

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

MARCELE STEPHANIE DE SOUZA BUTO

**ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E DA  
PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA NA SÍNDROME DA FRAGILIDADE**

SÃO CARLOS

2015

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

MARCELE STEPHANIE DE SOUZA BUTO

**ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E DA  
PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA NA SÍNDROME DA FRAGILIDADE**

Dissertação de mestrado sob orientação da Profa. Dra. Anielle C. M. Takahashi apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de São Carlos, como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Fisioterapia. Projeto desenvolvido com apoio FAPESP (Processo nº 2013/17936-9).

SÃO CARLOS

2015

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da  
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

B987av Buto, Marcele Stephanie de Souza.  
Análise da variabilidade da frequência cardíaca e da  
pressão arterial sistólica na síndrome da fragilidade /  
Marcele Stephanie de Souza Buto. -- São Carlos : UFSCar,  
2015.  
54 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São  
Carlos, 2015.

1. Fisioterapia. 2. Fragilidade. 3. Idosos. 4. Variabilidade  
da frequência cardíaca. 5. Variabilidade da pressão arterial  
sistólica. 6. Barorreflexo. I. Título.

CDD: 615.82 (20<sup>a</sup>)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

---

**Folha de Aprovação**

---

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Marcelle Stephanie de Souza Buto, realizada em 05/02/2015:

---

Prof. Dra. Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi  
UFSCar

---

Prof. Dr. Hugo Celso Dutra de Souza  
USP

---

Prof. Dr. Rodrigo Polaquini Simões  
UFSCar

*Dedico este trabalho aos meus pais Neusa e Jorge (in memoriam) e ao meu irmão Marcelo por todo amor incondicional e incentivo depositados em mim. Minha eterna admiração e gratidão à vocês!*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida, pela minha saúde, por iluminar meus caminhos e permitir tantas bênçãos. Obrigada por guiar meus passos e me dar discernimento para que pudesse transpor todos os obstáculos desta caminhada.

Aos meus amados pais Neusa e Jorge (in memoriam) e ao meu querido irmão Marcelo, minha eterna gratidão por todo amor, confiança e incentivo. Obrigada por serem meu porto seguro e por contribuírem na minha formação como pessoa. Vocês são meus maiores exemplos de caráter e perseverança. Obrigada por todo sacrifício em prol dos meus sonhos. Essa vitória é nossa! Amo vocês!!

Ao meu amor e amigo Douglas. Lindo, obrigada pela cumplicidade, pelo amor compartilhado, por estar presente em todos os momentos da minha vida, por ser meu alento e por acreditar no meu potencial. Que esta seja apenas uma das primeiras conquistas juntos, você me faz muito feliz!

À profa e orientadora profa Anielle Takahashi, muito obrigada pela oportunidade e por todos os ensinamentos. À você meu carinho e admiração.

À minha amada e “grande família” (Vó Carmen, Zé, Maria Fernanda, Rê, Paloma, Flavio, tia Preta, tia Silvia, tia Ligia, tia Fia, tia Eti, tio Zé...), obrigada pela compreensão em todos os momentos em que me ausentei. Sou muito feliz por trazer um pouquinho de cada um de vocês ao meu modo de ser e agir. Amo vocês!

Aos “agregados” da família: Tati, Fê, Cristina, Luís, Dayle, Danilo, Célia e Roberto: obrigada pelo incentivo em todas as etapas do meu processo de formação pessoal e profissional. A presença de vocês em nossa família é muito especial!

À Mari, minha companheira de Finometer..não sei como agradecê-la! Só dizer que foi ótimo conviver ao seu lado, aprender com você. Muito obrigada pela paciência, disponibilidade e por ter se tornado uma amiga especial. Estou com saudades!

À profa Catai, por me introduzir ao mundo acadêmico, pela disponibilidade de uso do seu laboratório e pelo carinho. Obrigada!

