí séries temporais, batimento a batimento, dos intervalos entre sucessivas ondas R (intervalo RR).

Após um período de 5 minutos de repouso em posição supina e estabilização do sinal (BROWN; BROWN, 2007; PAREKH; LEE, 2005; SEILER; HAUGEN; KUFFEL, 2007), foi iniciado o registro dos batimentos cardíacos. Durante um intervalo de 10 minutos, os voluntários foram orientados a permanecerem na posição supina, imóveis e silentes. Após este período, os indivíduos foram submetidos à manobra postural ativa (MPA), sendo solicitado que levantassem de forma súbita, no menor intervalo de tempo possível, buscando a posição de ortostase e assim permanecendo, sem se mover, durante um intervalo de 5 minutos, sendo excluído deste intervalo de tempo o período de instabilidade do sinal eletrocardiográfico ocasionado pela mudança postural. Logo em seguida, foram orientados a retornarem para a posição de decúbito dorsal, assim permanecendo por 10 minutos (intervalo de recuperação). Os registros dos batimentos cardíacos foram realizados de forma contínua, durante toda a manobra. Por ocasião da análise dos registros, foram excluídos os dados obtidos no momento das mudanças posturais devido à instabilidade do sinal.

A variância das séries dos intervalos RR a cada minuto de registro foi calculada pelo programa MATLAB® (versão 7.6.0.324 R 2008a) e utilizada como índice de VFC no domínio do tempo. As séries temporais foram então submetidas à análise da VFC no domínio da frequência, por modelamento estatístico autorregressivo. Os componentes oscilatórios, identificados pela análise espectral, foram quantificados em faixas de baixa (0,5 a 0,15 Hz) e de alta frequência (0,15 a 0,25 Hz). Os componentes LF (*low frequency* – baixa frequência espectral) e HF (*high frequency* – alta frequência espectral) foram expressos em potência (ms^2) e em unidades normalizadas (nu). Conforme recomendação de vários autores, análises de regressão foram realizadas após transformação logarítmica (\ln – logarítmico natural) das variáveis LF e HF devido a grande variabilidade e assimetria de distribuição destas (CARNEY *et al.*, 2007; LAMPERT *et al.*, 2008; SLOAN *et al.*, 2007).

3.6 Análise de dados

As variáveis foram inicialmente inseridas em um banco de dados no programa Microsoft Office Excel 2007 e em seguida extraídos para análise estatística pelo programa Stata® (StataCorp. 2013. Stata: Release 13. Statistical Software. College Station, Tx: StataCorp LP). Os gráficos foram construídos através do programa SigmaPlot® para Windows versão 12.0 (Systat Software, Inc).

Os dados foram submetidos a análises estatísticas descritivas de natureza univariada para variáveis contínuas (medidas de frequência, posição e dispersão) e categóricas (frequências relativas). O teste de Shapiro-Wilk foi realizado para verificar a condição de normalidade. Distribuições de variáveis contínuas aproximadamente normais, de diferentes subgrupos, foram comparadas através de Teste de t Student, ou do Teste de Mann-Whitney, quando as distribuições não eram aproximadamente normais. Foi adotado como índice de significância o valor- $p \leq 0,05$.

A relação entre as variáveis independentes idade, número de doenças crônicas, número de medicamentos em uso, IMC, circunferência abdominal, glicose, índice colesterol total/HDL, vitamina B12, homocisteína, DHEA-S, IGF-1, fibrinogênio IL-6, PCR ultrasensível, logaritmo natural do índice LF [$\ln(\text{LF})$] na posição supina, logaritmo natural do índice HF [$\ln(\text{HF})$] na posição supina, $\ln(\text{LF})$ na posição ortostática, $\ln(\text{HF})$ na posição ortostática e o desfecho fragilidade (frágil e robusto) foi

avaliada através de regressão logística simples. Em seguida todas as variáveis que apresentaram um valor-p $\leq 0,1$ pelo Teste de Wald, na regressão logística simples, foram incluídas em um modelo de regressão logística múltipla. A partir desse modelo de regressão múltipla, foram excluídas, uma de cada vez, as variáveis que apresentassem o maior valor-p que fosse menor que 0,05. Cada vez que uma variável era excluída de um modelo, um Teste Parcial de Razão de Verossimilhança era realizado, e a variável era então eliminada se a mesma não contribuísse de forma significativa para o modelo com a respectiva variável (valor-p $< 0,05$) (HOSMER; LEMESHOW; STURDIVANT, 2013).

Regressão linear simples e múltiplas das variáveis fibrinogênio, IL-6 e PCR ultrasensível com idade, número de doenças, IMC, circunferência abdominal, glicose, DHEA-S, IGF-1, ln(LF) na posição supina, ln(HF) na posição supina, ln(LF) na posição ortostática e ln(HF) na posição ortostática foram desenvolvidas. No modelo inicial de regressão linear múltipla foram incluídas as variáveis cujo valor-p $\leq 0,1$. Modelos finais de regressão linear múltipla foram obtidos utilizando-se o procedimento de eliminação retrógrada, um de cada vez (*backward stepwise*). Procedimentos semelhantes foram usados com a regressão linear de velocidade da marcha ou força de preensão palmar com variáveis independentes idade, número de doenças, número de medicamentos, IMC, circunferência abdominal, IGF-1, DHEA-S, fibrinogênio, IL-6 e PCR ultrasensível.

4 RESULTADOS

Dos 149 idosos submetidos à avaliação clínica, 51 foram classificados como pré-frágeis, 52 como frágeis e 46 robustos. Deste total, os 98 idosos classificados como frágeis e robustos foram submetidos à avaliação laboratorial e eletrocardiográfica para análise da variabilidade da frequência cardíaca. No grupo formado por todos os idosos, frágeis e robustos, a média de idade foi de $73,7 \pm 8,3$ anos, sendo maioria o sexo feminino (86,9%), e a média do número de doenças crônicas foi de $2,8 \pm 1,8$.

4.1 Análise demográfica, clínica e laboratorial de todos os idosos nos subgrupos de robustos e frágeis

De acordo com a análise univariada, o subgrupo de idosos frágeis apresentou na avaliação clínica inicial idade mais elevada, além de maior número de doenças crônicas, de medicamentos em uso, ao ser comparado com o subgrupo de idosos robustos. Já quanto ao sexo e aos indicadores de obesidade global e abdominal (índice da massa corpórea e circunferência abdominal) não houve diferença estatisticamente significativa (Tabela 5).

Na avaliação laboratorial, foram encontrados níveis mais elevados de PCR ultrasensível em idosos frágeis. Entretanto, não foi evidenciada diferença quanto aos parâmetros bioquímicos associados a risco cardiovascular (glicose e índice colesterol total/HDL colesterol), dosagem de vitamina B12 e de homocisteína, alterações hormonais (S-DHEA e IGF-1) e os outros marcadores bioquímicos de inflamação (fibrinogênio e IL-6) entre os subgrupos de frágeis e robustos (Tabela 1).

Tabela 1. Análise univariada dos dados clínicos, laboratoriais e marcadores inflamatórios dos idosos nos subgrupos robustos e frágeis.

	Robustos (N=46)	Frágeis (N=52)	valor-p
Dados clínicos			
Idade (anos)	70,5 ± 6,9	76,6 ± 8,6	<0,001*
Sexo feminino	39 (84,8%)	41 (78,8%)	0,620
Nº de doenças	2,3 ± 1,9	3,3 ± 1,7	0,011*
Nº de medicamentos	3,0 (1,0 – 4,2)	4,0 (2,0 – 6,0)	0,034*
IMC (kg/m ²)	26,3 ± 3,7	27,4 ± 4,2	0,213
Circunferência abdominal (cm)	92,3 ± 8,9	94,6 ± 17,8	0,442
Dados laboratoriais			
Glicose (mg/dL)	96,0 (89,7 – 108,2)	102,0 (85,0 – 111,0)	0,850
Colesterol total/HDL	5,9 (4,7 – 6,8)	6,0 (4,8 – 7,7)	0,391
Vitamina B12 (pg/mL)	375,0 (295,4 – 553,9)	312,5 (206,7 – 513,0)	0,079
Homocisteína (umol/L)	11,5 (9,5 – 14,0)	14,9 (9,4 – 19,4)	0,232
DHEA-S (ug/dL)	271,0 (59,8 – 725,0)	300,0 (93,0 – 600,0)	0,671
IGF-1 (ng/mL)	112,9 ± 45,1	98,1 ± 44,5	0,145
Marcadores inflamatórios			
Fibrinogênio (mg/dL)	355,8 (299,0 – 410,4)	359,0 (313,9 – 445,8)	0,458
Interleucina-6 (pg/mL)	2,3 (2,0 – 3,8)	3,0 (1,9 – 5,0)	0,231
PCR ultrasensível (mg/dL)	0,5 (0,3 – 2,8)	1,5 (0,7 – 5,0)	0,033*

IMC (índice de massa corpórea), DHEA-S (Sulfato de dehidroepiandrosterona), IGF-1 (Fator de crescimento insulina-símile, Somatomedina C), PCR (Proteína C reativa); valores em mediana (quartis 25 e 75%), enquanto idade e IMC expressas em média ± desvio-padrão. * $p < 0,05$ após teste de Mann-Whitney (dados não paramétricos) ou teste t de Student (variáveis com distribuição normal).

Quanto aos índices de variabilidade da frequência cardíaca, o logaritmo natural do LF [$\ln(\text{LF})$] foi mais baixo em idosos com fragilidade quando comparado aos idosos robustos, tanto na posição supina como em ortostase. A queda desse índice [$\Delta \ln(\text{LF})$] induzida pela manobra postural ativa foi maior nos idosos com fragilidade quando comparados com os idosos do outro subgrupo. Diferença com significância estatística dos índices LF na posição ortostática entre os dois subgrupos também foi evidente quando estes foram expressos em potência e em unidades normalizadas (Tabela 2).

Tabela 2. Análise univariada dos índices de variabilidade da frequência cardíaca dos idosos nos subgrupos robustos e frágeis.

	Robustos (N=46)	Frágeis (N=52)	valor-p
Índices de VFC			
<i>Posição supina</i>			
LF (ms ²)	40,9 (22,0 - 62,1)	28,7 (12,4 - 59,7)	0,101
ln(LF)	3,7 ± 0,8	3,3 ± 1,1	0,049*
LF (nu)	0,52 ± 0,17	0,48 ± 0,19	0,153
HF (ms ²)	31,6 (17,5 - 54,1)	32,0 (12,6 - 62,4)	0,884
ln(HF)	3,4 ± 0,8	3,3 ± 1,3	0,240
HF (nu)	0,42 ± 0,15	0,45 ± 0,18	0,224
<i>Posição ortostática</i>			
LF (ms ²)	40,1 (16,3 - 56,1)	19,0 (8,9 - 29,8)	0,003*
ln(LF)	3,5 ± 0,9	2,9 ± 1,0	0,001*
LF (nu)	0,59 ± 0,16	0,52 ± 0,21	0,035*
HF (ms ²)	16,9 (8,8 - 40,5)	16,1 (7,4 - 31,4)	0,342
ln(HF)	2,9 ± 1,0	2,6 ± 1,3	0,083
HF (nu)	0,35 ± 0,15	0,39 ± 0,18	0,117
<i>Diferença (ortostase – supina)</i>			
Δ ln(LF)	-0,14 ± 0,64	-0,43 ± 0,90	0,049*
Δ ln(HF)	-0,51 ± 0,87	-0,68 ± 1,43	0,249

LF (*low frequency* – baixa frequência espectral), HF (*high frequency* – alta frequência espectral), ln (logaritmo natural), valores de LF (ms²) e HF (ms²) em mediana (quartis 25 e 75%), enquanto ln(LF), ln(HF), LF (nu) e HF (nu) em média ± desvio-padrão. * $p < 0,05$ após teste de Mann-Whitney (dados não paramétricos) ou teste t de Student (variáveis com distribuição normal).

A regressão logística simples identificou serem a idade, o número de doenças crônicas e o ln(LF) em ortostase diretamente associadas à presença de três ou mais critérios indicativos de fragilidade (Tabela 3).

Tabela 3. Regressão logística simples dos dados clínicos, laboratoriais e dos marcadores inflamatórios em função da presença de fragilidade na amostra de idosos (N=98).

	OR	IC 95%	valor-p
Dados clínicos			
Idade	1,105	1,043 - 1,170	<0,001*
Nº de doenças	1,368	1,063 - 1,761	0,015*
Nº de medicamentos	1,153	0,995 - 1,336	0,059
IMC	1,070	0,962 - 1,190	0,213
Circunferência abdominal	1,013	0,980 - 1,046	0,448
Dados laboratoriais			
Glicose	0,992	0,976 - 1,009	0,355
Colesterol total/HDL	1,087	0,882 - 1,339	0,434
Vitamina B12	1,000	0,998 - 1,001	0,704
Homocisteína	1,039	0,981 - 1,101	0,193
DHEA-S	1,000	0,999 - 1,001	0,555
IGF-1	0,992	0,982 - 1,003	0,148
Marcadores inflamatórios			
Fibrinogênio	1,001	0,997 - 1,005	0,585
Interleucina-6	1,153	0,916 - 1,451	0,224
PCR ultrasensível	1,230	0,983 - 1,540	0,071
Índices de VFC			
Posição supina			
In(LF)	0,667	0,411 - 1,083	0,102
In(HF)	0,862	0,573 - 1,296	0,476
Posição ortostática			
In(LF)	0,453	0,262 - 0,783	0,005*
In(HF)	0,764	0,521 - 1,121	0,168

IMC (índice de massa corpórea), DHEA-S (Sulfato de dehidroepiandrosterona), IGF-1 (Fator de crescimento insulina-símile 1, Somatomedina C), PCR (Proteína C reativa), LF (*low frequency* – baixa frequência espectral), HF (*high frequency* – alta frequência espectral), In (logaritmo natural), OR (*odds ratio*) e IC95% (intervalo de confiança 95%), * $p < 0,05$.

Nos modelos de regressão logística múltipla, nos quais foram incluídas as variáveis idade, número de doenças crônicas, número de medicamentos em uso, valores de PCR ultrasensível e o $\ln(\text{LF})$, foi verificado que a idade e o $\ln(\text{LF})$ em ortostase foram os fatores independentes diretamente associados à presença de três ou mais desses critérios (Tabela 4).

Tabela 4. Modelos de regressão logística múltipla das variáveis associada à presença de fragilidade na amostra de idosos (N=98).

	OR	IC 95%	valor-p
Modelo 1			
Idade	1,091	0,983 - 1,211	0,102
No. de doenças	1,458	0,859 - 2,476	0,163
No. de medicamentos	0,874	0,591 - 1,291	0,498
PCR ultrasensível	1,274	0,947 - 1,715	0,110
ln(LF) em ortostase	0,356	0,134 - 0,949	0,039*
Modelo 2			
Idade	1,100	0,993 - 1,218	0,068
No. de doenças	1,276	0,897 - 1,815	0,175
PCR ultrasensível	1,261	0,939 - 1,693	0,123
ln(LF) em ortostase	0,409	0,174 - 0,964	0,041*
Modelo 3			
Idade	1,108	1,003 - 1,223	0,043*
PCR ultrasensível	1,263	0,943 - 1,690	0,117
ln(LF) em ortostase	0,390	0,167 - 0,911	0,030*
Modelo 4			
Idade	1,076	1,004 - 1,153	0,039*
ln(LF) em ortostase	0,542	0,304 - 0,966	0,038*

LF (*low frequency* – baixa frequência espectral), ln (logaritmo natural), OR (*Odds ratio*), IC95% (intervalo de confiança 95%), * $p < 0,05$.

4.2 Avaliação da associação entre índices de variabilidade da frequência cardíaca, marcadores bioquímicos de inflamação e medidas de força e função muscular em idosos dos subgrupos robustos, frágeis e em todos os idosos

4.2.1 Associação entre índices de variabilidade da frequência cardíaca e marcadores bioquímicos de inflamação

A regressão linear simples entre os marcadores bioquímicos de inflamação e variáveis independentes revelou uma relação inversa entre o fibrinogênio e o ln(LF) em ortostase no subgrupo de idosos com fragilidade (Tabela 5). Esta relação encontrar-se representada na figura 11.

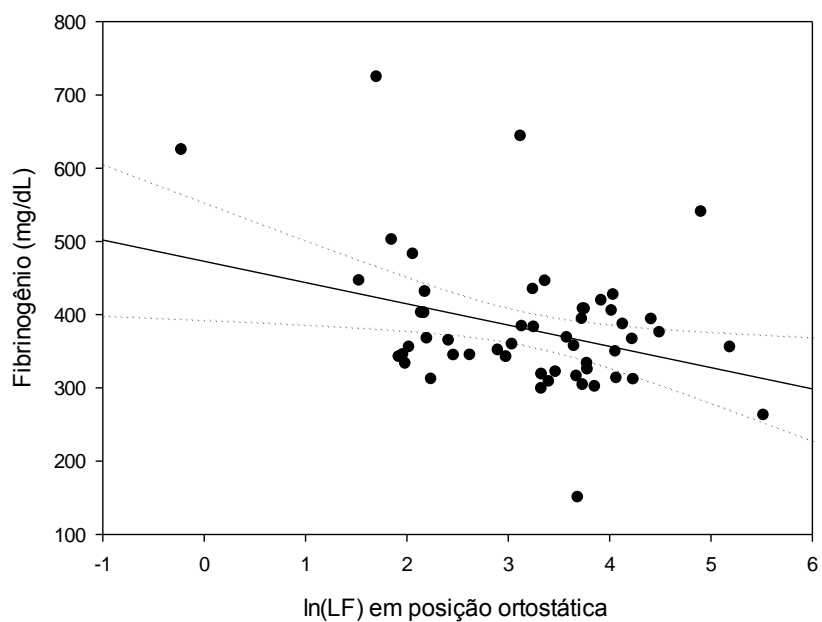
Nesse mesmo subgrupo, não foram encontradas associações entre os outros marcadores de inflamação (IL-6 e PCR ultrasensível) e variáveis independentes (Tabela 5).

Tabela 5. Regressão linear simples de marcadores bioquímicos de inflamação com variáveis independentes em idosos frágeis (N=52).

	Fibrinogênio			Interleucina-6			Proteína C reativa ultrasensível		
	Coefficiente	Erro padrão	valor-p	Coefficiente	Erro padrão	valor-p	Coefficiente	Erro padrão	valor-p
Idade	1,940	2,302	0,405	0,0179	0,046	0,697	-0,0494	0,055	0,378
Nº de doenças	0,474	13,142	0,971	0,250	0,220	0,266	0,257	0,285	0,376
IMC	-5,568	4,557	0,231	0,00745	0,082	0,928	0,0132	0,116	0,911
Circunferência abdominal	-1,553	2,045	0,453	-0,0121	0,039	0,762	0,0340	0,048	0,487
Glicose	-1,173	0,864	0,184	0,00143	0,017	0,932	0,0194	0,020	0,332
DHEA-S	0,0187	0,036	0,610	0,000409	0,001	0,456	-0,000954	0,001	0,308
IGF-1	0,270	0,542	0,621	-0,00384	0,010	0,708	-0,0101	0,012	0,420
ln(LF) supina	-40,097	21,836	0,078	0,438	0,397	0,280	0,189	0,535	0,728
ln(HF) supina	-6,940	17,841	0,701	0,202	0,307	0,515	0,0205	0,393	0,959
ln(LF) ortostase	-50,351	23,939	0,046*	0,200	0,479	0,680	-0,150	0,603	0,807
ln(HF) ortostase	-16,328	17,160	0,350	0,353	0,329	0,294	-0,297	0,395	0,461

IMC (índice de massa corpórea), DHEA-S (Sulfato de dehidroepiandrosterona), IGF-1 (Fator de crescimento insulina-símile 1, Somatomedina C), LF (*low frequency* – baixa frequência espectral), HF (*high frequency* – alta frequência espectral), ln (logaritmo natural). * $p < 0,05$.