Aos meus colegas de laboratório: Vê, Ana, Ju, Paulo, Lari, Thaís, Raquel, Léo e Elie, foi um prazer conviver com vocês ao longo desse ciclo. Obrigada pelo apoio, cumplicidade e risadas compartilhadas! Que possamos sempre vivenciar esse clima saudável e acolhedor em nosso lab.

Aos meus amigos de São José (Yukimi, Tati, Nathy, Bá, Caio) e aos amigos de São Carlos (Di, Dri, Ana Paula, Paty, Tha, Thiago): a ausência em muitos momentos e a distância podem ter gerado muitas saudades, mas só fortaleceram nossos laços de amizade. Obrigada por serem presentes de alguma forma em minha vida e por compartilharem tantas lembranças positivas.

Às amigas de São Paulo (Ci e May), obrigada por compartilharem e solidarizarem tantas experiências em comum na vida de pós-graduandas. A amizade de vocês é muito especial pra mim, obrigada pelo apoio e pelas risadas divididas desde os tempos de COTP.

Aos amigos/“tios postiços” de São José (Cilene, Wilson, Delly, Ulysses) sempre presentes em minha vida, obrigada pelo carinho e incentivo em tantos momentos!

Aos colegas dos laboratórios vizinhos: Sô, Torrinha, Zé, Dani, Joice, Ju, Vivi.. Obrigada por sempre estenderem auxílio quando precisei, pelos conselhos e pelos *pit stops* para um café/papo. É muito bom ter a companhia de vocês!

A todos os funcionários do departamento, obrigada por todo cuidado com nosso local de trabalho e pela simpatia com cada um de nós, em especial à Iolanda pelo o cafézinho diário e por distribuir muitos sorrisos a cada manhã.

À Vera, uma amiga que esteve sempre em oração por mim desde o primeiro ano da faculdade, obrigada por fortalecer minha espiritualidade.

Aos meus queridos voluntários, obrigada pelo esforço e preocupação em nos auxiliar no projeto. Sem vocês não seria possível a realização deste trabalho!

À Fapesp, pelo apoio financeiro que permitiu o desenvolvimento deste trabalho, muito obrigada!

*“Se você não sente prazer no processo de aprendizagem, nas longas jornadas de preparação, e só pensa na realização imediata, é provável que obtenha desengano ao invés de crescimento. O prazer, a paixão do caminho é que fará a satisfação da chegada.”*

*(Bernardo Rocha de Rezende)*



## RESUMO

**Introdução:** A fragilidade está associada à redução das reservas fisiológicas que leva à dificuldade na manutenção da homeostase. A análise da variabilidade da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA) pode contribuir para a compreensão da homeostase cardiovascular na síndrome da fragilidade. **Objetivo:** Comparar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a variabilidade da pressão arterial sistólica (VPA) de indivíduos frágeis, pré-frágeis e robustos, nas posturas supina e ortostática, utilizando-se de análises univariada e bivariada. **Métodos:** Foram avaliados 39 idosos, alocados em 3 grupos de acordo com o fenótipo da fragilidade. As séries de intervalos RR (iRR) e de PA sistólica (PAS) foram registradas por 15 minutos em repouso na posição supina, e 15 minutos na posição ortostática. Foram realizadas as análises univariada (iRR: média, variância, baixa frequência em unidades normalizadas (BFun), alta frequência em unidades absolutas (AFabs) e razão entre a baixa e alta frequência (BF/AF) e PAS: média, variância e BFabs) e bivariada (fase, ganho ( $\alpha$ ) e coerência ( $K^2$ )). Para análise estatística foi utilizado o teste Anova *two way* de medidas repetidas, com efeitos de grupo, posição e interação entre estes, considerando um nível de significância de 5%. **Resultados:** A análise univariada não detectou alterações na síndrome da fragilidade. Entretanto, na análise bivariada os frágeis apresentaram menores valores de  $K^2$  em comparação aos robustos na posição ortostática. Pré-frágeis e frágeis apresentaram redução significativa nos valores de  $K^2$  na posição ortostática em comparação à supina. **Conclusão:** A variabilidade da FC e da PA, avaliada pela análise univariada, não se altera quando a fragilidade está presente. Por sua vez, a análise bivariada indicou um maior desacoplamento entre FC e PA na presença da síndrome da fragilidade. Desta forma, a  $K^2$  reduzida pode ser um marcador do processo de fragilização.