Figura 11. Associação entre modulação autonômica e o marcador de inflamação fibrinogênio em idosos frágeis.



Nota: Diagrama de dispersão entre o logaritmo natural do índice de variabilidade da frequência cardíaca LF na posição ortostática e o marcador bioquímico de inflamação fibrinogênio (mg/dL) em idosos frágeis. Fibrinogênio = $542,813 - [50,351 \times \ln(\text{LF}) \text{ em ortostase}]$; $R^2 = 0,150$.

No subgrupo de idosos robustos, a regressão linear simples entre os marcadores bioquímicos de inflamação e variáveis independentes não encontrou associação entre fibrinogênio e os índices de variabilidade da frequência cardíaca (Tabela 6).

Não houve associação também entre os níveis séricos de PCR ultrasensível e variáveis independentes. Porém, quanto a IL-6, foi encontrada uma relação positiva entre este marcador de inflamação e o $\ln(\text{LF})$ na posição supina (Tabela 6).

Tabela 6. Regressão linear simples de marcadores bioquímicos de inflamação com variáveis independentes em idosos robustos (N=46).

	Fibrinogênio			Interleucina-6			Proteína C reativa ultrasensível		
	Coefficiente	Erro padrão	valor-p	Coefficiente	Erro padrão	valor-p	Coefficiente	Erro padrão	valor-p
Idade	-1,185	1,700	0,489	-0,0701	0,037	0,062	0,0680	0,043	0,124
Nº de doenças	8,009	5,953	0,185	-0,0865	0,135	0,525	-0,104	0,166	0,534
IMC	1,340	3,171	0,675	0,00826	0,071	0,908	-0,0531	0,086	0,540
Circunferência abdominal	-0,722	1,317	0,586	-0,0138	0,029	0,642	-0,00259	0,036	0,944
Glicose	0,644	0,485	0,191	-0,00902	0,011	0,415	-0,00467	0,013	0,718
DHEA-S	-0,00517	0,024	0,832	0,000962	0,001	0,072	-0,0000737	0,001	0,909
IGF-1	0,128	0,259	0,623	-0,000513	0,006	0,930	-0,0109	0,007	0,106
ln(LF) supina	-18,193	15,521	0,248	1,028	0,338	0,004*	-0,679	0,426	0,120
ln(HF) supina	0,598	15,327	0,969	0,663	0,349	0,065	-0,471	0,426	0,276
ln(LF) ortostase	-4,534	14,177	0,751	0,813	0,311	0,013*	-0,132	0,410	0,749
ln(HF) ortostase	-0,143	11,703	0,990	0,568	0,263	0,037*	0,151	0,324	0,645

IMC (índice de massa corpórea), DHEA-S (Sulfato de dehidroepiandrosterona), IGF-1 (Fator de crescimento insulina-símile 1, Somatomedina C), LF (*low frequency* – baixa frequência espectral), HF (*high frequency* – alta frequência espectral), ln (logaritmo natural). * $p < 0,05$.

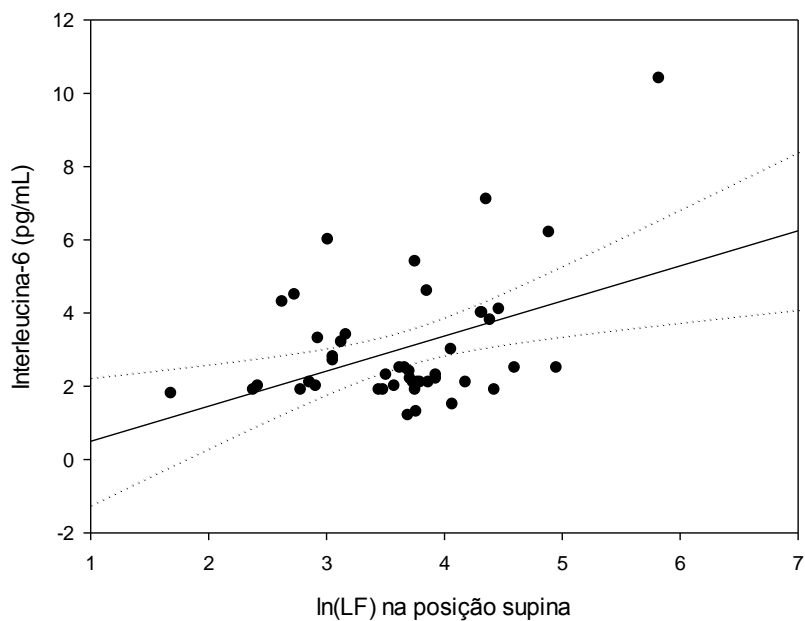
Nos modelos de regressão linear múltipla utilizando as variáveis independentes idade, DHEA-S, ln(LF) na posição supina e ln(HF) em posição supina, a associação entre o ln(LF) na posição supina e a IL-6 se manteve independente da idade e dos níveis séricos de DHEA-S (Tabela 7). Esta associação está ilustrada na figura 12. O modelo de regressão linear múltipla da variável IL-6 com idade, DHEA-S, ln(LF) em ortostase e ln(HF) em ortostase, revelou que nenhuma variável foi identificada como independente.

Tabela 7. Modelos de regressão linear múltipla de interleucina-6 com variáveis independentes em idosos robustos (N=46).

	Coefficiente	Erro-padrão	valor-p
Modelo 1			
Idade	-0,0436	0,043	0,316
DHEA-S	0,000693	0,001	0,232
ln(LF) supina	0,756	0,438	0,093
ln(HF) supina	0,111	0,410	0,788
Modelo 2 (R² = 0,247)			
Idade	-0,0446	0,042	0,296
DHEA-S	0,000681	0,001	0,232
ln(LF) supina	0,823	0,359	0,028*
Modelo 3 (R² = 0,224)			
DHEA-S	0,000705	0,001	0,217
ln(LF) supina	0,934	0,343	0,010*
Modelo 4 (R² = 0,192)			
ln(LF) supina	1,028	0,338	0,004*

DHEA-S (Sulfato de dehidroepiandrosterona), LF (*low frequency* – baixa frequência espectral), HF (*high frequency* – alta frequência espectral), ln (logaritmo natural), * $p < 0,05$.

Figura 12. Associação entre modulação autonômica e o marcador de inflamação IL-6 em idosos robustos.



Nota: Diagrama de dispersão entre o logaritmo natural do índice de variabilidade da frequência cardíaca LF na posição supina e o marcador bioquímico de inflamação IL-6 (pg/mL) em idosos robustos. $IL6 = -0,627 + [1,028 \times \ln(LF) \text{ na posição supina}]$; $R^2 = 0,192$.

No grupo formado por todos os idosos, independente da classificação em frágil ou robusto, a regressão linear simples mostrou uma relação inversa entre o marcador bioquímico de inflamação fibrinogênio e o ln(LF) tanto na posição supina como em ortostase. Não houve associação entre esse marcador bioquímico com outras variáveis independentes (Tabela 8). A figura 13 ilustra a associação entre ln(LF) na posição supina e fibrinogênio.

Ainda no grupo formado por todos os idosos voluntários, de acordo com a regressão linear simples, não houve associação entre o marcador bioquímico de inflamação PCR ultrasensível e as variáveis idade, número de doenças crônicas, IMC, circunferência abdominal, glicose, DHEA-S, IGF-1 e índices de VFC (Tabela 8).

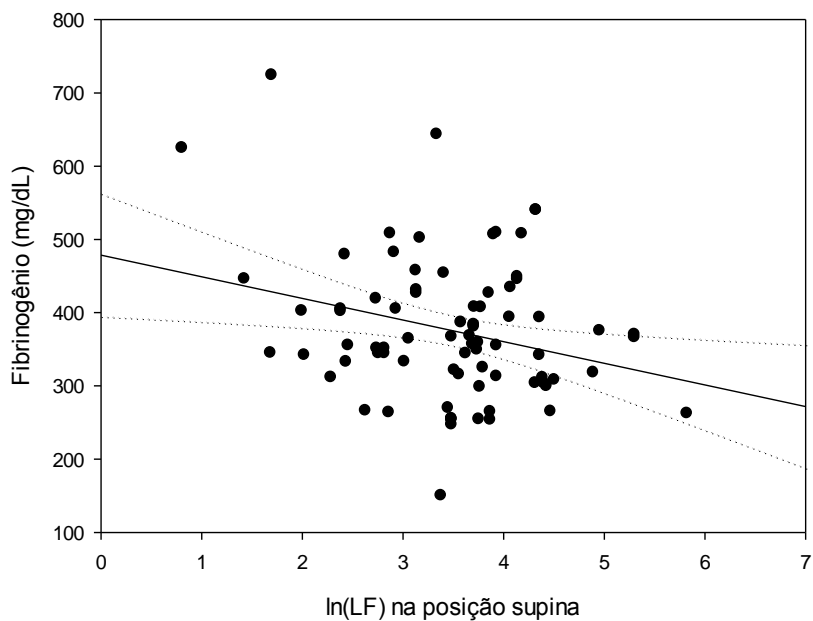
Neste mesmo universo, a regressão linear simples identificou uma relação positiva entre as variáveis ln(LF) na posição supina e o marcador bioquímico de inflamação interleucina-6 (Tabela 8). Entretanto, de acordo com o modelo de regressão linear múltipla formado com as variáveis ln(LF) na posição supina, ln(HF) na posição ortostática e DHEA-S, estes não foram associadas de forma independente com nível sérico de IL-6 ($p=0,343$, $p=0,396$ e $p=0,115$; respectivamente).

Tabela 8. Regressão linear simples de marcadores bioquímicos de inflamação com variáveis independentes em todos os idosos (N=98).

	Fibrinogênio			Interleucina-6			Proteína C reativa ultrasensível		
	Coeficiente	Erro padrão	valor-p	Coeficiente	Erro padrão	valor-p	Coeficiente	Erro padrão	valor-p
Idade	0,806	1,326	0,545	-0,000337	0,025	0,989	0,0357	0,031	0,254
Nº de doenças	7,503	6,234	0,232	0,0542	0,118	0,647	0,0685	0,135	0,612
IMC	-0,897	2,865	0,755	0,0213	0,054	0,692	0,0123	0,061	0,841
Circunferência abdominal	0,0415	1,193	0,972	0,000901	0,023	0,969	0,0282	0,025	0,272
Glicose	-0,0743	0,479	0,877	-0,00407	0,009	0,667	0,00461	0,011	0,680
DHEA-S	0,0102	0,021	0,632	0,000752	0,001	0,050	-0,000401	0,001	0,458
IGF-1	0,126	0,260	0,630	-0,00281	0,005	0,588	-0,0117	0,006	0,060
ln(LF) supina	-33,809	12,436	0,008*	0,587	0,249	0,022*	-0,443	0,326	0,180
ln(HF) supina	-6,928	11,380	0,545	0,330	0,223	0,143	-0,222	0,284	0,437
ln(LF) ortostase	-29,049	11,997	0,018*	0,326	0,254	0,204	-0,429	0,310	0,172
ln(HF) ortostase	-11,661	9,923	0,244	0,390	0,205	0,061	-0,171	0,252	0,500

IMC (índice de massa corpórea), DHEA-S (Sulfato de dehidroepiandrosterona), IGF-1 (Fator de crescimento insulina-símile 1, Somatomedina C), LF (*low frequency* – baixa frequência espectral), HF (*high frequency* – alta frequência espectral), ln (logaritmo natural). * $p < 0,05$.

Figura 13. Associação entre modulação autonômica e o marcador de inflamação fibrinogênio em todos os idosos.



Nota: Diagrama de dispersão entre o logaritmo natural do índice de variabilidade da frequência cardíaca LF na posição supina e o marcador bioquímico de inflamação fibrinogênio (mg/dL) em todos os idosos. Fibrinogênio = $496,162 - [(33,809 \times \ln(\text{LF}) \text{ na posição supina})]$; $R^2 = 0,101$.

4.2.2 Associação entre marcadores bioquímicos de inflamação e medidas de força e função muscular

No subgrupo de idosos frágeis, a regressão linear simples identificou uma relação inversa com significância estatística entre o marcador de inflamação fibrinogênio e as variáveis idade e velocidade da marcha (Tabela 9). A força de preensão palmar não foi associada de forma significativa a nenhuma variável na regressão linear simples (Tabela 9).

Tabela 9. Regressão linear simples de velocidade da marcha e força de preensão palmar com variáveis independentes em idosos frágeis (N=52).

	Velocidade da marcha			Força de preensão palmar		
	Coefficiente	Erro padrão	valor-p	Coefficiente	Erro padrão	valor-p
Idade	-0,00804	0,004	0,047*	-0,0125	0,091	0,892
Nº de doenças	0,0244	0,021	0,261	0,249	0,485	0,610
Nº de medicamentos	0,00392	0,012	0,737	-0,0202	0,260	0,938
IMC	0,00892	0,009	0,355	0,0481	0,200	0,811
Circunferência abdominal	0,00228	0,002	0,293	0,0207	0,046	0,657
IGF-1	0,000720	0,001	0,467	-0,000801	0,020	0,969
DHEA-S	0,0000417	0,0001	0,585	0,00240	0,001	0,125
Fibrinogênio	-0,000790	0,001	0,033*	0,00312	0,008	0,717
Interleucina-6	-0,0187	0,021	0,377	-0,0747	0,441	0,867
PCR ultrasensível	-0,00299	0,024	0,902	-0,0174	0,462	0,970

IMC (índice de massa corpórea), DHEA-S (Sulfato de dehidroepiandrosterona), IGF-1 (Fator de crescimento insulina-símile 1, Somatomedina C) PCR (Proteína C reativa). * $p < 0,05$.

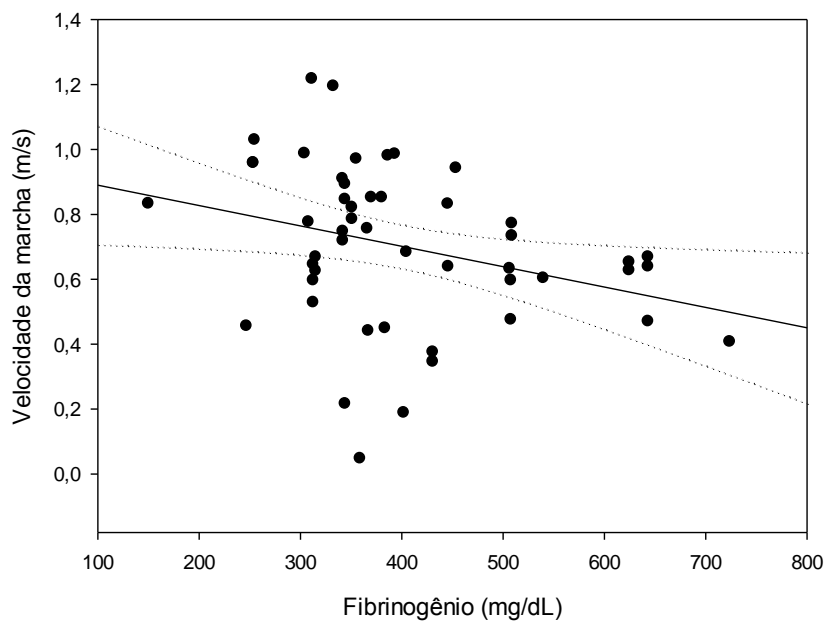
Os modelos de regressão linear múltipla mostraram que o fibrinogênio permaneceu como uma variável independente associada à velocidade da marcha (Tabela 10). Essa relação esta ilustrada na figura 14.

Tabela 10. Modelos de regressão linear múltipla de velocidade da marcha com variáveis independentes em idosos frágeis (N=52).

	Coefficiente	Erro-padrão	valor-p
Modelo 1			
Idade	-0,00602	0,005	0,218
Fibrinogênio	-0,000719	0,001	0,050
Modelo 2 (R² = 0,139)			
Fibrinogênio	-0,000790	0,001	0,033*

* $p < 0,05$.

Figura 14. Associação entre o marcador de inflamação fibrinogênio e velocidade da marcha em idosos frágeis.



Nota: Diagrama de dispersão entre o marcador bioquímico de inflamação fibrinogênio (mg/dL) e a medida de função muscular velocidade da marcha (m/s) em todos os idosos. Velocidade da marcha = $1,016 - (0,000790 \times \text{Fibrinogênio})$; $R^2 = 0,139$.

No subgrupo de idosos robustos, foi encontrada uma relação inversa com significância estatística entre a velocidade da marcha e as variáveis idade e número de doenças crônicas através da análise de regressão linear simples (Tabela 11). Nos modelos de regressão linear múltipla construído com as variáveis independentes idade, número de doenças crônicas e PCR ultrasensível, apenas a idade manteve uma relação inversa significativa com a velocidade da marcha (β : -0,394; erro-padrão: 0,00344; $p=0,009$).

A força de preensão palmar não foi associada a nenhuma variável de acordo com a regressão linear simples (Tabela 11).

Tabela 11. Regressão linear simples de velocidade da marcha e força de preensão palmar com variáveis independentes em idosos robustos (N=46).

	Velocidade da marcha			Força de preensão palmar		
	Coefficiente	Erro padrão	valor-p	Coefficiente	Erro padrão	valor-p
Idade	-0,0104	0,003	0,006*	-0,108	0,137	0,435
Nº de doenças	-0,0276	0,013	0,042*	-0,497	0,484	0,310
Nº de medicamentos	-0,00897	0,009	0,340	-0,235	0,331	0,482
IMC	0,00204	0,007	0,779	0,155	0,255	0,546
Circunferência abdominal	0,000856	0,003	0,777	0,114	0,105	0,286
IGF-1	0,000615	0,001	0,298	0,0325	0,020	0,118
DHEA-S	-0,0000347	0,0001	0,531	-0,000753	0,002	0,701
Fibrinogênio	-0,000157	0,001	0,649	-0,00652	0,012	0,593
Interleucina-6	-0,00235	0,015	0,879	0,290	0,542	0,595
PCR ultrasensível	-0,0237	0,013	0,066	-0,549	0,486	0,266

IMC (índice de massa corpórea), DHEA-S (Sulfato de dehidroepiandrosterona), IGF-1 (Fator de crescimento insulina-símile 1, Somatomedina C) PCR (Proteína C reativa). * $p < 0,05$.

No grupo formado por todos os idosos, independente da classificação, a regressão linear simples identificou uma relação inversa com significância estatística entre velocidade da marcha e as variáveis independentes: idade, número de doenças crônicas, fibrinogênio e PCR (Tabela 12). Já a força de preensão palmar manteve uma relação negativa apenas com a idade (Tabela 12).

Tabela 12. Regressão linear simples de velocidade da marcha e força de preensão palmar com variáveis independentes todos os idosos (N=98).

	Velocidade da marcha			Força de preensão palmar		
	Coefficiente	Erro padrão	valor-p	Coefficiente	Erro padrão	valor-p
Idade	-0,0140	0,002	<0,001*	-0,188	0,063	0,003*
Nº de doenças	-0,0291	0,012	0,014*	-0,612	0,313	0,052
Nº de medicamentos	-0,0132	0,007	0,058	-0,216	0,184	0,242
IMC	-0,00245	0,004	0,563	0,0386	0,114	0,734
Circunferência abdominal	-0,00249	0,002	0,186	-0,00273	0,050	0,957
IGF-1	0,000876	0,001	0,232	0,0288	0,018	0,113
DHEA-S	-0,000038	0,001	0,534	-0,000266	0,001	0,863
Fibrinogênio	-0,000845	0,001	0,005*	-0,00767	0,008	0,339
Interleucina-6	-0,0277	0,016	0,084	-0,503	0,415	0,229
PCR ultrasensível	-0,0420	0,015	0,005*	-0,589	0,382	0,127

IMC (índice de massa corpórea), DHEA-S (Sulfato de dehidroepiandrosterona), IGF-1 (Fator de crescimento insulina-símile 1, Somatomedina C) PCR (Proteína C reativa). * $p < 0,05$.

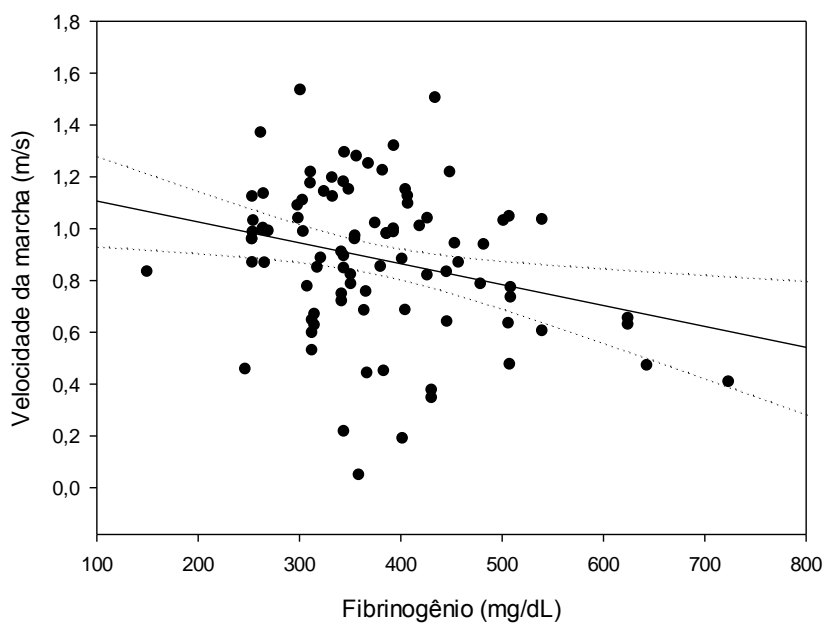
Nesse grupo, a construção dos modelos de regressão linear múltipla permitiu identificar que as variáveis independentes idade, fibrinogênio, interleucina-6 e proteína C reativa mantiveram uma relação inversa com significância estatística com velocidade da marcha (Tabela 13 e Figura 15-17).

Tabela 13. Modelos de regressão linear múltipla de velocidade da marcha com variáveis independentes em todos os idosos (N=98).

	Coefficiente	Erro-padrão	valor-p
Modelo 1			
Idade	-0,0183	0,003	<0,001*
No. de doenças	-0,0112	0,020	0,573
No. de medicamentos	0,00414	0,013	0,756
Fibrinogênio	-0,000604	0,001	0,020*
Interleucina-6	-0,0258	0,013	0,049*
PCR ultrasensível	-0,0297	0,011	0,012*
Modelo 2 (R² = 0,513)			
Idade	-0,0183	0,003	<0,001*
No. de doenças	-0,00688	0,014	0,626
Fibrinogênio	-0,000599	0,001	0,020*
Interleucina-6	-0,0263	0,013	0,040*
PCR ultrasensível	-0,0297	0,011	0,011*
Modelo 3 (R² = 0,511)			
Idade	-0,0186	0,003	<0,001*
Fibrinogênio	-0,000606	0,001	0,017*
Interleucina-6	-0,0264	0,012	0,038*
PCR ultrasensível	-0,0299	0,011	0,010*

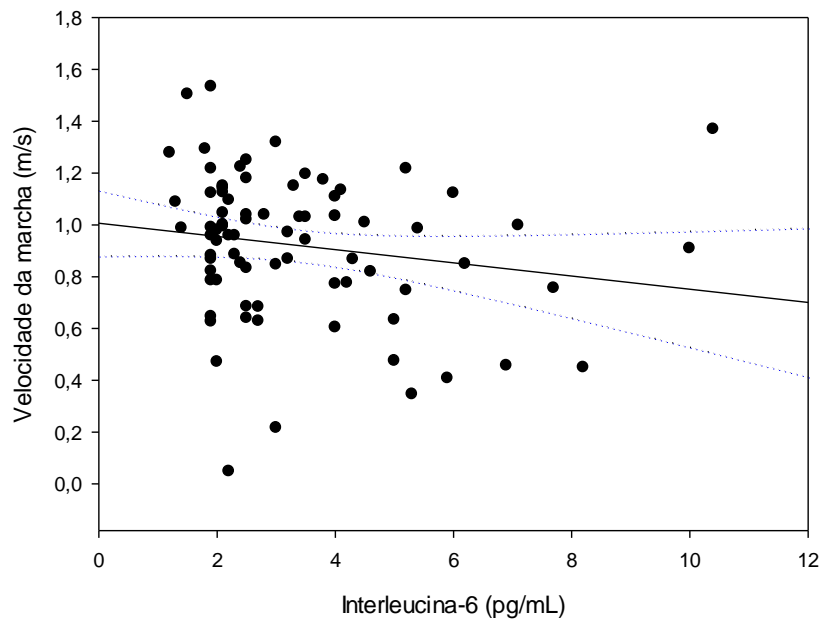
PCR (Proteína C reativa); variáveis independentes avaliadas no modelo: idade, número de doenças crônicas, número de medicamentos em uso, fibrinogênio, interleucina-6 e PCR ultrasensível. * $p < 0,05$.

Figura 15. Associação entre o marcador inflamatório fibrinogênio e velocidade da marcha em todos os idosos.



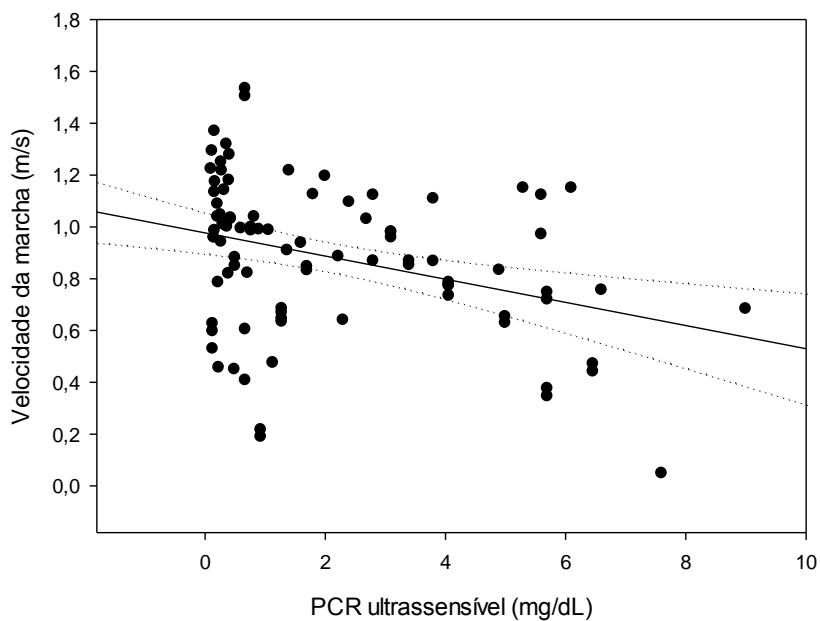
Nota: Diagrama de dispersão entre o marcador bioquímico de inflamação fibrinogênio (mg/dL) e a medida de função muscular velocidade da marcha (m/s) em todos os idosos. Velocidade da marcha = $1,225 - (0,000856 \times \text{Fibrinogênio})$; $R^2 = 0,0816$.

Figura 16. Associação entre o marcador inflamatório interleucina-6 e velocidade da marcha em todos os idosos.



Nota: Diagrama de dispersão entre o marcador bioquímico de inflamação interleucina-6 (pg/mL) e a medida de função muscular velocidade da marcha (m/s) em todos os idosos. Velocidade da marcha = $1,007 - (0,0255 \times \text{IL-6})$; $R^2 = 0,0310$.

Figura 17. Associação entre o marcador inflamatório proteína C reativa ultrasensível e velocidade da marcha em todos os idosos.



Nota: Diagrama de dispersão entre o marcador bioquímico de inflamação proteína C reativa ultrasensível (pg/mL) e a medida de função muscular velocidade da marcha (m/s) em todos os idosos. Velocidade da marcha = $1,004 - (0,0420 \times \text{PCR ultrasensível})$; $R^2 = 0,110$.

5 DISCUSSÃO

Em nosso estudo, fragilidade foi associada à idade elevada e a redução da modulação autonômica avaliada pelo índice de variabilidade da frequência cardíaca LF após manobra postural ativa. Os idosos com fragilidade apresentaram maior número de doenças crônicas e utilizavam um maior número de medicamentos; além disso, tinha níveis séricos PCR ultrasensível mais elevados quando comparados com os indivíduos robustos. Entretanto, esses últimos não foram considerados fatores independentes associados à fragilidade. Este resultado sugere que a presença de comorbidades podem estar associadas à fragilidade. Sugere também a existência de um padrão inflamatório crônico em indivíduos com fragilidade.

A redução na modulação autonômica avaliada através do índice LF foi associada a um aumento do fibrinogênio, marcador bioquímico possivelmente associado a estado de inflamação crônica, em idosos com fragilidade, mas não em idosos robustos. O aumento neste estado de inflamação crônica foi associado à diminuição do desempenho muscular avaliado através da velocidade da marcha em idoso com fragilidade, mas não em idosos robustos.

No universo formado por todos os idosos, independente da condição de fragilidade ou robustez, a diminuição na modulação autonômica também foi associada a aumento do fibrinogênio, assim como também um aumento no perfil inflamatório avaliado através do fibrinogênio, IL-6 e PCR ultrasensível foi associado à diminuição do desempenho muscular.

5.1 Limitações dos métodos

Algumas limitações de nosso estudo são (a) amostra de centro único, (b) predomínio de idosas do sexo feminino, (c) possibilidade de confusão residual na associação entre fragilidade, inflamação e VFC devido idade avançada, hábitos, doenças indeterminadas e medicamentos e (d) avaliação transversal entre VFC, marcadores bioquímicos de inflamação e medidas de força e função muscular.

Além disso, a complexidade de interações neuroimunológicas pode não ser captada por medidas simples como a análise da VFC. A monitoração da

atividade autonômica por outros métodos pode ser sugerida para aumentar a sensibilidade e a especificidade da avaliação do tônus vagal e de suas relações com inflamação (GOLDBERGER, 1996).

Apesar dessa limitação, a análise da VFC é um método validado e aceito pela Academia Americana de Neurologia para diagnóstico e monitoração de neuropatia autonômica em humanos (ASSESSMENT..., 1996; ENGLAND *et al.*, 2009).

Outro fator associado a envelhecimento e que vem sendo, em alguns estudos recentes, relacionada a alterações autonômicas é o declínio nas funções cognitivas. Kim *et al.* identificaram uma associação entre redução da VFC e comprometimento cognitivo definido como uma pontuação inferior a 24 no Mini-exame do Estado Mental (KIM *et al.*, 2006).

Em nosso estudo, os idosos com comprometimento cognitivo foram excluídos, conforme estabelecido pelos critérios de Fried *et al.* (2001) para identificação do fenótipo de fragilidade em idosos. Com isso, não se justifica apontar alterações cognitivas como um dos fatores que influenciaram a regulação do SNA em nossa população de estudo.

Fatores ambientais e fisiológicos como temperatura, posição, frequência respiratória, ritmo circadiano, estado pós-prandial e exercícios físicos podem influenciar a variabilidade da frequência cardíaca (BELLAVERE *et al.*, 1996; BOTTINI *et al.*, 1995; HOWORKA *et al.*, 1997). Em nosso estudo tivemos o cuidado de minimizar estes efeitos através das orientações fornecidas em contato prévio e controle do barulho e da temperatura na sala para exame.

Outra estratégia para minimizar a interferências dos fatores ambientais sobre a análise da VFC é avaliação da resposta autonômica frente a manobras padronizadas (ABRAMOVICH-SIVAN; AKSELROD, 1998). Estas melhoram a sensibilidade do método de avaliação da VFC em registros eletrocardiográficos curtos. Isso foi comprovado através do estudo de Hoffman e Kienzle (1996) com diabéticos. Esses autores não identificaram alterações nos padrões circadianos simpáticos ou parassimpáticos em registros eletrocardiográficos longos (Holter de 24 horas), sendo possível evidenciá-las com a aplicação de manobra ortostática (HOFFMAN; KIENZLE, 1996).

Em nosso estudo, aplicamos a manobra postural ativa, a qual foi utilizada no estudo citado acima. Antes mesmo da aplicação da manobra foi

possível identificar, através da transformação logarítmica, diferença na modulação autonômica entre os dois grupos. Um maior realce desta diferença entre frágeis e robustos foi evidenciado após recrutamento de reflexos autonômicos através da mudança postural. Na posição ortostática, diminuição na modulação autonômica foi associada à fragilidade, independente da idade mais avançada.

A identificação da condição de fragilidade em idosos através da utilização de critérios de fácil aplicação clínica tem sido foco de vários estudos (CHANG *et al.*, 2014; JUNG *et al.*, 2014). Em nosso estudo utilizamos os critérios estabelecido por Fried *et al.* tendo em vista a sua validação em outras populações e associação com vulnerabilidade a desfechos importantes (BANDEEN-ROCHE *et al.*, 2006; FRIED *et al.*, 2001).

5.2 Potenciais mecanismos envolvidos

Apesar da concordância com a consistência dos critérios de Fried *et al.* (ALEXA *et al.*, 2013; STERNBERG *et al.*, 2011), pouco se sabe sobre a complexidade dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desarranjo do equilíbrio fisiológico nos indivíduos com fragilidade (MORLEY; MALMSTROM, 2013).

A associação com o processo de envelhecimento explica, em parte, este declínio. Nosso estudo identificou a associação entre idade elevada e fragilidade. Outros autores mostraram também uma taxa crescente de prevalência de fragilidade com aumento da idade. Estudo realizado por Duarte *et al.* (2013) em população do Estado da Paraíba, no Brasil, identificou uma associação entre fragilidade e idade elevada, principalmente em indivíduos com 80 anos ou mais.

Em outro estudo realizado em São Paulo, no sudeste do Brasil, Alexandre *et al.* (2014) encontraram uma associação entre idade e três dos cinco critérios de fragilidade: diminuição da força, lentidão na marcha e baixo nível de atividade física. A discordância entre aumento da idade e a prevalência dos outros dois critérios de fragilidade sugere que o envelhecimento não necessariamente é sinônimo de vulnerabilidade. Outro dado comprova que fragilidade não é uma extensão do envelhecimento normal: a prevalência de

fragilidade permanece abaixo de 50%, mesmo em faixas etárias mais altas (FRIED *et al.*, 2001).

A associação entre fragilidade e uma prevalência maior de doenças crônicas identificada em nosso estudo também pode ser vista em outros estudos. Cohen e Mather (2007) encontraram associação positiva entre insuficiência cardíaca, cânceres e fragilidade. Neste mesmo estudo, fragilidade foi associada a maior mortalidade cardiovascular (COHEN; MATHER, 2007). Em estudo realizado por Barzilay *et al.* (2007) uma maior incidência de fragilidade foi associada à resistência insulínica. O início e a progressão da fragilidade em idosos foram associados também a sintomas depressivos e a ansiedade (NI MHAOLAIN *et al.*, 2012).

Apesar dos esforços em estabelecer se há um substrato molecular específico associado ao fenótipo de fragilidade, os resultados ainda são conflitantes.

Achados bioquímicos que têm sido associados a este fenótipo são redução do IGF-1, DHEA-S e leptina. Estes tem efeito sobre a modulação do metabolismo celular e na função mitocondrial, podendo implicar em alterações na síntese de energia e em disfunção de músculos e de outros tecidos (PAGANELLI *et al.*, 2006).

Yeap *et al.* (2013) realizaram estudo observacional com 3.447 homens idosos da comunidade e identificaram uma associação significativa entre baixos níveis de IGF-1 e fragilidade.

Outro estudo realizado com a aplicação dos mesmos critérios de fragilidade foi identificada associação entre baixos níveis de DHEA-S e maior incidência de fragilidade em uma população de 254 voluntários com idade entre 65 e 70 anos após seguimento ao longo de 10 anos (BAYLIS *et al.*, 2013).

Estes achados sugerem uma forte associação entre diminuição dos hormônios com efeito anabólico e fenótipo de fragilidade. Entretanto, dada a provável complexidade da fisiopatologia envolvida na fragilidade, dificilmente será identificado um substrato específico ou um marcador isolado para sinalizar esta condição.

Cappola, Xue e Fried (2009) não encontraram diferença com significância estatística entre os níveis de IGF-1 em estudo transversal realizado com 54 idosos frágeis e 225 não frágeis.

Quanto aos níveis de DHEA-S, estudo realizado por Goulet *et al.* (2009) não evidenciou diferença com significância estatística dos valores séricos deste hormônio entre grupos formados por 17 frágeis sem obesidade, 21 robustos não obesos e 16 frágeis obesos.

Fried *et al.* (2009) não identificaram associação com significância estatística entre níveis séricos de DHEA-S e de IGF-1 com o desfecho fragilidade na análise de regressão logística simples. Nesse mesmo estudo os autores demonstraram que associação entre anormalidades em múltiplos sistemas (hematológico, imunológico, endócrino, nutricional e neurológico) séria o melhor modelo de predição da condição de fragilidade (FRIED *et al.*, 2009).

Nosso estudo não revelou diferenças, com significância estatística, nos níveis de IGF-1 e DHEA-S entre os idosos dos subgrupos de frágeis e robustos. O número reduzido de idosos da nossa amostra pode, em parte, justificar a não identificação de diferença com significância estatística quanto aos níveis de DHEA-S e IGF-1 entre frágeis e robustos.

Entretanto, outros aspectos não explorados em nossa pesquisa podem também ter influenciado nossos resultados. Um desses aspectos, identificado recentemente, é a participação da nutrição sobre a síntese de IGF-1 em idosos com fragilidade (MAGGIO *et al.*, 2013).

Norat *et al.* identificaram, em um estudo com 2.109 mulheres, que o nível sérico de IGF-1 está positivamente relacionado com ingestão proteica, mas não com consumo de calorias, gordura e carboidratos (NORAT *et al.*, 2007).

O efeito do aspecto nutricional sobre a síntese de IGF-1 também foi avaliado em idosos com fragilidade. Kalyani *et al.* (2012) realizaram estudo de intervenção e não identificaram diferenças com significância estatística entre os níveis séricos de IGF-1 colhidos em jejum entre frágeis e robustos. Após administração de aporte calórico apenas com carboidratos via oral também não houve aumento nos níveis de IGF-1 que permitisse identificar diferença significativa entre frágeis e robustos (KALYANI *et al.*, 2012).

5.2.1 Associação entre inflamação e fragilidade

A busca por marcadores de uma diminuição na complexidade da resposta fisiológica do indivíduo frente a um estímulo tem como objetivo permitir a identificação precoce da deterioração dos mecanismos homeostáticos relacionada ao envelhecimento. É possível que a diminuição na complexidade desta resposta aos estímulos ambientais, nomeada por Walter Cannon em 1942 como Homeostenose (COWDRY; ALLEN, 1942), esteja associada também a condição de fragilidade.

A perda do controle dos mecanismo inflamatórios e anti-inflamatório associada a idade é resultante desta deterioração, podendo ser mensurada através da dosagem de marcadores bioquímicos de inflamação (WENG, 2006). O valor destes marcadores foi exaltado por Ershler (1993) em seu artigo "*Interleukin-6: a cytokine for gerontologists*" (ERSHLER, 1993). Anos depois, a associação entre IL-6 e o fenótipo de fragilidade foi celebrada por Roubenoff (2014) em editorial intitulado "*The "cytokine for gerontologists" has some company*".

Diferente da resposta inflamatória aguda, a qual é de curta duração e tem como objetivo a eliminação do fator causal (exemplo: agente infeccioso), a inflamação crônica, caracterizada por discreta elevação nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, já foi associada à fragilidade em outros estudos (EVANS *et al.*, 2010).

Walston *et al.* (2002) realizaram um estudo em 4.735 indivíduos da coorte *Cardiovascular Health Study* com idade de 65 anos ou mais e identificaram níveis mais elevados de PCR em idosos com fragilidade.