**Palavras-chave:** Fragilidade; idosos; variabilidade da frequência cardíaca; variabilidade da pressão arterial sistólica; barorreflexo.

## ABSTRACT

**Background:** Frailty is related to a decrease in the physiological reserves that causes a difficult to maintain homeostasis. The analysis of heart period (HP) and blood pressure (BP) variabilities can contribute to the understanding of cardiovascular homeostasis in the frailty syndrome. **Objective:** To compare HP and BP variabilities in frail, prefrail and nonfrail, un supine and orthostatic positions, by univariate and bivariate analysis. **Methods:** 39 elderly were evaluated and distributed in frail, prefrail and nonfrail groups, accordingly to frailty phenotype. The RR interval (RRi) and the systolic BP (SBP) series were registered for 15 minutes in the supine position and 15 minutes in orthostatic position. Univariate analysis (RRi: mean, variance, LFnu, HFabs and LF/HF and the SBP: mean, variance and LFabs) and bivariate analysis (phase, gain ( $\alpha$ ) and coherence ( $K^2$ )) were performed. A two-way repeated measures ANOVA test was used for the statistical analysis; a 5% significance level was considered, along with group, position and interaction effects. **Results:** Univariate analysis do not detected changes in frailty syndrome. However, in the bivariate analysis frail presented lower  $K^2$  than nonfrail in orthostatic position. Prefrail and frail reported a significant decrease in  $K^2$  values in orthostatic position in comparison to the supine. **Conclusion:** Univariate analysis of HP and BP variabilities do not change when frailty syndrome is present. However, bivariate analysis indicated decoupling between HP and BP in frailty presence. Thus, a reduced  $K^2$  might be a marker of frailty process.

**Keywords:** Frailty; elderly; heart period variability; blood pressure variability; baroreflex

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Ilustração do teste de força de preensão manual.....	26
<b>Figura 2.</b> Ilustração da demarcação do corredor para realizar o teste de velocidade de marcha..	26
<b>Figura 3.</b> Ilustração das questões da CES-D para o critério da sensação de cansaço auto-referido .....	27
<b>Figura 4.</b> Ilustração da aquisição dos sinais de ECG, onda de pressão e sinal respiratório .....	29
<b>Figura 5.</b> Fluxograma com o número de voluntários (n) avaliados e perda amostral .....	31

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características antropométricas e clínicas .....	32
<b>Tabela 2.</b> Análises univariada e bivariada de intervalo RR e pressão arterial sistólica nos grupos robusto, pré-frágil e frágil.....	34

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AF	Alta frequência
AVE	Acidente vascular encefálico
BF	Baixa frequência
CES-D	Center for Epidemiologic Studies - depression scale
DCV	Doenças cardiovasculares
DM	Diabetes Mellitus
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
IAM	Infarto agudo do miocárdio
iRR	Intervalo R-R
K <sup>2</sup>	Coerência
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de massa corpórea
MBF	Muito baixa frequência
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
OA	Osteoartrose
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
SBR	Sensibilidade barorreflexa
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SUS	Sistema Único de Saúde
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VPA	Variabilidade da pressão arterial
$\alpha$	Ganho do barorreflexo