Leng *et al.* (2007) estudaram a população das coortes *Women's Health and Aging Studies I e II* (WHAS I e II) e encontraram uma associação positiva entre fragilidade e aumento dos níveis séricos de IL-6. Recentemente, um estudo realizado por Collerton *et al.* (2012) em 845 indivíduos com idade de 85 anos ou mais confirmou a associação entre fragilidade e os marcadores inflamatórios IL-6, TNF- α e PCR.

Em nosso estudo, o subgrupo de indivíduos com o fenótipo de fragilidade apresentou níveis séricos de PCR ultrasensível mais elevados, quando comparados com idosos robustos. Entretanto, a análise de regressão

logística não identificou associação com o desfecho fragilidade. Apesar de contraditório com associações entre PCR e fragilidade encontradas por autores citados anteriormente, identificamos resultados que se assemelham aos nossos na literatura.

Um estudo de análise prospectiva realizado por Reiner *et al.* (2009) objetivou identificar marcadores inflamatórios associados a fragilidade. Esses autores também não identificaram associação significativa entre este fenótipo e os níveis basais de PCR em modelos de regressão (REINER *et al.*, 2009). Baylis *et al.* (2013) também não identificaram associação entre níveis basais de PCR e risco aumentado para fragilidade ao avaliar um grupo de 254 voluntários com idade entre 65 e 70 anos.

Em nosso estudo, a avaliação da dosagem sérica de IL-6 não mostrou diferença com significância estatística entre os dois subgrupos. Este também na foi associado ao fenótipo de fragilidade na análise de regressão logística simples.

É possível que o número reduzido de idosos possa ter influenciado na não identificação de diferença quanto aos níveis séricos de IL-6 entre os dois subgrupos. Entretanto, estudos realizados com maior número de voluntários, *Longitudinal Ageing Study Amsterdam* (N=1.271) e *Cardiovascular Health Study* (N=3.141), também não identificaram associação entre níveis elevados de IL-6 e fragilidade (BARZILAY *et al.*, 2007; PUTS *et al.*, 2005).

Gale *et al.* (2013) realizou um estudo prospectivo com 2.146 indivíduos com idade de 60 ou mais e identificou que níveis elevados de PCR e de fibrinogênio foram fortes preditores de incidência de fragilidade em mulheres.

Nosso estudo não identificou associação entre os níveis séricos de fibrinogênio e a presença de três ou mais critérios de fragilidade. Os fatos deste último não ser prospectivo e ter estudado um grupo menor de indivíduos poderiam ser apontados como causa de ter encontrado resultados conflitantes com os encontrados por Gale *et al.* (2013). Entretanto, o estudo caso-controle realizado por Reiner *et al.* (2009), já citado anteriormente, não conseguiu identificar associação entre nível sérico basal de fibrinogênio e a incidência de fragilidade em uma amostra com 900 idosos frágeis e 900 não frágeis.

O rigor na seleção de nossos voluntários com exclusão de indivíduos com doenças crônicas como diabetes e insuficiência cardíaca pode também ter

dificultado identificar a presença de níveis séricos mais elevados de marcadores de inflamação no subgrupo de frágeis. Níveis mais elevados de IL-6, PCR e fibrinogênio têm sido fortemente associados a diabetes tipo 2 (LEE *et al.*, 2009; THORAND *et al.*, 2007), síndrome metabólica (PRUIJM *et al.*, 2013) e cardiopatias (JENNY *et al.*, 2007).

Aumento nos níveis séricos de IL-6 está fortemente associado à perda de peso, vulnerabilidade a infecções e sarcopenia em idosos (ERSHLER; KELLER, 2000). Além da associação com fragilidade, estes marcadores inflamatórios são associados também a desfechos desfavoráveis. Roubenoff *et al.* (2003) realizaram estudo prospectivo ao longo de 4 anos com indivíduos com idade entre 72 e 92 anos e encontraram uma associação direta entre níveis séricos de IL-6 e TNF- α e mortalidade.

Estes achados sugerem que, apesar de dados ainda conflitantes na literatura, a inflamação é potencialmente um fator chave na fisiopatologia do fenótipo de fragilidade. Entretanto, a via e a extensão da participação do sistema inflamatório nesta condição clínica ainda necessitam de mais esclarecimentos.

5.2.2 Associação entre inflamação e diminuição no desempenho muscular na fragilidade

Mecanismos envolvidos nas alterações neurais e musculares associadas à sarcopenia ainda não estão elucidados, e podem estar também relacionados com o desenvolvimento de fragilidade (MORLEY; MALMSTROM, 2013).

Estudos experimentais com camundongos *Knockout* para IL-10 mostraram que a ausência desta citocina anti-inflamatória resultou em uma não supressão do fator de transcrição do fator nuclear kappa-B (NF- κ B), o qual controla a expressão de várias citocinas inflamatórias, incluindo a IL-6. Este fenômeno foi acompanhado de manifestações análogas à fragilidade em humanos como sarcopenia, declínio da força muscular e perda de peso (WALSTON *et al.*, 2008).

A interação entre inflamação e fatores humorais também alerta para o papel do sistema endócrino na fisiopatologia da fragilidade. Iwasaki *et al.* evidenciou, em estudos *in vitro*, a supressão da resposta inflamatória, induzida

por ação do NF- κ B, pelo DHEA-S. A coexistência de baixos níveis de DHEA-S e elevação de mediadores inflamatórios é descrita na fragilidade (IWASAKI *et al.*, 2004). De forma semelhante, a redução nos níveis de hormônios anabólicos como testosterona e estrógeno inibe a supressão da transcrição de genes inflamatórios, com consequente aumento da produção de IL-6 e de outros mediadores inflamatórios (ERSHLER; KELLER, 2000).

Estudos em seres humanos também apontaram outras evidências relevantes sobre um possível envolvimento da inflamação com mecanismos fisiopatológicos da fragilidade. Cappola *et al.* (2003) mostrou a interação entre o IGF-1 e a IL-6, sugerindo que a inflamação pode reduzir os níveis de IGF-1 ou regular para baixo sua atividade, o que resultaria na diminuição da massa muscular. Alguns autores identificaram também a interferência da IL-6 no efeito anabólico dos hormônios sexuais e do hormônio do crescimento (LAZARUS; MOLDAWER; LOWRY, 1993; PAPANICOLAOU *et al.*, 1998).

Há também evidências crescentes de que as vias de apoptose induzida por inflamação, especificamente as relacionados com as mitocôndrias, também são importantes no declínio muscular relacionada à idade (MARZETTI; LEEUWENBURGH, 2006). Phillips e Leeuwenburgh (2005) demonstraram recentemente que o TNF- α pode induzir aumento da apoptose em miócitos de ratos envelhecidos e ser responsável pela perda de massa muscular nesses animais. Esta citocina, ao se ligar ao seu receptor de membrana, é capaz de ativar a caspase-8, que subsequentemente ativa a caspase-3, iniciando assim a cascata da apoptose muscular (PHILLIPS; LEEUWENBURGH, 2005).

Por outro lado, diminuição da atividade física, acrescida a resistência insulínica, a qual tem efeito pró-inflamatório, pode exacerbar alterações neuromusculares e sarcopenia em humanos (GAUCHARD *et al.*, 2003).

Sarcopenia, definida como a perda progressiva e generalizada da massa muscular esquelética e da força muscular (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010), esta no centro do modelo de fragilidade descrito por Fried *et al.* (2001). Esta perda de massa muscular é produto de alterações neurais e musculares relacionadas ou não a idade, agravada por doenças crônicas (LEXELL; TAYLOR; SJOSTROM, 1988). Estudos que revelaram a associação entre sarcopenia e incapacidade física, piora da qualidade de vida e morte (DELMONICO *et al.*, 2007; STUDENSKI *et al.*, 2011), ratificam a relevância clínica da sarcopenia.

Um relatório do Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Idosos publicou, na forma de consenso, os critérios a serem seguidos para definir sarcopenia. De acordo com este, sarcopenia seria identificada através da presença de baixa a massa muscular [mensurada através de antropometria, análise de bioimpedância ou absorciometria de feixe duplo-DEXA], associada à baixa força muscular [avaliada pela força de preensão palmar com dinamômetro] ou baixo desempenho físico [identificado através da velocidade da marcha usual ou dos testes *Short Physical Performance Battery*, *Timed get-up-and-go* e *Stair climb power*] (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010).

Em nosso estudo utilizamos a dinamometria palmar para mensurar força muscular e a velocidade da marcha usual como medida de desempenho muscular. Estas medidas são utilizadas para identificar os critérios “diminuição da força de preensão” e “lentidão na marcha” no modelo de fragilidade de Fried *et al.* (2001), sendo também recomendado pelo consenso europeu sobre definição e diagnóstico de sarcopenia (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2010).

Vilaça *et al.* (2013) realizaram estudo em 77 idosas com idade entre 65 e 80 anos e identificaram uma associação entre diminuição na velocidade da marcha avaliada através de teste de caminhada em curta distância e menor força de preensão palmar, menor força de extensão do joelho e menor qualidade muscular em membros superiores e inferiores. Estes achados reforçam a importância da medida de velocidade da marcha como parâmetro de aferição do desempenho muscular e de comprometimento de outros grupos musculares além dos pertencentes aos membros inferiores.

Através de análise de regressão linear, encontramos que o aumento do nível sérico dos marcadores inflamatórios fibrinogênio, IL-6 e PCR ultrasensível está associado à diminuição do desempenho muscular [velocidade da marcha] no universo formado por todos os idosos do estudo. Este resultado vem de encontro a evidências pontuadas em alguns estudos longitudinais.

Estudo prospectivo realizado por Stenholm *et al.* (2010), com análise da força de preensão palmar mensurada nos intervalos de 3 e 6 anos em 716 homens e mulheres com idade igual ou maior a 65 anos identificou associação entre níveis basais de IL-6 elevados e diminuição progressiva da força muscular.

Em outro estudo longitudinal com 1.020 idosos voluntários foi encontrada uma associação entre diminuição nos níveis séricos basais de marcadores bioquímicos de inflamação, dentre eles IL-6 e PCR, e redução no desempenho físico avaliado por velocidade da marcha (CESARI *et al.*, 2004).

Através de um estudo transversal, semelhante ao executado por nós, Elosua *et al.* (2005) identificaram associação entre aumento nos níveis séricos de fibrinogênio e diminuição no desempenho muscular em uma amostra com 1.004 idosos.

Além de reproduzir estes resultados já encontrados na literatura, a inovação em nosso estudo foi identificar associação entre aumento no marcador de inflamação fibrinogênio e diminuição do desempenho muscular em idosos com fragilidade, mas não em idosos robustos; sendo possível sugerir uma participação mais significativa da inflamação crônica na sarcopenia em idosos com fragilidade.

Experimentos realizados e publicados por Lazarus, Moldawer e Lowry (1993) em 1993 demonstraram que a IL-6, assim como outras citocinas, promoveu diminuição do anabolismo por inibição da atividade de IGF-1 em cartilagem de ratos.

Interação entre inflamação e ação de hormônios anabolizantes foi identificada também em estudos com humanos. Barbieri *et al.* (2003) avaliaram a ação conjunta de IL-6 e IGF-1 sobre a função muscular em 526 voluntários com idade entre 20 e 102 anos. Nesse estudo, IGF-1 foi considerado fator independente associado à força e desempenho muscular apenas em indivíduos com baixos níveis séricos de IGF-1 (BARBIERI *et al.*, 2003).

Outra condição associada à diminuição da força e da função muscular é a obesidade sarcopênica (STENHOLM *et al.*, 2008). Dada a alterações na composição corporal associadas ao envelhecimento, caracterizada por aumento da gordura visceral e intramuscular, esta condição é prevalente em idosos (HUGHES *et al.*, 2004; SONG *et al.*, 2004). Entretanto, não está clara se a infiltração de gordura no músculo seria o responsável pela diminuição da qualidade e do desempenho muscular (VISSER *et al.*, 2002).

A coexistência de excesso de tecido adiposo no paciente com obesidade sarcopenia e aumento dos marcadores inflamatórios tem sido identificada em estudos recentes (LEVINE; CRIMMINS, 2012; SCHRAGER *et al.*, 2007). Atrofia

muscular associada à inflamação crônica vem sendo cada vez mais descrita nestes indivíduos, podendo inclusive contribuir com a etiologia multifacetada da sarcopenia no idoso (JO *et al.*, 2012). Entretanto, é ingenuidade imputar o acúmulo de tecido gorduroso como mecanismo exclusivo envolvido na elevação crônica dos níveis séricos de citocinas inflamatórias em indivíduos “saudáveis” ou portadores de doenças crônicas (DE MARTINIS *et al.*, 2006).

Em nosso estudo, não houve diferença dos valores de IMC e de circunferência abdominal entre indivíduos dos subgrupos de frágeis e robustos. A triagem de idosos sem diabetes melito possivelmente resultou em uma seleção de voluntários com menor probabilidade de apresentarem obesidade. Além disso, não encontramos relação entre estes indicadores de obesidade global e abdominal e aumento nos marcadores bioquímicos de inflamação. Este resultado nos permite dizer que, nesta amostra específica de idosos, os marcadores inflamatórios avaliados provavelmente sofreram pouca influência de desregulações metabólicas associadas à resistência insulínica e à obesidade.

5.2.3 Associação entre diminuição na modulação autonômica e fragilidade

A perda da complexidade da modulação autonômica, mensurada através da análise da variabilidade da frequência cardíaca, é outro método que permite identificar a deterioração da homeostase (LIPSITZ; GOLDBERGER, 1992).

Em nosso estudo, uma menor modulação simpática e vagal foi evidenciada através da comparação dos índices LF no subgrupo com fragilidade quando comparados aos idosos robustos. Ainda na posição supina foi identificada uma diminuição na modulação autonômica no subgrupo de frágeis. A MPA destacou a menor complexidade da resposta autonômica avaliada através do índice LF em indivíduos com fragilidade.

Varadhan *et al.* (2009) realizaram estudo com propósito semelhante e também identificaram que o controle autonômico estava prejudicado em idosos com fragilidade. Entretanto, neste último a análise da VFC foi realizada retrospectivamente em traçados eletrocardiográficos obtidos de uma coorte, sem a oportunidade da aplicação de manobras de estimulação autonômica como a MPA e necessitando da utilização de uma combinação matemática de

índices de VFC para caracterizar esta resposta autonômica menos elaborada dos indivíduos frágeis.

Semelhante ao encontrado em nosso estudo, Chaves *et al.* (2008) encontraram em estudo de coorte retrospectiva uma associação entre valores mais baixos do índice LF, mas não do índice HF, e a presença de fragilidade. Baseado nesses achados, os autores sugeriram que uma menor complexidade da atividade fisiológica seria o mecanismo fisiopatológico de uma síndrome associada à insuficiência homeostática chamada de fragilidade (CHAVES *et al.*, 2008).

O efeito do envelhecimento no controle do sistema nervoso autonômico, avaliado através de VFC, é progressivo e contínuo. Fluckiger *et al.* (1999) estudaram 65 voluntários saudáveis com idade de 18 a 80 anos e encontraram uma correlação negativa entre o índice LF (ms^2) e a idade. Outro estudo realizado por Stein *et al.* (2009) em 585 idosos com idade acima de 65 anos e participantes da coorte *Cardiovascular Health Study* identificou uma redução mais expressiva nos índices de VFC no domínio da frequência em indivíduos com idade entre 65 e 69 anos. Esta redução foi menos expressiva nos indivíduos com idade de 70 a 74 anos e mínima nos que tinham 75 anos ou mais (STEIN *et al.*, 2009). Em nosso estudo, a diminuição na modulação autonômica foi associada à idade avançada e a fragilidade de forma independente.

5.2.4 Associação entre diminuição na modulação autonômica e inflamação na fragilidade

A associação entre citocinas inflamatórias e atividade do sistema nervoso autonômico tem sido relatada recentemente, tanto em populações saudáveis como em indivíduos portadores de enfermidades crônicas específicas.

von Kanel *et al.* encontraram uma relação inversa entre índices de VFC e níveis séricos de IL-6 em um estudo com 102 adultos saudáveis. Neste estudo, baixos índices de LF (ms^2) e HF (ms^2) foram associados a aumento da IL-6 (VON KANEL *et al.*, 2008).

Gonzalez-Clemente *et al.* (2007) identificaram uma correlação negativa entre concentração plasmática de IL-6 e VFC avaliada durante manobra de

Valsalva em uma população com 120 diabéticos tipo-1. Stein *et al.* (2008) realizaram estudo em 545 indivíduos normoglicêmicos com idade acima de 65 anos e identificaram uma correlação negativa entre marcadores inflamatórios [IL-6 e PCR] e índices de VFC [SDNN e VLF]. Nesse mesmo estudo, níveis elevados de IL-6 foram associados à diminuição da relação LF/HF, denotando uma supressão do componente simpático (STEIN *et al.*, 2008).

Nosso estudo também foi realizado em voluntários sem o diagnóstico estabelecido de diabetes, que não faziam uso de nenhum medicamento antidiabético oral ou de insulina, e que se encontravam normoglicêmicos ao exame de jejum no dia da avaliação. Este critério de seleção teve como objetivo diminuir a chance de uma possível neuropatia diabética como fator de confusão na interpretação dos índices de VFC.

Lanza *et al.* (2006) realizaram estudo com 531 pacientes com angina instável e identificaram uma correlação negativa entre o marcador bioquímico PCR e os índices de VFC. Aronso, Mittleman e Burguer (2001) realizaram estudo em 64 pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e identificaram uma correlação inversa entre índices de VFC e níveis séricos de IL-6. Nesse estudo não foi possível identificar correlação entre IL-6 e índices de modulação parassimpática (ARONSON; MITTLEMAN; BURGER, 2001).

Em nosso estudo, idosos com insuficiência cardíaca descompensada não foram avaliados através da análise da VFC. Este critério de exclusão teve como objetivo evitar fatores cardíacos intrínsecos que pudessem influenciar na avaliação do tônus parassimpático.

Em estudo realizado por Carney *et al.* (2007) com 44 pacientes portadores de depressão e doença coronariana foi possível identificar uma correlação negativa entre os marcadores bioquímicos de inflamação IL-6 e fibrinogênio e os índices de VFC. Níveis elevados de IL-6 foram correlacionados a baixos índices de potência total [soma do VLF, LF e HF] (β : -0,38; p : 0,03) e uma tendência para valores de LF (β : -0,32; p : 0,07). Foi identificada uma correlação negativa entre fibrinogênio e todos os índices de VFC (domínio da frequência). Nesse mesmo estudo, não houve correlação entre os marcadores bioquímicos de inflamação PCR e TNF- α e os índices de VFC (CARNEY *et al.*, 2007).

De forma similar, nosso estudo encontrou uma relação inversa entre inflamação, avaliada através dos níveis séricos de fibrinogênio, e a diminuição na modulação autonômica. Essa associação foi identificada tanto no grupo formado por todos os idosos com também no subgrupo formado apenas por frágeis. No subgrupo de robustos, o aumento deste marcador de inflamação não foi associado à diminuição da modulação autonômica. De acordo com nosso conhecimento, até o presente momento nenhum estudo, além desse realizado por nós, foi realizado buscando identificar associação entre modulação autonômica e marcadores inflamatórios e idosos frágeis.

Entretanto, a ligação entre inflamação crônica e atividade do sistema nervoso central e autonômico parecer ser mais complexo e não totalmente associado à diminuição da modulação parassimpática.

No subgrupo de idosos robustos de nosso estudo, o aumento da modulação autonômica, avaliada pelo índice LF foi associada ao aumento do nível sérico do marcador inflamatório IL-6. Este resultado corrobora com evidências recentes da literatura sobre a regulação adrenérgica da liberação de IL-6.

Marz *et al.* (1998) localizaram RNA mensageiro de IL-6 em cultura de neurônios do gânglio cervical superior de ratos através de estudos de hibridização *in situ*. Além disso, demonstraram que a produção de IL-6 resulta em efeito autócrino e parácrino, aumentando a sobrevivência de neurônios após a adição de receptor solúvel de IL-6, independente da presença de fator de crescimento neuronal (MARZ *et al.*, 1998).

Estudos experimentais realizados por Soszynski *et al.* (1996) demonstraram supressão na liberação sistêmica de IL-6 após tratamento com bloqueadores beta-adrenérgico em ratos submetidos a estresse.

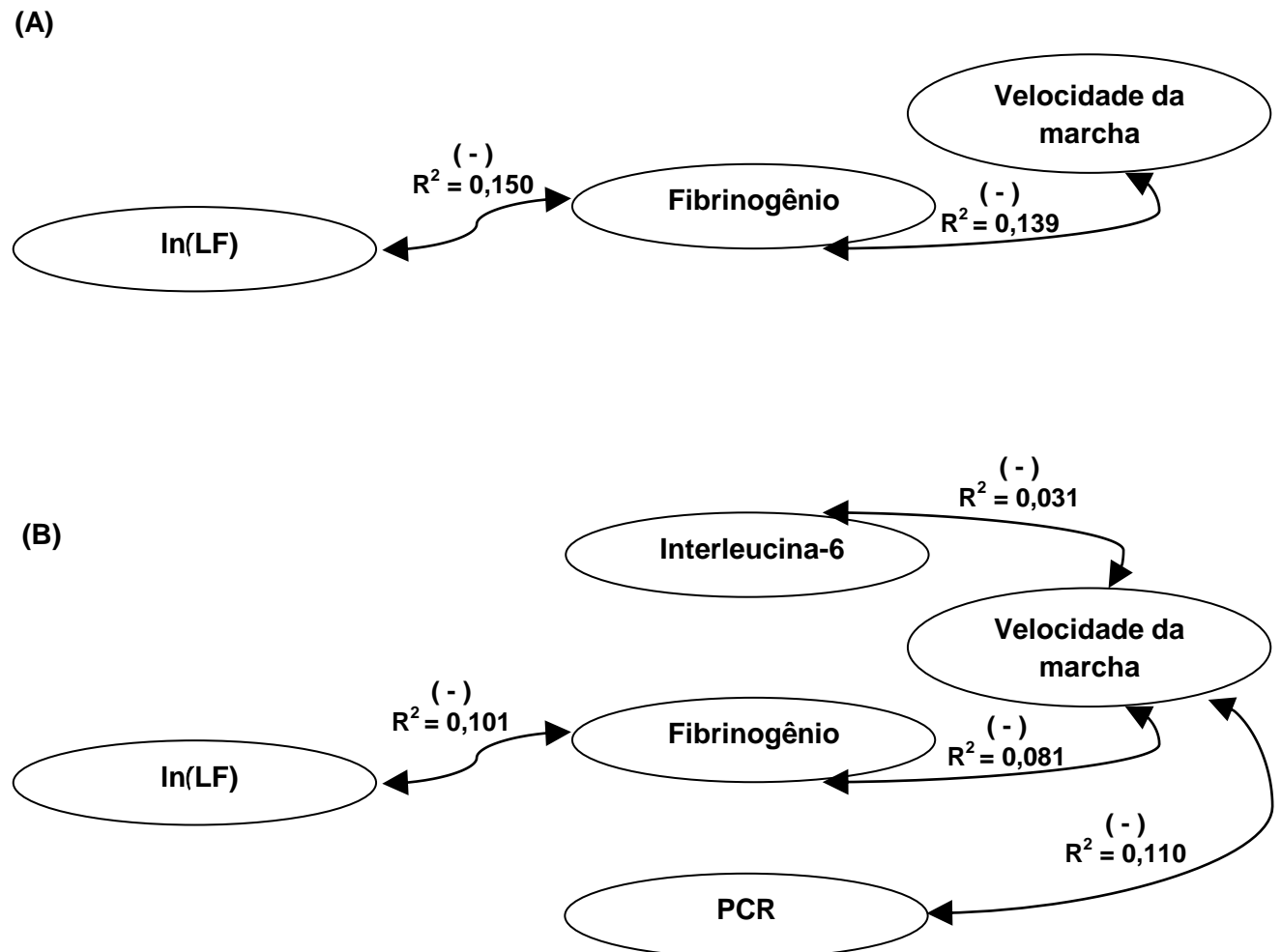
Mohamed-Ali *et al.* (2001) combinaram estudos em voluntários humanos, em animais *in vivo* e em cultura de adipócitos *in vitro* para demonstrar a regulação da liberação beta-adrenérgica de IL-6. Houve uma elevação na concentração plasmática de IL-6 após infusão de isoproterenol em humanos e de clenbuterol em camundongos. Neste mesmo estudo, os autores descreveram aumento na liberação de IL-6 por adipócitos humanos após estímulo com beta-adrenérgicos (MOHAMED-ALI *et al.*, 2001).

O aumento na liberação sistêmica de IL-6 não é um fenômeno exclusivamente relacionado aos adipócitos, ele pode ocorrer também no músculo esquelético após estímulo com exercício físico (FISCHER, 2006). A produção e liberação de IL-6 pelo músculo submetido a contrações exerce papel importante na regulação de inúmeros fenômenos biológicos como no metabolismo da glicose e da gordura (CAREY *et al.*, 2006; WOLSK *et al.*, 2010). Uma maior atividade física e maior força muscular presumida em voluntários do subgrupo de robustos podem interferir também nos resultados e na interpretação dos níveis séricos de IL-6 nesses indivíduos e das suas interações com a modulação autonômica.

5.3 Implicações

Os resultados de nosso estudo revelaram que redução do marcador de modulação autonômica foi associada com níveis elevados do marcador bioquímico de inflamação fibrinogênio, sendo esta associação particularmente importante em idosos com fragilidade. Revelou ainda que marcadores inflamatórios estão associados a diminuição do desempenho muscular, sendo esta associação também particularmente importante em idosos com fragilidade. Estas associações estão representadas na figura 18.

Figura 18. Modelo proposto para associações entre modulação autonômica, inflamação e sarcopenia em idosos do subgrupo de frágeis (A) e em todos os idosos estudados (B).



As setas refletem as associações entre variáveis. Acima das trilhas estão representados os coeficientes de determinação (R^2) e o sinal (-) representa uma relação inversa entre variáveis.

Estes achados são consistentes com a hipótese de que a diminuição da modulação autonômica em idosos com fragilidade pode resultar em diminuição da atividade vagal anti-inflamatória. Além disso, que inflamação crônica pode exercer algum papel nos mecanismos envolvidos com sarcopenia em idosos frágeis.

Entretanto, estudos longitudinais com análise da VFC e de marcadores inflamatórios são necessários para estabelecer o valor potencial da ação anti-inflamatória vagal sobre a incidência de inflamação e de sarcopenia em idosos com fragilidade, além de garantir uma redução da influência de doenças, medicamentos e de outros fatores intrínsecos aos indivíduos. A aplicação de

outros métodos de medição da atividade simpática e vagal, assim como a utilização de outros marcadores de inflamação crônica, também são necessárias para reforçar esta hipótese, já que utilizamos apenas análise da variabilidade da frequência cardíaca e três marcadores bioquímicos de inflamação.

É sabido, que apesar de o fibrinogênio ser uma proteína de fase aguda relacionada fortemente com inflamação crônica, esse também é um componente importante da cascata da coagulação (KAMATH; LIP, 2003). A IL-6 é uma citocina com ação biológica pleiotrópica, atuando na regulação do sistema imune, hematopoiese, inflamação e oncogênese. Além disso, é sintetizada por monócitos, fibroblastos, células endoteliais, macrófagos, linfócitos T e B, células musculares, condrócitos, queratinócitos e células da glia (KISHIMOTO, 2010). Já a PCR foi a primeira proteína de fase aguda a ser descrita e é um marcador extremamente sensível na identificação de inflamação sistêmica e danos aos tecidos. Entretanto, seu aumento sinaliza uma reação não específica frente à maioria das formas de inflamação, infecção e danos teciduais (PEPYS; HIRSCHFELD, 2003). Portanto, múltiplas interações entre sistemas podem ter, em parte, influenciado nos níveis séricos dos marcadores bioquímicos de inflamação mensurados em nosso trabalho.

É possível também que a inflamação crônica, diminuição do desempenho muscular e redução da complexidade da resposta autonômica sejam epifenômenos inerentes ao envelhecimento e sem nenhuma relação de causa e efeito entre si. Ou até mesmo que estas associações sejam uma particularidade de idosos provenientes de áreas menos favorecidas e com características semelhantes as nossas, no nordeste do Brasil, onde a prevalência de fragilidade é superior quando comparada ao sul e sudeste brasileiro (ARAGÃO, 2010; DUARTE *et al.*, 2013; NERI *et al.*, 2013).

Entretanto, os estudos recentes têm dado importância clínica considerável ao reflexo anti-inflamatório vagal (BOECKXSTAENS, 2013). Além disso, vários estudos pré-clínicos recentes já miram a aplicabilidade terapêutica deste novo entendimento sobre a modulação da inflamação. Em estudos experimentais, estimulação vagal tem se mostrado efetiva em diminuir a inflamação associada à colite (SUN *et al.*, 2013), artrite reumatoide e lúpus (DAS, 2011), lesão isquêmica cardíaca (XIONG *et al.*, 2010), lesão orgânica

secundária a hemólise (DE HAAN *et al.*, 2013), grandes queimaduras (LOPEZ *et al.*, 2012) e a lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica (DOS SANTOS *et al.*, 2011).

Vários mecanismos podem estar envolvidos na perda de massa muscular associada à fragilidade. Diminuição na síntese proteica, proteólise, alterações neuromusculares e infiltração gordurosa na musculatura esquelética são potenciais mecanismos implicados. O impacto deste trabalho está em sugerir mais um possível mecanismo envolvido com a sarcopenia associada ao fenótipo de fragilidade, mensurável e passível de intervenções terapêuticas.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo realizado em idosos classificados como frágeis e robustos mostra que houve:

1. Diferença, com significância estatística, na dosagem sérica do marcador bioquímico de inflamação Proteína C reativa ultrasensível, sendo este mais elevado em idosos frágeis. Porém, não houve diferença quanto aos marcadores fibrinogênio e interleucina-6 entre frágeis e robustos.
2. Diferença quanto ao comportamento dos índices de variabilidade da frequência cardíaca entre os idosos frágeis e robustos, sendo surpreendida uma diminuição na modulação autonômica em idosos com fragilidade. Esta diferença foi identificada tanto em repouso, na posição de decúbito dorsal, quanto em ortostase após manobra postural ativa.
3. Associação entre diminuição na modulação autonômica e aumento do marcador bioquímico de inflamação fibrinogênio em idosos frágeis, mas não em robustos. Houve associação também entre aumento na modulação autonômica e aumento nos níveis séricos de IL-6 em idosos robustos, mas não em frágeis. Entretanto, não houve associação entre modulação autonômica e níveis séricos de PCR ultrasensível em frágeis ou em robustos.
4. Associação entre aumento nos níveis séricos do marcador bioquímico de inflamação fibrinogênio e diminuição na velocidade da marcha em idosos frágeis, mas não em robustos. Entretanto não houve associação entre níveis séricos de PCR ultrasensível e IL-6 e velocidade da marcha nos subgrupos formados apenas por frágeis ou por robustos. Não houve associação também entre estes marcadores de inflamação e força de preensão palmar em frágeis ou robustos.

REFERÊNCIAS

- ABRAMOVICH-SIVAN, S.; AKSELROD, S. A phase response curve based model: effect of vagal and sympathetic stimulation and interaction on a pacemaker cell. **J. Theor. Biol.**, v. 192, n. 4, p. 567-579, June 1998. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9680725> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.
- ACHENBAUM, W. A. A. D. **Profiles in gerontology: a biographical dictionary**. Westport, Connecticut: Greenwood Press, 1995.
- AKSELROD, S. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, v. 213, n. 4504, p. 220-222, July 1981. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6166045> >. Acesso em: 3 Jan. 2014.
- ALEXA, I. D. et al. Approaching frailty as the new geriatric syndrome. **Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi**, v. 117, n. 3, p. 680-685, July/Sept. 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24502035> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.
- ALEXANDRE, T. D. et al. Similarities among factors associated with components of frailty in elderly: sabe study. **J. Aging Health**, Feb. 2014. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24505067> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.
- AMARAL, F. L. et al. Social support and the frailty syndrome among elderly residents in the community. **Cien. Saude Coletiva**, v. 18, n. 6, p. 1835-1846, June 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23752549> >. Acesso em: 4 Jan. 2014.
- AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. White paper on elderly health. Report of the council on scientific affairs. **Arch. Intern. Med.**, v. 150, n. 12, p. 2459-2472, Dec. 1990. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2288622> >. Acesso em: 4 Jan. 2014.
- AMORIM, D. S. et al. Chagas' heart disease as an experimental model for studies of cardiac autonomic function in man. **Mayo Clin. Proc.**, v. 57, Suppl., p. 48-60, July 1982. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6811806> >. Acesso em: 4 Jan. 2014.
- ARAGÃO, L. P. **Epidemiologia da síndrome de fragilidade em idosos residentes em área urbana de Fortaleza, Ceará**. 2010. 81 p. Dissertação (Mestrado) - Departamento de Saúde Comunitária, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.
- ARONSON, D.; MITTLEMAN, M. A.; BURGER, A. J. Interleukin-6 levels are inversely correlated with heart rate variability in patients with decompensated heart failure. **J. Cardiovasc. Electrophysiol.**, v. 12, n. 3, p. 294-300, Mar.

2001. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11291801> >. Acesso em: 4 Jan. 2014.

ASSESSMENT: clinical autonomic testing report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, v. 46, n. 3, p. 873-880, Mar. 1996. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618715> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

AUBERT, A. E.; SEPS, B.; BECKERS, F. Heart rate variability in athletes. **Sports Med.**, v. 33, n. 12, p. 889-919, 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12974657> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

BANDEEN-ROCHE, K. et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. **J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 61, n. 3, p. 262-266, Mar 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16567375> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

BARBIERI, M. et al. Chronic inflammation and the effect of IGF-I on muscle strength and power in older persons. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 284, n. 3, p. e481-487, Mar 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12419777> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

BARZILAY, J. I. et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the cardiovascular health study. **Arch. Intern. Med.**, v. 167, n. 7, p. 635-641, Apr. 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17420420> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

BAYLIS, D. et al. Immune-endocrine biomarkers as predictors of frailty and mortality: a 10-year longitudinal study in community-dwelling older people. **Age (Dordr.)**, v. 35, n. 3, p. 963-971, June 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22388931> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

BEAUFRERE, B.; BOIRIE, Y. Aging and protein metabolism. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, v. 1, n. 1, p. 85-89, Jan. 1998. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10565335> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

BELLAVERE, F. et al. Acute effect of insulin on autonomic regulation of the cardiovascular system: a study by heart rate spectral analysis. **Diabet. Med.**, v. 13, n. 8, p. 709-714, Aug. 1996. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8862944> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

BEN-SHLOMO, Y.; KUH, D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. **Int. J. Epidemiol.**, v. 31, n. 2, p. 285-293, Apr. 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11980781> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

BENCHERIF, M. et al. Alpha7 nicotinic receptors as novel therapeutic targets for inflammation-based diseases. **Cell. Mol. Life Sci.**, v. 68, n. 6, p. 931-949, Mar. 2010.

BENNETT, T. et al. Assessment of methods for estimating autonomic nervous control of the heart in patients with diabetes mellitus. **Diabetes**, v. 27, n. 12, p. 1167-1174, Dec. 1978. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/720771> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

BERTOLUCCI, P. H. et al. The mini-mental state examination in a general population: impact of educational status. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 52, n. 1, p. 1-7, Mar. 1994. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8002795> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

BESEDOVSKY, H. et al. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. **Science**, v. 233, n. 4764, p. 652-654, Aug. 1986. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3014662> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

BESEDOVSKY, H. et al. Hypothalamic changes during the immune response. **Eur. J. Immunol.**, v. 7, n. 5, p. 323-325, May 1977. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/326564> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

BLALOCK, J. E.; SMITH, E. M. Conceptual development of the immune system as a sixth sense. **Brain Behav. Immun.**, v. 21, n. 1, p. 23-33, Jan. 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17088044> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

BLAZER, D. G.; FILLENBAUM, G.; BURCHETT, B. The apoe-e4 allele and the risk of functional decline in a community sample of african american and white older adults. **J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 56, n. 12, p. m785-789, Dec. 2001. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11723155> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

BLITZ, P. S.; HOOGSTRATEN, J.; MULDER, G. Mental load, heart rate and heart rate variability. **Psychol. Forsch.**, v. 33, n. 4, p. 277-288, 1970.

BOECKXSTAENS, G. The clinical importance of the anti-inflammatory vagovagal reflex. **Handb. Clin. Neurol.**, v. 117, p. 119-134, 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24095121> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

BOROVIKOVA, L. V. et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. **Nature**, v. 405, n. 6785, p. 458-462, may 25 2000. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10839541> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

BOTTINI, P. et al. Cardiovascular response to exercise in diabetic patients: influence of autonomic neuropathy of different severity. **Diabetologia**, v. 38, n.

2, p. 244-250, Feb. 1995. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7713321> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

BREDER, C. D.; DINARELLO, C. A.; SAPER, C. B. interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. **Science**, v. 240, n. 4850, p. 321-324, Apr. 1988. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3258444> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

BREDER, C. D. et al. Regional induction of tumor necrosis factor alpha expression in the mouse brain after systemic lipopolysaccharide administration. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 91, n. 24, p. 11393-11397, Nov. 1994. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7972071> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

BROWN, S. J.; BROWN, J. A. Resting and postexercise cardiac autonomic control in trained master athletes. **J. Physiol. Sci.**, v. 57, n. 1, p. 23-29, Feb. 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178009> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

BRUNETTO, A. F. et al. Limiar ventilatório e variabilidade da frequência cardíaca em adolescentes. **Rev. Bras. Med. Esp.**, v. 11, p. 22-27, 2005. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s1517-86922005000100003&nrm=iso >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

BRUUNSGAARD, H.; PEDERSEN, B. K. Age-related inflammatory cytokines and disease. **Immunol. Allergy Clin. North Am.**, v. 23, n. 1, p. 15-39, Feb. 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12645876> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

CAMPBELL, A. J.; BUCHNER, D. M. Unstable disability and the fluctuations of frailty. **Age Ageing**, v. 26, n. 4, p. 315-318, July 1997. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9271296> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

CAPPOLA, A. R. et al. Insulin-like growth factor i and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 88, n. 5, p. 2019-2025, May 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12727948> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

CAPPOLA, A. R.; XUE, Q. L.; FRIED, L. P. Multiple hormonal deficiencies in anabolic hormones are found in frail older women: the women's health and aging studies. **J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 64, n. 2, p. 243-248, Feb. 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19182229> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

CAREY, A. L. et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via amp-activated protein kinase. **Diabetes**, v. 55, n. 10, p. 2688-2697, Oct. 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17003332> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

CARMELI, E.; COLEMAN, R.; REZNICK, A. Z. The biochemistry of aging muscle. **Exp. Gerontol.**, v. 37, n. 4, p. 477-489, Apr. 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830351> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

CARNEY, R. M. et al. Heart rate variability and markers of inflammation and coagulation in depressed patients with coronary heart disease. **J. Psychosom. Res.**, v. 62, n. 4, p. 463-467, Apr. 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383498> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

CARUANA-MONTALDO, B.; GLEESON, K.; ZWILLICH, C. W. The control of breathing in clinical practice. **Chest**, v. 117, n. 1, p. 205-225, Jan. 2000.

CARVALHAES-NETO, N. et al. Cortisol, dheas and aging: resistance to cortisol suppression in frail institutionalized elderly. **J. Endocrinol. Invest.**, v. 26, n. 1, p. 17-22, Jan. 2003.