## SUMÁRIO

<b>1. CONTEXTUALIZAÇÃO</b> .....	13
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	16
<b>3. ESTUDO</b> .....	22
<b>3.1. Introdução</b> .....	23
<b>3.2. Métodos</b> .....	24
3.2.1. Sujeitos .....	24
3.2.2. Aspectos éticos .....	25
3.2.3. Anamnese .....	25
3.2.4. Avaliação da Fragilidade .....	25
3.2.5. Procedimentos .....	27
3.2.6. Protocolo experimental.....	28
3.2.7. Aquisição dos sinais .....	28
3.2.8. Análise univariada .....	29
3.2.9. Análise bivariada .....	30
3.2.10. Análise estatística .....	30
<b>3.3. Resultados</b> .....	31
3.3.1. Dados antropométricos e clínicos.....	31
3.3.2. Análise univariada .....	32
3.3.3. Análise bivariada .....	33
<b>3.4. Discussão</b> .....	35
<b>3.5. Conclusão</b> .....	38
<b>3.6. Financiamento</b> .....	38
<b>4. DESDOBRAMENTOS FUTUROS</b> .....	40
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	42
<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	48
<b>ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA E SAÚDE</b> .....	52

## **1. CONTEXTUALIZAÇÃO**

## 1. CONTEXTUALIZAÇÃO

O acelerado envelhecimento populacional é uma realidade em todo o âmbito mundial. Atualmente, a população mundial com mais de 60 anos consta com cerca de 841 milhões de pessoas e estima-se que em 2050 atinja 2 bilhões (OMS, 2014). No Brasil, essa realidade já é evidente, o percentual de idosos atualmente corresponde a 13% da população total e as projeções indicam que esse valor irá dobrar em 2060 (IBGE, 2013). Este período de transição demográfica poderá trazer profundas implicações de planejamento e custos para o governo. Nesse sentido, uma das expressões mais problemáticas da população idosa é a condição clínica da fragilidade (CLEGG et al., 2013).

A fragilidade é uma síndrome geriátrica que vem sendo discutida ao longo dos anos, e atualmente tem recebido uma atenção especial visto que há maior prevalência com o avançar da idade (ROCKWOOD; SONG; MITNITSKI, 2011) e está associada a maior risco de desfechos adversos como: mortalidade, quedas, institucionalizações, hospitalizações e perda da independência (FRIED et al., 2001; FRIED et al., 2005).

Estudos constataram índices de hospitalização e óbito extremamente significativos nesta população (FRIED et al., 2001; GILL et al., 2006). Em um segmento de sete anos, 96% dos idosos frágeis sofreram a primeira hospitalização e 43% foram a óbito. Esses dados evidenciam a urgência na detecção precoce destes indivíduos. Uma vez que a fragilidade representa um estágio de pré-incapacidade (MORLEY et al., 2006; CESARI, 2012), esta seria uma janela de oportunidade para intervenção e prevenção da instalação da incapacidade funcional (MORLEY, 2006), possibilitando a redução de possíveis gastos com internações e melhora da qualidade de vida da população idosa.

Com o avançar da idade, a incidência de doenças cardiovasculares (DCV) aumenta consideravelmente, representando a principal causa de morte no país (SCHMIDT et al., 2011). No Brasil, anualmente ocorrem mais de um milhão de internações no Sistema Único de Saúde (SUS) em decorrência das DCV, sendo estas responsáveis por gastos de cerca de 475 milhões de reais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007). As DCV, por sua vez, são multifatoriais e podem estar associadas às alterações no sistema nervoso autonômico (SNA) (SCHWARTZ et al., 2012). Algumas medidas têm sido adotadas por pesquisadores para avaliar a integridade do SNA, tais



como o barorreflexo e as variabilidades da frequência cardíaca (VFC) e da pressão arterial (VPA) (AONO et al., 1992; HALÁMEK et al., 2003; SINGH et al., 2006). Uma integridade preservada é refletida por uma habilidade de ajuste eficiente do SNA frente às diferentes situações as quais o indivíduo é exposto. O prejuízo na eficiência deste ajuste vem sendo relacionado a maiores riscos de eventos cardiovasculares como arritmias e infarto agudo do miocárdio e até mesmo risco de mortalidade (BIGGER et al., 1992; LA ROVERE et al., 1998; SUCHY-DICEY et al., 2013).

Destaca-se a importância em utilizar ferramentas que possam ser preditivas de desfechos negativos e fornecer informações complementares a respeito do SNA. Nesse sentido, o estudo da fragilidade com estas ferramentas de análise poderia enriquecer e embasar alguns dos mecanismos fisiológicos subjacentes a esta síndrome para melhor compreensão da mesma.

A seguir apresenta-se uma breve revisão da literatura sobre o tema abordado, com posterior apresentação do estudo propriamente dito “*Analysis of heart period and blood pressure variabilities in frailty syndrome*”, o qual foi submetido para a revista *The Journals of Gerontology, Series A: Medical Sciences*.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Por definição, uma síndrome é descrita como um conjunto de sinais e sintomas, na qual suas manifestações ocorrem em combinação e nenhuma manifestação isolada é suficiente para identificar indivíduos que são portadores de uma síndrome (WALSTON et al., 2006). Desta forma, a fragilidade, através de um conjunto de representações físicas como redução da velocidade de marcha, baixo nível de atividade física e perda de peso não-intencional, por exemplo, poderia ser retratada como uma síndrome. Essas representações são resultado de alterações cumulativas em múltiplos sistemas fisiológicos e moleculares, agindo em sinergia com mudanças biológicas decorrentes do processo de envelhecimento (FRIED et al., 2009; GRUENEWALD et al., 2009; LANG; MICHEL; ZEKRY, 2009).

A síndrome da fragilidade fundamenta-se em um tripé de alterações: a sarcopenia, a desregulação neuroendócrina e a disfunção imunológica (FRIED et al., 2001). Esse tripé interage de forma deletéria e pode desencadear alterações a níveis celulares, moleculares, fisiológico e clínico representados por um modelo hipotético de declínio energético em espiral. Dentre essas alterações destacam-se estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, encurtamento de telômeros e aumento de citocinas catabólicas que podem desencadear um aumento de processos inflamatórios, desregulação neuroendócrina e sarcopenia, que por sua vez podem resultar em representações clínicas já citadas anteriormente como a perda de peso, redução da força, redução da velocidade de marcha, baixa tolerância ao exercício e sensação de exaustão auto-referida (FRIED et al., 2001; WALSTON et al., 2006). O modelo hipotético representa a possibilidade de múltiplos potenciais de entrada neste ciclo, tanto de condições fisiológicas que são centrais à síndrome quanto estados patológicos, que poderiam desencadear ou acelerar este processo.

A fragilidade é denominada como um estado clínico de vulnerabilidade ao estresse, resultado do declínio da resiliência e de reservas fisiológicas associadas ao envelhecimento, com progressivo declínio na capacidade de manutenção da homeostase (LIPSITZ, 2004; CLEGG et al., 2013). Com o processo de envelhecimento, uma redução gradual das reservas fisiológicas é esperada, entretanto, na fragilidade essa redução ocorre de forma mais acelerada e os mecanismos homeostáticos tornam-se ineficientes ao lidar com agentes estressores (CLEGG et al., 2013).

Esta síndrome está relacionada à progressiva desregulação homeostática como resultante da diminuição da interação multissistêmica (FRIED et al., 2009). As interações complexas de muitos sistemas fisiológicos são influenciadas pelo SNA que pode ter um papel regulatório de excitabilidade ou inibição (WALSTON et al., 2006). Um dos sistemas fortemente influenciado pelo SNA é o cardiovascular. Este sistema tem recebido grande atenção devido aos altos índices de morbidade e mortalidade associado às DCV (LIPSITZ, 1995; YAZDANYAR; NEWMAN, 2009).