CATAI, A. M. et al. Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 35, n. 6, p. 741-752, June 2002.

CESARI, M. et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the inchianti study. **J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 59, n. 3, p. 242-248, Mar. 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15031308> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

CHAIMOWICZ, F. Health of brazilian elderly just before of the 21st century: current problems, forecasts and alternatives. **Rev. Saude Publica**, v. 31, n. 2, p. 184-200, Apr. 1997. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9497568> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

CHANG, S. F. et al. The discrimination of using the short physical performance battery to screen frailty for community-dwelling elderly people. **J. Nurs. Scholarsh.**, Feb. 2014. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24502621> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

CHAVES, P. H. M. et al. Physiological complexity underlying heart rate dynamics and frailty status in community-dwelling older women. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 56, n. 9, p. 1698-1703, Sept. 2008.

CHIN A PAW, M. J. et al. How to select a frail elderly population? a comparison of three working definitions. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 52, n. 11, p. 1015-1021, 1999. Disponível em: < <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435699000773?showall=true> >. Acesso em: 2 Apr. 2014.

COELHO FILHO, J. M.; RAMOS, L. R. Eepidemiology of ageing in northeastern brazil: results of a household survey. **Rev. Saude Publica**, v. 33, n. 5, p. 445-453, Oct. 1999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10576746> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

COHEN, H. J. In search of the underlying mechanisms of frailty. **J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 55, n. 12, p. m706-708, Dec. 2000. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11129391> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

COHEN, H. J.; HARRIS, T.; PIEPER, C. F. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. **Am. J. Med.**, v. 114, n. 3, p. 180-187, Feb. 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637131> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

COHEN, M. B.; MATHER, P. J. A review of the association between congestive heart failure and cognitive impairment. **Am. J. Geriatr. Cardiol.**, v. 16, n. 3, p. 171-174, May/June 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17483669> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

COLLERTON, J. et al. Frailty and the role of inflammation, immunosenescence and cellular ageing in the very old: cross-sectional findings from the newcastle 85+ study. **Mech. Ageing Dev.**, v. 133, n. 6, p. 456-466, June 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22663935> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

COOKE, W. H. et al. Controlled breathing protocols probe human autonomic cardiovascular rhythms. **Am J Physiol**, v. 274, n. 2, pt 2, p. h709-718, Feb. 1998.

COWDRY, E. V.; ALLEN, E. **Problems of ageing**: biological and medical aspects. [S.l.]: Williams & Wilkins, 1942. Disponível em: < <http://books.google.com.br/books?id=2ja4aaaaiaaj> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: european consensus on definition and diagnosis: report of the european working group on sarcopenia in older people. **Age Ageing**, v. 39, n. 4, p. 412-423, July 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20392703> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

DAS, U. N. Can vagus nerve stimulation halt or ameliorate rheumatoid arthritis and lupus? **Lipids Health Dis.**, v. 10, p. 19, 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21261967> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

DE HAAN, J. J. et al. Prevention of hemolysis-induced organ damage by nutritional activation of the vagal anti-inflammatory reflex*. **Crit. Care Med.**, v. 41, n. 11, p. e361-367, Nov. 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24105450> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

DE MARTINIS, M. et al. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. **Exp. Mol. Pathol.**, v. 80, n. 3, p. 219-227, June 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16460728> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

DELMONICO, M. J. et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 55, n. 5, p. 769-774, May 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17493199> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

DOS SANTOS, C. C. et al. Neuroimmune regulation of ventilator-induced lung injury. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 183, n. 4, p. 471-482, Feb. 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20870758> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

DR, B. Caring for the frail elderly: an office protocol. **Med. North Am.**, v. 16, p. 2195-2199, 1991.

DUARTE, M. C. et al. Prevalence and sociodemographic factors associated with frailty in elderly women. **Rev. Bras. Enferm.**, v. 66, n. 6, p. 901-906, Dec. 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24488463> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

ECKBERG, D. L. Parasympathetic cardiovascular control in human disease: a critical review of methods and results. **Am. J. Physiol.**, v. 239, n. 5, p. h581-593, Nov. 1980. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7001926> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

ELENKOV, I. J. et al. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. **Pharmacol. Rev.**, v. 52, n. 4, p. 595-638, Dec. 2000. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121511> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

ELOSUA, R. et al. Association between physical activity, physical performance, and inflammatory biomarkers in an elderly population: the inchianti study. **J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 60, n. 6, p. 760-767, June 2005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15983180> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

ENGLAND, J. D. et al. Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). report of the american academy of neurology, american association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, and american academy of physical medicine and rehabilitation. **Neurology**, v. 72, n. 2, p. 177-184, Jan. 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19056667> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

ERSHLER, W. B. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 41, n. 2, p. 176-181, Feb. 1993. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8426042> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

ERSHLER, W. B.; KELLER, E. T. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. **Annu. Rev. Med.**, v. 51, p. 245-270,

2000. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10774463> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

EVANS, W. J. What is sarcopenia? **J. Gerontol. Series A: Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 50a, n. spec., p. 5-8, Nov. 1995. Disponível em: < [http://biomedgerontology.oxfordjournals.org/content/50a/special_issue/5.abstr](http://biomedgerontology.oxfordjournals.org/content/50a/special_issue/5.abstract)
[ct](http://biomedgerontology.oxfordjournals.org/content/50a/special_issue/5.abstr) >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

EVANS, W. J. et al. Frailty and muscle metabolism dysregulation in the elderly. **Biogerontology**, v. 11, n. 5, p. 527-536, Oct. 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683658> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

EWING, D. J. et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. **Diabetes Care**, v. 8, n. 5, p. 491-498, Sept./Oct. 1985. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4053936> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

FB, V. Failure to thrive. In: DUTHIE EH, K. P. (Ed.). **Practice of geriatrics**. Philadelphia: Wb Saunders Company, 1998. p. 257-264.

FELBER DIETRICH, D. et al. Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: results of the sapaldia study. **Europace**, v. 8, n. 7, p. 521-529, July 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798766> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

FERNANDEZ-GARRIDO, J. et al. The value of neutrophil and lymphocyte count in frail older women. **Exp. Gerontol.**, v. 54, p. 35-41, June 2014. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24316038> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

FISCHER, C. P. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? **Exerc. Immunol. Rev.**, v. 12, p. 6-33, 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17201070> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

FLUCKIGER, L. et al. Differential effects of aging on heart rate variability and blood pressure variability. **J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 54, n. 5, p. b219-224, May 1999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10362001> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J. Psychiatric Res.**, v. 12, n. 3, p. 189-198, Nov. 1975.

FRIED, L. P. et al. The cardiovascular health study: design and rationale. **Ann. Epidemiol.**, v. 1, n. 3, p. 263-276, Feb. 1991. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1669507> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

FRIED, L. P. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. **J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 56, n. 3, p. m146-156, Mar. 2001.

Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253156> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

FRIED, L. P.; WALSTON, J. Frailty and failure to thrive. In: HAZZARD, W. B. J. et al. (Ed.). **Principles of geriatric medicine and gerontology**. 5th. New York: McGraw-Hill, 2003. p.1487–1502.

FRIED, L. P. et al. Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment. **J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 64, n. 10, p. 1049-1057, Oct. 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19567825> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

GALE, C. R. et al. Inflammatory markers and incident frailty in men and women: the english longitudinal study of ageing. **Age (Dordr.)**, v. 35, n. 6, p. 2493-2501, Dec. 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23543263> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

GALLO, L. et al. Functional evaluation of sympathetic and parasympathetic system in chagas' disease using dynamic exercise. **Cardiovasc. Res.**, v. 21, n. 12, p. 922-927, Dec. 1987. Disponível em: < <http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/21/12/922.abstract> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

GALLO JUNIOR, L. et al. Limitations of facial immersion as a test of parasympathetic activity in man. **J. Physiol.**, v. 396, p. 1-10, Feb. 1988. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3411491> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

GAUCHARD, G. C. et al. Influence of regular proprioceptive and bioenergetic physical activities on balance control in elderly women. **J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 58, n. 9, p. m846-850, Sept. 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14528042> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

GERDES, L. U. et al. Estimation of apolipoprotein e genotype-specific relative mortality risks from the distribution of genotypes in centenarians and middle-aged men: apolipoprotein e gene is a "frailty gene," not a "longevity gene". **Genet. Epidemiol.**, v. 19, n. 3, p. 202-210, Oct. 2000. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11015124> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

GIARD, N.; LICHTENSTEIN, P.; YASHIN, A. I. A Multistate model for the genetic analysis of the ageing process. **Stat. Med.**, v. 21, n. 17, p. 2511-2526, Sept. 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12205696> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

GOLDBERGER, A. L. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. **Lancet**, v. 347, n. 9011, p. 1312-1314, May 1996. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622511> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

GONZALEZ-CLEMENTE, J. M. et al. Lower heart rate variability is associated with higher plasma concentrations of il-6 in type 1 diabetes. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 157, n. 1, p. 31-38, July 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17609399> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

GOULET, E. D. et al. Frailty in the elderly is associated with insulin resistance of glucose metabolism in the postabsorptive state only in the presence of increased abdominal fat. **Exp. Gerontol.**, v. 44, n. 11, p. 740-744, Nov. 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19723576> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

GRIBBIN, B. et al. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. **Circ. Res.**, v. 29, n. 4, p. 424-431, Oct. 1971. Disponível em: < <http://circres.ahajournals.org/content/29/4/424.abstract> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

GURALNIK, J. M. et al. **Aging in the eighties: the prevalence of comorbidity and its association with disability.** Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 1989.

HADLEY EC, O. M.; SUZMAN, R.; WEINDRUCH, R. Physical frailty: a treatable cause of dependence in old age: foreword. **J. Gerontol.**, v. 48, p. 7-8, 1993.

HEYWARD, V. H. Evaluation of body composition. **Curr. Issues Sports Med.**, v. 22, n. 3, p. 146-156, Sept. 1996. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8883212> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

HINES JUNIOR, E. A.; BROWN, G. E. The cold pressor test for measuring the reactivity of the blood pressure: data concerning 571 normal and hypertensive subjects. **Am. Heart J.**, v. 11, p. 1-9, 1936.

HOFFMAN, R. P.; KIENZLE, M. G. Circadian control of heart rate in young insulin-dependent diabetes mellitus patients. **J. Diabetes Complications**, v. 10, n. 4, p. 220-222, July/Aug. 1996. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8835922> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

HOGAN, D. B. et al. models, definitions, and criteria of frailty. **Aging Clin. Exp. Res.**, v. 15, n. 3, Suppl., p. 1-29, June 2003.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S.; STURDIVANT, R. X. **Applied logistic regression.** [S.l.]: Wiley, 2013. Disponível em: < <http://books.google.com.br/books?id=broxqbizrd4c> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

HOWORKA, K. et al. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. **Cardiovasc. Res.**, v. 34, n. 1, p. 206-214, Apr. 1997. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9217892> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

HUGHES, V. A. et al. Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 80, n. 2, p. 475-482, Aug. 2004.

Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15277173> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

ISAACS, B. et al. The concept of pre-death. **Lancet**, v. 1, n. 7709, p. 1115-1118, May 1971. Disponível em: <

< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4102635> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

IWASAKI, Y. et al. Dehydroepiandrosterone-sulfate inhibits nuclear factor-kappaB-dependent transcription in hepatocytes, possibly through antioxidant effect. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 89, n. 7, p. 3449-3454, July 2004.

Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15240630> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

JANSSEN, I.; HEYMSFIELD, S. B.; ROSS, R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 50, n. 5, p. 889-896, May 2002.

Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12028177> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

JANSSEN, I.; HEYMSFIELD, S. B.; ROSS, R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 50, n. 5, p. 889-896, 2002.

Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

JENNY, N. S. et al. Inflammation biomarkers and near-term death in older men. **Am. J. Epidemiol.**, v. 165, n. 6, p. 684-695, Mar 2007. Disponível em: <

< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215383> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

JO, E. et al. Potential mechanisms underlying the role of chronic inflammation in age-related muscle wasting. **Aging Clin. Exp. Res.**, v. 24, n. 5, p. 412-422, Oct. 2012. Disponível em: <

< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22717404> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

JUNG, H. W. et al. Prevalence and outcomes of frailty in Korean elderly population: comparisons of a multidimensional frailty index with two phenotype models. **Plos One**, v. 9, n. 2, p. e87958, 2014. Disponível em: <

< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24505338> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

KALACHE, A.; GATTI, A. Active ageing: a policy framework. **Adv. Gerontol.**, v. 11, p. 7-18, 2003. Disponível em: <

< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12820516> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

KALYANI, R. R. et al. Frailty status and altered dynamics of circulating energy metabolism hormones after oral glucose in older women. **J. Nutr. Health Aging**, v. 16, n. 8, p. 679-686, Aug. 2012. Disponível em: <

< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076509> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

KAMATH, S.; LIP, G. Y. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. **QJM**, v. 96, n. 10, p. 711-729, Oct. 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14500858> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

KHURANA, R. et al. Cold face test in vagal dysfunction. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, v. 102, p. 142-146, 1977.

KIM, D. H. et al. Association between reduced heart rate variability and cognitive impairment in older disabled women in the community: women's health and aging study i. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 54, n. 11, p. 1751-1757, Nov. 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17087704> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

KIRKWOOD, T. B. Molecular gerontology. **J. Inherit. Metab. Dis.**, v. 25, n. 3, p. 189-196, May 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137227> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

KISHIMOTO, T. IL-6: from its discovery to clinical applications. **Int. Immunol.**, v. 22, n. 5, p. 347-352, May 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410258> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

LAMPERT, R. et al. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. **Am. Heart J.**, v. 156, n. 4, p. 759 e1-7, Oct. 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926158> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

LANZA, G. A. et al. Relation of heart rate variability to serum levels of c-reactive protein in patients with unstable angina pectoris. **Am. J. Cardiol.**, v. 97, n. 12, p. 1702-1706, June 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765117> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

LAZARUS, D. D.; MOLDAWER, L. L.; LOWRY, S. F. Insulin-like growth factor-1 activity is inhibited by interleukin-1 alpha, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6. **Lymphokine Cytokine Res.**, v. 12, n. 4, p. 219-223, Aug. 1993. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8218594> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

LEE, C. C. et al. Association of c-reactive protein with type 2 diabetes: prospective analysis and meta-analysis. **Diabetologia**, v. 52, n. 6, p. 1040-1047, June 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19326095> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

LEE, S. T.; HON, E. H. The fetal electrocardiogram. iv. unusual variations in the qrs complex during labor. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 92, p. 1140-1148, Aug. 1965.

LENG, S. et al. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 50, n. 7, p. 1268-1271, 2002. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50315.x> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

LENG, S. et al. 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, Feb. 2005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15814862> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

LENG, S. X. et al. Serum levels of insulin-like growth factor-i (igf-i) and dehydroepiandrosterone sulfate (dhea-s), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. **Ageing Clin. Exp. Res.**, v. 16, n. 2, p. 153-157, Apr. 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15195991> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

LENG, S. X. et al. Inflammation and frailty in older women. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 55, n. 6, p. 864-871, June 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17537086> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

LEVINE, M. E.; CRIMMINS, E. M. The impact of insulin resistance and inflammation on the association between sarcopenic obesity and physical functioning. **Obesity**, v. 20, n. 10, p. 2101-2106, Oct. 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22310233> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

LEXELL, J.; TAYLOR, C. C.; SJOSTROM, M. What is the cause of the ageing atrophy? total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. **J. Neurol. Sci.**, v. 84, n. 2/3, p. 275-294, Apr. 1988. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3379447> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

LIPSITZ, L. A. Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and frailty. **J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 57, n. 3, p. b115-125, Mar 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11867648> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

LIPSITZ, L. A.; GOLDBERGER, A. L. Loss of 'complexity' and aging. potential applications of fractals and chaos theory to senescence. **Jama**, v. 267, n. 13, p. 1806-1809, Apr. 1992. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1482430> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

LOGIER, R.; DE JONCKHEERE, J.; DASSONNEVILLE, A. An efficient algorithm for r-r intervals series filtering. **Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.**, v. 4, p. 3937-3940, 2004.

LOPEZ, N. E. et al. Vagal nerve stimulation blocks peritoneal macrophage inflammatory responsiveness after severe burn injury. **Shock**, v. 38, n. 3, p.

294-300, Aug. 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22683732> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

LUND, J. et al. Transcriptional profile of aging in *c. elegans*. **Curr. Biol.**, v. 12, n. 18, p. 1566-1573, Sept. 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12372248> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

MAGGIO, M. et al. IGF-1, the cross road of the nutritional, inflammatory and hormonal pathways to frailty. **Nutrients**, v. 5, n. 10, p. 4184-4205, Oct. 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24152751> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

MALIK, M.; CAMM, A. J. Components of heart rate variability: what they really mean and what we really measure. **Am. J. Cardiol.**, v. 72, n. 11, p. 821-822, Oct. 1993.

MANCO, J. C. et al. Degeneration of the cardiac nerves in chagas' disease. further studies. *Circulation*, v. 40, n. 6, p. 879-885, Dec. 1969. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4990006> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

MARIN-NETO, J. A. et al. Effect of parasympathetic impairment on the haemodynamic response to handgrip in chagas's heart disease. **Br. Heart J.**, v. 55, n. 2, p. 204-210, Feb. 1986. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3942654> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

MARZ, P. et al. Sympathetic neurons can produce and respond to interleukin 6. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 95, n. 6, p. 3251-3256, Mar. 1998. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9501249> >.

MARZETTI, E.; LEEUWENBURGH, C. Skeletal muscle apoptosis, sarcopenia and frailty at old age. **Exp. Gerontol.**, v. 41, n. 12, p. 1234-1238, Dec. 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17052879> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

MCDOWELL, I. **Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires**. 2nd. ed. New York: Oxford University Press, 1996.

MOHAMED-ALI, V. et al. Beta-adrenergic regulation of il-6 release from adipose tissue: in vivo and in vitro studies. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 86, n. 12, p. 5864-5869, Dec. 2001. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11739453> >. **Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires**

MOREIRA, V. G.; LOURENCO, R. A. Prevalence and factors associated with frailty in an older population from the city of Rio de Janeiro, Brazil: the fibra-RJ study. **Clinics (São Paulo)**, v. 68, n. 7, p. 979-985, July2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23917663> >. **Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires**

MORLEY, J. E. Anorexia of aging: physiologic and pathologic. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 66, n. 4, p. 760-773, Oct. 1997. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9322549> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

MORLEY, J. E. et al. Testosterone and frailty. **Clin. Geriatr. Med.**, v. 13, n. 4, p. 685-695, Nov. 1997.

MORLEY, J. E.; MALMSTROM, T. K. Frailty, sarcopenia, and hormones. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, v. 42, n. 2, p. 391-405, June 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23702408> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Consensus development conference statement: geriatric assessment methods for clinical decision-making. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 36, p. 342-347, 1988.

NERI, A. L. et al. Methodology and social, demographic, cognitive, and frailty profiles of community-dwelling elderly from seven brazilian cities: the fibra study. **Cad. Saude Publica**, v. 29, n. 4, p. 778-792, Apr. 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23568307> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

NI MHAOLAIN, A. M. et al. Frailty, depression, and anxiety in later life. **Int. Psychogeriatr.**, v. 24, n. 8, p. 1265-1274, Aug. 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22333477> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

NORAT, T. et al. Diet, serum insulin-like growth factor-i and igf-binding protein-3 in european women. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 61, n. 1, p. 91-98, Jan. 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16900085> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

PAGANELLI, R. et al. Frailty of older age: the role of the endocrine-immune interaction. **Curr. Pharm. Des.**, v. 12, n. 24, p. 3147-3159, 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16918440> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

PAPANICOLAOU, D. A. et al. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. **Ann. Intern. Med.**, v. 128, n. 2, p. 127-137, Jan. 1998. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9441573> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

PAREKH, A.; LEE, C. M. Heart rate variability after isocaloric exercise bouts of different intensities. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 37, n. 4, p. 599-605, Apr. 2005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809558> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

PEPYS, M. B.; HIRSCHFIELD, G. M. C-reactive protein: a critical update. **J. Clin. Invest.**, v. 111, n. 12, p. 1805-1812, June 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12813013> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

PERRIN, P. P. et al. Influence of visual control, conduction, and central integration on static and dynamic balance in healthy older adults. **Gerontology**,

v. 43, n. 4, p. 223-231, 1997. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9222751> >.