A fragilidade tem sido associada à desfechos cardiovasculares, visto que haja uma possível via comum entre as DCV e a fragilidade, no qual a ação exacerbada do aumento de citocinas inflamatórias (interleucina-6, proteína C-reativa) associada à ativação imunológica, assim como exerce papel determinante no desenvolvimento da aterosclerose, também poderia ter impacto significativo no envelhecimento celular e na composição corporal, levando à fragilidade (AFILALO et al., 2014). Dados epidemiológicos tem mostrado a coexistência entre ambas as condições (AFILALO et al., 2009) e a predição de uma condição em decorrência da presença de outra ao longo do tempo (WOODS et al., 2005; NEWMAN et al., 2006; MC DERMOTH et al., 2007; SINGH et al., 2012).

Deste modo, uma vez que o SNA é responsável por controlar continuamente as oscilações da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA) (MALLIANI et al., 1991; PUMPRLA et al., 2002), sua avaliação seria importante para extrair informações relacionadas ao sistema cardiovascular e aos mecanismos envolvidos na fragilidade. Com a finalidade de avaliar a integridade do SNA, a VFC e a VPA têm sido utilizadas. Essas medidas não invasivas são adotadas para avaliar as flutuações espontâneas da FC e da PA (LAITINEN et al., 1999; PIKKUJÄMSÄ et al., 1999; SINGH et al., 2006).

Quanto à forma de análise da VFC e da VPA, há medidas lineares e não-lineares. As lineares são mais tradicionais e apresentam caráter quantitativo, se subdividem em domínio da frequência e do tempo e são utilizadas para caracterizar condições onde há mudanças recíprocas nas modulações simpática e parassimpática. O domínio do tempo se refere à magnitude global da flutuação em torno de um valor médio. Alguns dos índices utilizados são o SDNN, que corresponde ao desvio padrão de todos os intervalos RR (iRR), e o RMSSD que corresponde à raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os iRR adjacentes. O domínio da

frequência se refere à magnitude de flutuação em torno de frequências pré-determinadas: baixa frequência (BF) 0,04-0,15 Hz, que corresponde à ação conjunta das modulações simpática e vagal, com maior predomínio simpático; e alta frequência (AF) 0,15 – 0,40 Hz, que corresponde à modulação vagal e respiratória (TASK FORCE, 1996).

Nos idosos, a VFC tem-se mostrado reduzida (LAKATTA; LEVY, 2003; SINGH et al., 2006; DE MEERSMAN; STEIN, 2007; ZANGH, 2007), em contrapartida a VPA tem se mostrado aumentada (VEERMAN et al., 1994; BARNETT et al., 1999). Na fragilidade a VFC ainda é pouco explorada. Até o presente momento, apenas dois estudos realizaram este tipo de análise na população frágil (CHAVES et al., 2008; VARADHAN et al., 2009). No estudo de Chaves e colaboradores (2008) foram avaliadas a fragilidade e a complexidade através da entropia aproximada. Estes autores relataram uma redução na complexidade da VFC nos indivíduos frágeis, sugerindo que uma menor complexidade refletiria a deterioração nas interações dinâmicas entre os sistemas, e poderia marcar a fragilidade. No estudo de Varadhan e colaboradores (2009) foi utilizada uma análise multivariada baseada em índices lineares (SDNN, muito baixa frequência – MBF, razão BF/AF) e em um índice derivado da análise de componente principal, a qual constatou um comprometimento do controle autonômico cardíaco na fragilidade. Ressalta-se que ambos os estudos utilizaram um Holter 24 horas, que apresenta alto custo e menor viabilidade para a prática clínica. Em relação à VPA, até o momento não foram encontrados estudos com essa população.

Além da possibilidade de analisar as variáveis cardiovasculares separadamente (análise univariada), é possível realizar a análise bivariada, que consiste na análise da interação entre duas variáveis. Por meio desta análise é possível investigar o barorreflexo através da avaliação conjunta da FC e da PAS (GERRISTEN, 2000).