PHILLIPS, T.; LEEUWENBURGH, C. Muscle fiber specific apoptosis and tnfr-alpha signaling in sarcopenia are attenuated by life-long calorie restriction. **Faseb J.**, v. 19, n. 6, p. 668-670, Apr. 2005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665035> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

PICKERING, T. G. et al. Effects of autonomic blockade on the baroreflex in man at rest and during exercise. **Circ. Res.**, v. 30, n. 2, p. 177-185, Feb. 1972. Disponível em: < <http://circres.ahajournals.org/content/30/2/177.abstract> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

PRUIJM, M. et al. Inflammatory markers and blood pressure: sex differences and the effect of fat mass in the colaus study. **J. Hum. Hypertens.**, v. 27, n. 3, p. 169-175, Mar. 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22495106> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

PUMPRLA, J. et al. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. **Int. J. Cardiol.**, v. 84, n. 1, p. 1-14, July 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12104056> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

PUTS, M. T.; LIPS, P.; DEEG, D. J. Static and dynamic measures of frailty predicted decline in performance-based and self-reported physical functioning. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 58, n. 11, p. 1188-1198, Nov. 2005. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16223663> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

PUTS, M. T. E. et al. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. **Clin. Endocrinol. (Oxf.)**, v. 63, n. 4, p. 403-411, Oct. 2005.

RADLOFF, L. S. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. **Appl. Psychol. Measurement**, v. 1, n. 3, p. 385-401, June 1977. Disponível em: < <http://apm.sagepub.com/content/1/3/385.abstract> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

RAJENDRA ACHARYA, U. et al. Heart rate variability: a review. **Med. Biol. Eng. Comput.**, v. 44, n. 12, p. 1031-1051, Dec. 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17111118> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

REHER, D. Back to the basics: mortality and fertility interactions during the demographic transition. **Contin. Chang.**, v. 14, n. 1, p. 9-31, 1999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20128129> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

REINER, A. P. et al. Inflammation and thrombosis biomarkers and incident frailty in postmenopausal women. **Am. J. Med.**, v. 122, n. 10, p. 947-954, Oct. 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19682668> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

ROCKWOOD, K. et al. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. **Lancet**, v. 353, n. 9148, p. 205-206, Jan. 1999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9923878> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

ROUBENOFF, R. Sarcopenia and its implications for the elderly. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 54, Suppl. 3, p. s40-47, June 2000a. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11041074> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

ROUBENOFF, R. Sarcopenia: a major modifiable cause of frailty in the elderly. **J. Nutr. Health Aging**, v. 4, n. 3, p. 140-142, 2000b. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10936900> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

ROUBENOFF, R. The "cytokine for gerontologists" has some company. **J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 69, n. 2, p. 163-164, Feb. 2014. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24325895> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

ROUBENOFF, R. et al. Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the framingham heart study. **Am. J. Med.**, v. 115, n. 6, p. 429-435, Oct. 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14563498> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

ROWE, J. W.; KAHN, R. L. Human aging: usual and successful. **Science**, v. 237, n. 4811, p. 143-149, July 1987. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3299702> >. ROUBENOFF, R

RUBIN, A. M. et al. The head-up tilt table test and cardiovascular neurogenic syncope. **Am. Heart J.**, v. 125, n. 2, pt. 1, p. 476-482, Feb. 1993. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8427144> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

SALIBA, D. et al. The vulnerable elders survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 49, n. 12, p. 1691-169, Dec. 2001. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844005> >. Acesso em: 2 Jan. 2014

SCHRAGER, M. A. et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the inchianti study. **J. Appl. Physiol.**, v. 102, n. 3, p. 919-925, Mar. 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17095641> >. Acesso em: 2 Jan. 2014

SCHUMER, M.; MILLER-CRAIN, G.; PFEIFER, M. A. Diabetic autonomic neuropathy--part ii. coefficient of variation of rr-variation and valsalva maneuver tests. **Am. J. Med.**, v. 85, n. 5a, p. 144-146, Nov. 1988. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3195597> >. Acesso em: 2 Jan. 2014

SCHUURMANS, H. et al. Old or frail: what tells us more? **J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 59, n. 9, p. m962-965, Sept. 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15472162> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

SEILER, S.; HAUGEN, O.; KUFFEL, E. Autonomic recovery after exercise in trained athletes: intensity and duration effects. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 39, n. 8, p. 1366-1373, Aug. 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762370> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

SLAETS, J. P. Vulnerability in the elderly: frailty. **Med. Clin. North Am.**, v. 90, n. 4, p. 593-601, July 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16843764> >. Acesso em: 2 Jan. 2014

SLOAN, R. P. et al. RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the cardia study. **Mol. Med.**, v. 13, n. 3/4, p. 178-184, Mar./Apr. 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17592552> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

SMIT, A. A. et al. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. **J. Physiol.**, v. 519, pt. 1, p. 1-10, Aug. 1999.

SONG, M. Y. et al. Sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly african american women. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 79, n. 5, p. 874-880, May 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15113728> >. Acesso em: 2 Jan. 2014

SOSZYNSKI, D. et al. Beta-adrenoceptor antagonists suppress elevation in body temperature and increase in plasma il-6 in rats exposed to open field. **Neuroendocrinology**, v. 63, n. 5, p. 459-467, May 1996. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8738584> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

SOUSA, A. C. et al. Frailty syndrome and associated factors in community-dwelling elderly in northeast Brazil. **Arch. Gerontol. Geriatr.**, v. 54, n. 2, p. e95-e101, Mar./Apr. 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21930311> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

SPEECHLEY, M.; TINETTI, M. Falls and injuries in frail and vigorous community elderly persons. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 39, n. 1, p. 46-52, Jan. 1991. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1987256> >. Acesso em: 2 Jan. 2014

STEIN, P. K. et al. Heart rate variability and its changes over 5 years in older adults. **Age Ageing**, v. 38, n. 2, p. 212-218, Mar. 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19147739> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

STEIN, P. K. et al. Higher levels of inflammation factors and greater insulin resistance are independently associated with higher heart rate and lower heart rate variability in normoglycemic older individuals: the cardiovascular health study. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 56, n. 2, p. 315-321, Feb. 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18179502> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

STENHOLM, S. et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, v. 11, n. 6, p. 693-700, Nov. 2008.

Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18827572> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

STENHOLM, S. et al. Anabolic and catabolic biomarkers as predictors of muscle strength decline: the inchianti study. **Rejuvenation Res**, v. 13, n. 1, p. 3-11, Feb. 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20230273> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

STERNBERG, S. A. et al. The identification of frailty: a systematic literature review. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 59, n. 11, p. 2129-2138, Nov. 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22091630> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

STREIB, G. F. The frail elderly: research dilemmas and research opportunities. **Gerontologist**, v. 23, n. 1, p. 40-44, Feb. 1983. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6219921> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

STUDENSKI, S. et al. Gait speed and survival in older adults. **JAMA**, v. 305, n. 1, p. 50-58, Jan. 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205966> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

SUN, P. et al. Involvement of mapk/nf-kappab signaling in the activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway in experimental colitis by chronic vagus nerve stimulation. **Plos One**, v. 8, n. 8, p. e69424, 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23936328> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

SWINNE, C. et al. Frailty in the medical literature. **Age Ageing**, v. 27, n. 3, p. 411-413, May 1998. Disponível em: < <http://ageing.oxfordjournals.org/content/27/3/411.2.short> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **Eur. Heart J.**, v. 17, n. 3, p. 354-381, Mar. 1996.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043-1065, Mar. 1996.

TAYLOR, H. L. et al. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. **J. Chronic Dis.**, v. 31, n. 12, p. 741-755, 1978.

THORAND, B. et al. Sex differences in the prediction of type 2 diabetes by inflammatory markers: results from the monica/kora augsburg case-cohort study, 1984-2002. **Diabetes Care**, v. 30, n. 4, p. 854-860, Apr. 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17392546> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

TIMMERMANS, W. et al. Stress and excitatory synapses: from health to disease. **Neuroscience**, v. 248, p. 626-636, Sept. 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23727506> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

TRACEY, K. J. The inflammatory reflex. **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 853-859, Dec. 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12490958> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

TRACY, R. P. Emerging relationships of inflammation, cardiovascular disease and chronic diseases of aging. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 27, Suppl. 3, p. s29-34, Dec. 2003. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14704741> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

VAN DEN BELD, A. W. et al. Luteinizing hormone and different genetic variants, as indicators of frailty in healthy elderly men. **J. Clin. Endocrinol. Metabol.**, v. 84, n. 4, p. 1334-1339, Apr. 1999.

VARADHAN, R. et al. Frailty and impaired cardiac autonomic control: new insights from principal components aggregation of traditional heart rate variability indices. **J. Gerontol. Series A: Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 64a, n. 6, p. 682-687, June 2009.

VERAS, R. P. Brazil is getting older: demographic changes and epidemiological challenges. **Rev. Saude Publica**, v. 25, n. 6, p. 476-488, Dec. 1991. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1843238> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

VIEIRA, R. A. et al. Prevalence of frailty and associated factors in community-dwelling elderly in belo horizonte, minas gerais state, brazil: data from the fibra study. **Cad. Saude Publica**, v. 29, n. 8, p. 1631-1643, Aug. 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24005928> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

VILACA, K. H. et al. Body composition, muscle strength and quality of active elderly women according to the distance covered in the 6-minute walk test. **Braz. J. Phys. Ther.**, v. 17, n. 3, p. 289-296, May/June 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23966146> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

VINIK, A. I. The conductor of the autonomic orchestra. **Front. Endocrinol. (Lausanne)**, v. 3, p. 71, 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22737143> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

VINIK, A. I.; ZIEGLER, D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. **Circulation**, v. 115, n. 3, p. 387-397, Jan. 2007.

VISSER, M. et al. Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 50, n. 5, p. 897-904, May 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12028178> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

VON KANEL, R. et al. Relationship between heart rate variability, interleukin-6, and soluble tissue factor in healthy subjects. **Brain Behav. Immunol.**, v. 22, n. 4, p. 461-468, May 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17977694> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

WALSTON, J. et al. The physical and biological characterization of a frail mouse model. **J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 63, n. 4, p. 391-398, Apr. 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18426963> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

WALSTON, J. et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the american geriatrics society/national institute on aging research conference on frailty in older adults. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 54, n. 6, p. 991-1001, June 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16776798> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

WALSTON, J. et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the cardiovascular health study. **Arch. Intern. Med.**, v. 162, n. 20, p. 2333-2341, Nov. 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12418947> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

WALSTON JD, F. L. Frailty and its implications for care. In: MORRISON, R. S. (Ed.). **Geriatric palliative care**. New York: Oxford University Press, 2003. p. 93-109.

WATKINS, L. R.; MAIER, S. F. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. **Physiol. Rev.**, v. 82, n. 4, p. 981-1011, Oct. 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12270950> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

WELLE, S. Cellular and molecular basis of age-related sarcopenia. **Can. J. Appl. Physiol.**, v. 27, n. 1, p. 19-41, Feb. 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11880689> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

WENG, N. P. Aging of the immune system: how much can the adaptive immune system adapt? **Immunity**, v. 24, n. 5, p. 495-499, May 2006. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16713964> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

WESS, J.; EGLIN, R. M.; GAUTAM, D. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development. **Nat. Rev. Drug Discov.**, v. 6, n. 9, p. 721-733, Sept. 2007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762886> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

WEXLER, B. C.; DOLGIN, A. E.; TRYCZYNSKI, E. W. Effects of a bacterial polysaccharide (piromen) on the pituitary-adrenal axis: adrenal ascorbic acid, cholesterol and histologic alterations. **Endocrinology**, v. 61, n. 3, p. 300-308,

Sept. 1957. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13461822> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

WOLF, M. M. et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. **Med. J. Aust.**, v. 2, n. 2, p. 52-53, Jul. 1978. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/713911> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

WOLSK, E. et al. IL-6 selectively stimulates fat metabolism in human skeletal muscle. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 299, n. 5, p. e832-840, Nov. 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823453> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

XIONG, J. et al. Cholinergic anti-inflammatory pathway: a possible approach to protect against myocardial ischemia reperfusion injury. **Chin. Med. J. (Engl.)**, v. 123, n. 19, p. 2720-2726, Oct. 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034659> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

YEAP, B. B. et al. Associations of insulin-like growth factor-i and its binding proteins and testosterone with frailty in older men. **Clin. Endocrinol. (Oxf.)**, v. 78, n. 5, p. 752-759, May 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23009592> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

ZHENG, Z.; ZENG, Y.; WU, J. Increased neuroplasticity may protect against cardiovascular disease. **Int. J. Neurosci.**, v. 123, n. 9, p. 599-608, Sept. 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23510138> >. Acesso em: 2 Jan. 2014.

ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE
FONE: (85) 3366-8589 / 3366-8613 E-MAIL: cephuwc@huwc.ufc.br

Protocolo nº: 120.10.09

Pesquisador Responsável: Arnaldo Aires Peixoto Júnior

Departamento / Serviço:

Título do Projeto: “Caracterização clínica, imunológica, inflamatória e autonômica de idosos frágeis e robustos atendidos no ambulatório de fragilidade do Hospital Universitário Walter Cantídio”

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou em reunião ordinária o projeto de pesquisa supracitado e baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), resolveu classificá-lo como: **APROVADO.**

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista: 12/11/10).

Fortaleza, 12 de novembro de 2009.

Dra. Mônica Cardoso Façanha
Coordenadora do CEP - HUWC

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de Participação no Estudo Clínico

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DE PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO CLÍNICO

TÍTULO DO PROJETO: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, IMUNOLÓGICA, INFLAMATÓRIA E AUTÔNOMICA DE IDOSOS FRÁGEIS E ROBUSTOS ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE FRAGILIDADE DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO.

Estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária nesse estudo, que visa verificar se o senhor(a) é portador(a) de uma condição clínica chamada de **FRAGILIDADE**, podendo ser identificado através desta pesquisa se o senhor(a) tem risco aumentado de, nos próximos 5 (cinco) anos vir a se hospitalizar por qualquer doença, ter alguma perda na funcionalidade (capacidade de realizar as tarefas de casa ou a capacidade de se cuidar), ou de risco aumentado de vir a falecer.

O senhor(a) foi chamado a comparecer para avaliação clínica global com: exame clínico minucioso, avaliação da pressão arterial e exame de eletrocardiograma. Vale informar que estes exames são realizados de forma rotineira em pacientes idosos, por profissionais experientes, além de ser sem risco de causar lesões permanentes.

Após esta avaliação, será colhida amostra de sangue de 40 ml dos participantes para realização de exames laboratoriais. Estes exames serão realizados em laboratório competente, idônea e responsável no Brasil. Amostras de soro (parte do sangue) serão armazenadas por este laboratório, e não por pessoa física, garantindo a proteção adequada e posterior repetição de algum resultado, caso o senhor(a) necessite.

No período do estudo e após este, o senhor(a) poderá ser acompanhado a nível ambulatorial, com exames clínico rotineiros, além de tratamento ambulatorial da sua doença. Caso seja constatada a **SÍNDROME DE FRAGILIDADE**, receberá orientações e tratamento conforme preconizado na literatura.

Normalmente, o exame de avaliação médica é indolor, não necessitando anestesia. A punção venosa para coleta de sangue é dolorosa, podendo ser repetida caso a amostra venha a ser inadequada. Todos os procedimentos serão realizados

com material estéril, alguns descartáveis, o que a protege contra uma eventual contaminação durante o ato médico.

A vantagem pode ser a constatação de uma condição clínica de **FRAGILIDADE**, com possíveis alterações clínicas e laboratoriais bioquímicas, hormonais e imunológicas, podendo facilitar na abordagem preventiva de perda da funcionalidade, risco de acometimento por doenças que venham a resultar em hospitalização ou morte.

Os benefícios possivelmente encontrados durante a realização do estudo serão compartilhados entre as comunidades envolvidas, ficando o senhor(a) acessível a informações parciais da pesquisa, assim como qualquer informação sobre seu estado clínico, opções de tratamento e resultados de exames serão lhe informados, mesmo que isto implique na sua desistência deste projeto. A qualquer momento, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

O principal investigador é **Dr. Arnaldo Aires Peixoto Júnior** (CRM-CE 7515), que pode ser encontrado às segundas, terças, quartas e quintas, das 8 às 12 horas, no Centro de Atenção ao Idoso da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC), de telefone: 0xx85-3366.8382. Se você tiver alguma dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Térreo – Rodolfo Teófilo – Telefone: 0xx85 3366.8589, E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br.

É garantida a liberdade da retirada do consentimento a qualquer momento, sem qualquer prejuízo para a continuidade de seu tratamento na Instituição. Em nenhum momento sua identidade será revelada, preservando o segredo médico. O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Não há despesas pessoais aos participantes, incluindo exames. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. As despesas adicionais serão absorvidas pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo.

Eu discuti com o Dr. Arnaldo Aires Peixoto Júnior sobre minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de

confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, no meu atendimento neste serviço.

_____ Data __/__/__

Paciente/Responsável legal

Nome:

_____ Data __/__/__

Testemunha

Nome:

(para casos de pacientes analfabetos ou portadores de deficiência visual ou auditiva)

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

_____ Data __/__/__

Responsável pelo estudo

Nome:

ANEXO C – Prontuário do Idoso Frágil

Prontuário Idoso Frágil

**Centro de Atenção ao Idoso
Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará**

Nome do examinador:

Data da coleta das informações: _____

Número do questionário: _____

Bloco de questões referentes à identificação/demografia	
Q1) Número do questionário _____	Q1()
Nome do paciente _____ _____	
Q2) Número do prontuário _____	Q2()
Q3) Idade do paciente _____	Q3()
Q4) Data de nascimento dd/mm/aaaa	Q4()
Q5) Data do atendimento dd /mm/aaaa	Q5()
Endereço completo Rua: Número e complemento: Bairro: CEP: Telefones de contato:	
Doenças: _____ _____ _____ _____ _____	

<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>	
Q6) Número de doenças <hr/>	Q6()
Medicamentos: - <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>	
Q7) Número de medicamentos <hr/>	Q7()
Q8) Possui: Q8.1)Doença de Parkinson/Parkinsonismo (1) sim (2) não (2 ou mais critérios: tremor de repouso, rigidez e bradicinesia; e/ou faz uso de medicamentos para DP) Q8.2)Diabetes mellitus (1) sim (2) não Glicemia capilar > 140 mg/dl e/ou faz uso de insulina/hipoglicemiantes orais e/ou auto-relato em dieta Q8.3)ICC (1) sim (2) não Evidencia clinico-ecocardiografica de classe III /IV Q8.4)AVC (1) sim (2) não Evidência clinica-imaginologica de AVC Q8.5()	Q8.1() Q8.2() Q8.3() Q8.4() Q8.5()

<p>Q8.5)HAS (1) sim (2) não Evidência clínica e/ou faz uso de anti-hipertensivos</p> <p>Casos equívocos serão discutidos pelo grupo e definido um consenso.</p>	
<p>Q9) Usa :</p> <p>Q9.1) Antidepressivos (1) sim (2) não Q9.1() Q9.2) Antiparkinsonianos (1) sim (2) não Q9.2() Q9.3) Anticolinesterásico (1) sim (2) não Q9.3() Q9.4) Imunossupressores (1) sim (2) não Q9.4() Q9.5) Beta-bloqueador (1) sim (2) não Q9.5() Q9.6) Corticóide (1) sim (2) não Q9.6() Q9.7) Anticonvulsivantes (1) sim (2) não Q9.7() Q9.8) Vitaminas (1) sim (2) não Q9.8()</p>	
<p>Q10) Tabagismo: (1) atual (2) ex-tabagista (3) nunca fumou</p>	Q10()
<p>Mini-Exame do Estado Mental</p>	
<p>Agora faremos algumas perguntas para saber como está sua memória. Sabemos que com o tempo as pessoas vão tendo mais dificuldades para se lembrar das coisas. Não se preocupe com o resultado das perguntas.</p> <p>Q11) Qual o DIA DA SEMANA em que estamos? (1) certo Q11() (0) errado</p>	
<p>Q12) Qual o DIA DO MÊS em que estamos? (1) certo Q12() (0) errado</p>	
<p>Q13) Qual o MÊS em que estamos? (1) certo Q13() (0) errado</p>	
<p>Q14) Qual o ANO em que estamos? (1) certo Q14() (0) errado</p>	
<p>Q15) Que horas são aproximadamente? (1) certo Q15() (0) errado</p>	
<p>Q16) Que local é este que estamos? Instrução: Apontar com o indicador para o local específico (chão) que você se encontram. Exemplo: sala, quarto, cozinha, entre outros. (1) certo Q16() (0) errado</p>	
<p>Q17) E esse local, onde ele se encontra? Instrução: Apontar com o indicador para cima local mais geral que você se encontram. Exemplo: minha casa, casa da minha filha, entre outros. (1) certo Q17() (0) errado</p>	
<p>Q18) Qual o bairro? Opções: Local próximo ou rua ou pontos de referência. (1) certo Q18() (0) errado</p>	

<p>Q19) Qual a cidade? (1) certo (0) errado</p>	Q19()
<p>Q20) Qual o estado? (1) certo (0) errado</p>	Q20()
<p>Q21) Preste atenção: GELO, LEÃO, PLANTA. Gostaria que o sr(a) repetisse essas 03 (três) palavras. Falar pausadamente e claro as palavras e, após a repetição, avisar que as palavras serão solicitadas posteriormente. 21.1) GELO (1) certo (0) errado 21.2) LEÃO (1) certo (0) errado 21.3) PLANTA (1) certo (0) errado</p>	Q21.1 () Q21.2 () Q21.3 ()
<p>Q22) Cálculos de subtração: 22.1) 100-7 (1) certo (0) errado 22.2) 93-7 (1) certo (0) errado 22.3) 86-7 (1) certo (0) errado 22.4) 79-7 (1) certo (0) errado 22.5) 72-7 (1) certo (0) errado</p>	Q22.1 () Q22.2 () Q22.3 () Q22.4 () Q22.5 ()
<p>Q23) Gostaria que o sr(a) lembrasse as 03 (três) palavras que pedi que o sr(a) repetisse antes. 23.1) GELO (1) certo (0) errado 23.2) LEÃO (1) certo (0) errado 23.3) PLANTA (1) certo (0) errado</p>	Q23.1 () Q23.2 () Q23.3 ()
<p>Q24) Qual o nome desse objeto? Apontar o objeto solicitado. 24.1) Caneta (1) certo (0) errado 24.2) Relógio (1) certo (0) errado</p>	Q24.1 () Q24.2 ()
<p>Q25) Repita a frase: “Nem aqui, nem ali, nem lá” Falar pausadamente e claro. (1) certo (Frase e seqüência corretas) (0) errado</p>	Q25 ()
<p>Q26) Preste atenção: Gostaria que o sr(a): “Pegasse esse papel com sua mão direita, dobrasse no meio com as duas mãos e jogasse no chão”. 26.1) Pegasse esse papel com sua mão direita (1) certo (0) errado 26.2) Dobrasse no meio com as duas mãos (1) certo (0) errado 26.3) E jogasse no chão. (1) certo (0) errado</p>	Q26.1 () Q26.2 () Q26.3 ()
<p>Q27) Leia o que está escrito nesse papel e faça o que está escrito/pedindo. Mostre a tarjeta com a ordem: FECHÉ OS OLHOS (1) certo (0) errado</p>	Q27 ()
<p>Q28) Escreva uma frase/um pensamento completo. Apresente o papel e a caneta para a execução do comando. (1) certo (0) errado</p>	Q28 ()
<p>Q29) Copie essa figura – Mostre a figura abaixo. Apresente o papel e a caneta para a execução do comando. (1) certo (0) errado</p>	Q29 ()

Q30) Total do itens CERTO (q11 – q29): _____	Q30 ()
Q31) Anos de escolaridade _____	Q31 ()
Q32) MEEM alterado (1) sim (Escolaridade \geq 8 anos – MEEM < 24 Escolaridade 4-7 anos – MEEM < 18 Escolaridade < 4 anos – MEEM < 13) (2) não	Q32 ()
Perda de Peso	
De um ano para cá, o(a) Sr(a) acha que está: a) mais magro b) mais gordo c) do mesmo jeito Se resposta (a) , avaliar se foi ou não intencional e responder a pergunta seguinte: Q33) Perda de peso não intencional no último ano? (1) sim (2) não	Q33 ()
Peso atual _____ Kg Peso habitual _____ Kg Q34) Houve perda de >4,5Kg ou > 5% do peso em 1 ano? (1) sim (2) não Altura _____ cm Q35) IMC _____	Q34 () Q35 ()
Medidas das circunferências Q36) Circunferência abdominal _____ cm Q37) Circunferência cintura _____ cm Q38) Circunferência quadril _____ cm	Q36 () Q37 () Q38 ()
Avaliação Fadiga	
Q39) Sentiu que teve que fazer esforço para dar conta das suas tarefas habituais? (1) sim (2) não Q40) Se resposta sim, qual a frequência: (1) Nunca/Raramente (2) Poucas vezes (3) Na maioria das vezes (4) Sempre	Q39 () Q40 ()

<p>Q41) Deixou muito de seus interesses e atividades? (1) sim (2) não</p> <p>Q42) Se resposta sim, qual a frequência: (1) Nunca/Raramente (2) Poucas vezes (3) Na maioria das vezes (4) Sempre</p>	<p>Q41 ()</p> <p>Q42 ()</p>
<p>Q43) O(a) sr(a) tem se sentido mais fraco(mole) para realizar as coisas do dia-a-dia? (1) Sim (2) Não (8) Não se aplica (9) Não sabe (0) Não respondeu</p> <p>Caso o entrevistado tenha respondido NÃO ou NS/NR/NA, pule a questão 46.</p>	<p>Q43 ()</p>
<p>Q44) Na última semana, com que frequência se sentiu assim: fraco (mole) para fazer as coisas do dia-a-dia? (1) Raramente (episódio isolado, <1 dia durante a semana) (2) Algumas vezes (1-2 dias durante a semana) (3) Quantidade razoável de vezes (3-4 dias durante a semana) (4) Quase todos os dias (>4dias durante a semana)</p> <p>(8) Não se aplica (9) Não sabe (0) Não respondeu</p>	<p>Q44 ()</p>
<p>Q45) O sr(a) precisa de muito esforço para realizar suas coisas do dia-a-dia? (1) Sim (2) Não</p> <p>(8) Não se aplica (9) Não sabe (0) Não respondeu</p>	<p>Q45 ()</p>
<p>Fraqueza (preensão palmar)</p>	
<p>1ª medida _____Kgf</p> <p>2ª medida _____Kgf</p> <p>3ª medida _____Kgf</p> <p>Media _____Kgf</p> <p><u>Estratificado por gênero e IMC</u></p> <p>Homem IMC ≤ 24 -----≤ 29 IMC 24.1- 26 -----≤ 30 IMC 26.1 – 28 -----≤ 30 IMC >28 -----≤ 32</p> <p>Mulher IMC ≤ 23 -----≤ 17 IMC 23.1 – 26 -----≤ 17,3 IMC 26.1 – 29 -----≤ 18 IMC >29 -----≤ 21</p>	

Q46) Critério da prensão palmar positivo para fragilidade (1) sim (2) não	Q46 ()
Atividade Física	
Minnesota	
Parâmetros da atividade física de fragilidade (estratificado por gênero) Homem: <383 Kcal por semana: frágil Mulher: <270 Kcal por semana: frágil Q47) Critério da atividade física positivo para fragilidade (1) sim (2) não	Q47 ()
Velocidade de Marcha	
T1 _____ s T2 _____ s T3 _____ s <u>Estratificado por gênero e IMC</u> Homem h ≤173cm ----- ≥ 7s h >173cm ----- ≥ 6s Mulher h ≤ 159cm ----- ≥7s h > 159cm ----- ≥ 6s Q48) Critério da velocidade da marcha positivo para fragilidade (1) sim (2) não	Q48 ()
Exame Físico Ausculta cardíaca: Ausculta pulmonar:	
Q49) Número de critérios para Fragilidade: (0) Nenhum (1) Um critério (2) Dois critérios (3) Três critérios (4) Quatro critérios (5) Cinco critérios	Q49 ()
Motivo exclusão: - _____ _____ _____	

<hr/> <hr/> <hr/>	
Q50) Conclusão: (1) NÃO-FRÁGIL (ou 1 critério) (2) PRÉ-FRÁGIL (2 critérios) (3) FRÁGIL (3 ou mais critérios)	Q50 ()

Observações ou dificuldades:

**ANEXO D – Trabalho apresentado sob a forma de pôster e publicado em
anais**



The Academy for Clinical Debates & Controversies in Medicine
**The First International Congress on Controversies
in Longevity, Health and Aging**
Barcelona, Spain, June 24-27, 2010

Chairpersons June 2010

Y. Berner, Israel
B. Vellas, France

To Whom It May Concern,

Organizing Committee

This is to certify that the following authors were accepted to present a poster of their submitted abstract during the 1st International on Controversies in Longevity, Health and Aging (**COLONGY**), which took place in Barcelona, Spain, on June 24-27, 2010.

J. Bauer, Germany
G. Berrut, France
P. Chan, China
W.C. Chumlea, USA
G. Crepaldi, Italy
L. Froelich, Germany
A. Korczyn, Israel
J. Morley, USA
Y. Rolland, France
T. Salvá, Spain
C. Sieber, Germany
A. Sinclair, USA
**E. Topinkova, Czech
Republic**

The work presented was entitled:
Validation of the frailty criteria in elderly from community in Brazil

Authors: Raquel Aufran Coelho, Arnaldo Aires Peixoto Junior, Raquel Pessoa de Carvalho, Luciana Passos Aragão, Bruna Coelho Ellery, Charlys Barbosa Nogueira, João Macedo Coelho Filho

Affiliation: Universidade Federal do Ceará, Depto. de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade Christus – Medicina

This poster presented on Saturday, June 26, 2010 (no. 1) and was well received and the **COLONGY** Organizing Committee is honored to have been able to include this poster as part of the congress program.

Thank you.

Endorsed By:

Prof. Y. Berner
Co-Chairman

Prof. Z. Shoham
Co-Chairman

Prof. B. Vellas
Co-Chairman



info@comtecmed.com
www.comtecmed.com

Headquarters and Administration:

53 Rothschild Boulevard,
PO Box 68,
Tel Aviv 61000, Israel
Tel: +972-3-5666166

Comtec Spain:

Bailén, 95-97,
pral. 1. a - 08009
Barcelona, Spain
Tel: +34-93-2081145

Comtec China:

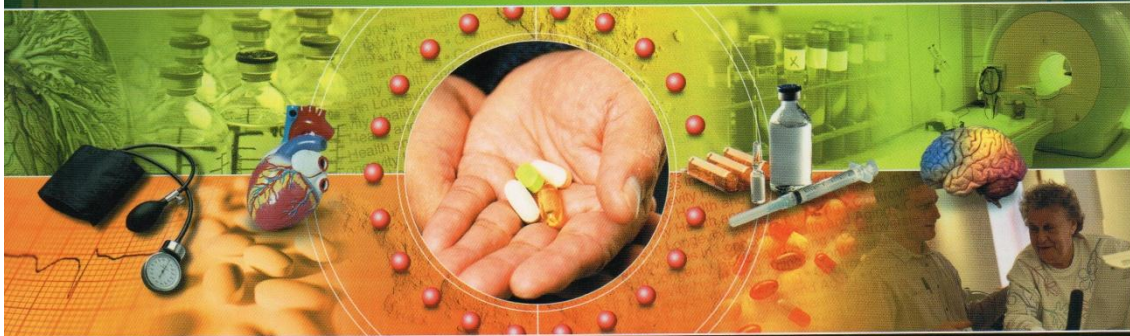
Suite 504, Universal Center Buildi
175 Xiang Yang Road South,
Shanghai 200031, China
Tel: +86-21-54660460

THE ACADEMY FOR CLINICAL DEBATES & CONTROVERSIES IN MEDICINE



COLONGY

THE 1ST INTERNATIONAL CONGRESS ON CONTROVERSIES IN
LONGEVITY, HEALTH AND AGING



BARCELONA • SPAIN • JUNE 24-27, 2010

PROGRAM AND ABSTRACTS



www.comtecmed.com/colongy
colongy@comtecmed.com

collapse, overwhelmed by dissatisfaction with their destiny. Methods:-behavior therapy -systematic family therapy - cognitive therapy -talking-about the health, musices, folklore, books, anti-aging,the Bible, famoust holidays - occupation therapy -club meeting. Results-better health, the better affective, better behavior with the other patients, they much more interested about meetg around them, they have better communication with them families. Conclusions-This elaborateis result of many years of work in Geriatric Institution for accommodation and medical treatment of elderly and seak people. For those people are better to be in institution and have a company or to be alone in there home without anybody, because the family have own children and they are busy.

SPOUSAL CAREGIVER STRAIN AT THE END OF LIFE: EFFECT OF SOCIAL WORK INTERVENTION

S. Bushfield, T.R. Fitzpatrick

Council on Social Work Education, Alexandria, VA USA; McGill University and Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada

Spousal caregivers who provide care to spouses at the end of life may experience particular risks related to the strain of caregiving. Hospice Social Workers' interventions may be effective in reducing the risks associated with end of life caregiving and provide the necessary support to facilitate the positive benefits of caregiving. The purpose of this study was to evaluate the impact of social work intervention on spousal caregiver strain. The systematic random sample included 136 hospice patients, whose caregivers were either the wives or husbands of the hospice patient. Caregiver strain was measured by an 11-item CSI instrument, adapted from a 13-item instrument (Robinson, 1983), and was administered at the start and end of hospice social work services. Hospice intervention was measured by the presence of a specific intervention targeted at caregiver strain, identified by progress note and treatment plan. T-tests reveal significant reduction of stress between first and final assessment ($p < .01$), as well as significant correlation between social work visits and reduced levels of caregiver stress ($p < .001$). Multiple regression models found significant effects related to caregiver gender, and length of time in hospice care. Implications for hospice social work and family caregivers at the end of life are discussed.

PREVALENCE OF OCCULT RENAL FAILURE AND VASCULAR RISK FACTORS ON ELDERLY POPULATION WITH STROKE

F. Chavez Dianderas, S. Solsona Fernandez,

T. Morlanes Navarro, E. Garcia-Arilla Calvo

Geriatric Unit Nuestra Señora de Garcia Hospital, Hospital Real Nuestra Señora de Garcia, Zaragoza, Spain

OBJECTIVES: Identify the presence of vascular risk factors on patients with stroke, from a Geriatric Unit. Determine the prevalence of occult renal failure on elderly population with stroke. **METHODS:** A descriptive, retrospective study, based on a population aged 65 or more years; hospitalized at the Geriatric Unit "Nuestra Señora de Gracia" Hospital between January 1st. and December 31, 2009. Vascular Risk Factors (defined by sacco at all classification) and Occult Renal Failure (ORF), defined by normal values of plasma creatinine and reduced glomerular filtration rate (GFR) ($< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) were taken from medical records. The GFR was determined by the Modification of the Diet in a Renal Disease (MDRD) equation. **RESULTS:** During 2009, 96 patients were received with a diagnosis of Stroke. Media Age: 85,78. Women: 65.6%. Medium staying: 19.08 days. Mortality: 26%. Risk factors: High blood pressure (HTA) 72.9%, cardiovascular disease: 21,9%, Diabetes (DM): 14,6% and Dislipemia (DLP) 14.5%. At the end of

hospitalization the 29.7% of patients presented the Barthel index > 60 . From the 96 patients, 22 had ORF. Medium age: 86,5. Women: 77.3%. Medium staying: 17,45 days. Mortality: 45% ($p < 0,05$). Risk factors: HTA (77,3%), Cardiovascular disease (36,4%), DM (13,6%) and DLP (9,1%). 27,3% had a Barthel index of > 60 . **CONCLUSIONS:** The HTA was the modified high risk, more prevalent in patients with Stroke. The IRO was associated with higher mortality on patience with Stroke.

VALIDATION OF THE FRAILTY CRITERIA IN ELDERLY FROM COMMUNITY IN BRAZIL

R.A. Coelho, A.A. Peixoto Jr., R.P. Carvalho, L.P. Aragao, B.C.

Ellery, C.B. Nogueira, J.M. Coelho Filho

Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, Brazil; Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Brazil; Depto. de Fisiologia e Farmacologia da UFC, Fortaleza, Brazil; Faculdade Christus - Medicina, Fortaleza, Brazil

Purpose: The phenotype of frailty was proposed by studies in North American population. We aim to validate this model of frailty in elderly living in Brazil. **Methods:** A total of 1600 elderly from community (≥ 65 years) was interview and 55 of them were random invited to the study (frailty=21, robust=34). They were evaluated by frailty criteria (Linda Fried and cols, 2001) and by laboratorial exams. Adverse health events, including falls, hospitalization and death, were assessed prospectively one year after. **Results:** Subgroups of frailty and robust have 80.9% and 85.2% of female, respectively ($p = .719$). There was a trend to higher BMI in frailty (28.2 ± 5.2 vs. $26.1 \pm 3.2 \text{ Kg/cm}^2$, $p = .065$). Interleukin-6 was higher in frailty (3.7 ± 1.5 vs. $2.7 \pm 1.9 \text{ pg/mL}$, $p = .045$). The incidence of adverse health events, especially hospitalization, was higher in frailty (figure). **Conclusion:** Frailty phenotype can be applied in elderly from Brazil, and correlated with poor outcome.

RELATIONSHIP BETWEEN PHYSICAL ACTIVITY WITH THE COGNITIVE IMPAIRMENT AND DEPRESSION IN OLDER ADULTS MEXICAN

E. Correa-Munoz, L. Soriano-Martell, R. Retana-Ugalde, V.-M.

Mendoza-Nunez

Unidad de Investigacion en Gerontologia, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autonoma de Mexico (UNAM), Mexico D.F., Mexico

Physical activity has been linked to health conditions in older adults. Thereby, it has been suggested that moderate physical exercise can prevent cognitive impairment and depression in aging, however, this knowledge is not conclusive at all. The objective of this study was to determine the effect of physical activity concerning cognitive and affective conditions in an older adult's population. A cross-sectional study was carried out in a sample of 138 older adults above 60 years old, without physical limitation related-chronic diseases. Cognitive and affective functions were evaluated through the Mini Mental State Examination (MMSE) and Geriatric Depression Scale (GDS) respectively. Likewise, the physical activity was evaluated with a questionnaire, which considered as active subjects those who realized physical exercise more than three times a week in a 40-60 minutes session over six months; on the other hand, sedentary subjects were those who did not realize physical exercise periodically. It was found a significant increase of MMSE's score in older active adults compared with the sedentary group (27 ± 3 vs. 25 ± 4 , $p < 0.05$). Regarding depression, it was observed a significant decrease in GDS' score in the group of active compared with sedentary older adults (7 ± 6 vs. 10 ± 6 , $p < 0.05$). Our findings suggest that the practice of moderate physical exercise prevent cognitive impairment and depression during aging. Grant: DGAPA, UNAM PAPIIT IN303009