O barorreflexo arterial é o principal mecanismo para manter a homeostase da PA. As informações a respeito da PA são detectadas por meio de sensores de estiramento (barorreceptores) localizados principalmente na parede das artérias carótidas e aorta (DI RIENZO et al., 2009). Em reação às variações da PA, os inputs dos barorreceptores são enviados aos centros de controle no tronco encefálico através de fibras neurais aferentes que por sua vez, processam os inputs recebidos e modulam o fluxo autonômico, promovendo as alterações necessárias na contratilidade cardíaca, vasoconstrição e na FC a fim de garantir o controle da PA

(GERRISTEN, 2000; DI RIENZO et al., 2009). Com o avançar da idade ocorre o declínio da sensibilidade barorreflexa (SBR) (VEERMAN et al., 1994; SINGH et al., 2006; FAUVEL et al., 2007), o que implica na diminuição da capacidade de alterar a FC em resposta a alterações agudas na PA e na diminuição da capacidade do barorreflexo em tamponar mudanças na PA sistêmica (MONAHAN, 2007; KAYE; ESLER, 2008). Os mecanismos específicos responsáveis por estas alterações na função do barorreflexo com o envelhecimento não foram elucidados, entretanto sugere-se que possam envolver variáveis relacionadas à via aferente (tais como a complacência vascular e estresse oxidativo), ao processamento central (como acoplamento entre as vias aferentes e eferentes e sua modulação, estresse oxidativo, angiotensina) e à via eferente (tais como responsividade do nó sinoatrial à acetilcolina) (MONAHAN, 2007).

Para a avaliação da SBR podem ser utilizados métodos invasivos e não-invasivos (domínio do tempo e da frequência). Os métodos invasivos consistem na aplicação intravenosa de drogas vasoativas a fim de avaliar as mudanças na pressão intra-arterial e na FC. Os métodos não-invasivos, por sua vez, consistem principalmente em três técnicas: sequencial, espectral e espectral cruzada. O método sequencial (domínio do tempo) baseia-se na identificação de três ou mais batimentos consecutivos em que o aumento/diminuição progressivos na PA são seguidos por um prolongamento/encurtamento progressivos no iRR (PARATI et al., 1988). O método espectral (domínio da frequência) baseia-se no conceito de que cada oscilação espontânea na PA provoca uma oscilação na mesma frequência, no iRR pelo efeito da atividade barorreflexa arterial (LA ROVERE; PINNA; RACZAK, 2008). O método espectral-cruzado (domínio da frequência) permite estimar o ganho ( $\alpha$ ) da função de transferência entre as alterações na PAS e iRR, através das interações mútuas entre ambas as variáveis, a coerência ( $K^2$ ) que corresponde à força do acoplamento entre os iRR e a PAS e a fase que representa o atraso entre a mudança a PAS e o iRR (NOLLO et al., 2001).

Alguns estudos tem mostrado que a SBR apresenta valor preditivo de mortalidade em algumas patologias, como o infarto agudo do miocárdio por exemplo (LA ROVERE et al., 1988; FARREL et al., 1992). Visto que a literatura ainda é escassa em relação à SBR e a fragilidade, seria importante avaliar esta síndrome sob este aspecto. Até o presente momento não foram realizados estudos da SBR com esta população.

Dadas as limitações em relação às abordagens na síndrome da fragilidade, em 2006 uma conferência de pesquisadores ligados à geriatria elaborou uma agenda de investigação sobre a fragilidade. Ressaltou-se a urgência no desenvolvimento de técnicas analíticas inovadoras para a compreensão das dinâmicas alteradas e das importantes interações subjacentes à fragilidade, especialmente análises que abranjam múltiplos sistemas e interações em vários níveis no estado dinâmico (WALSTON et al., 2006). Dado que a base da fragilidade seja uma condição de comprometimento multissistêmico e que o SNA seja responsável por controlar interações entre múltiplos sistemas fisiológicos, seria interessante aprofundar o comportamento do SNA nesta população.

Neste contexto, destaca-se a importância em investigar as possíveis alterações decorrentes da fragilidade no controle autonômico do sistema cardiovascular e verificar se há diferenciação em relação ao processo de senescência. Diante do exposto, foi realizado o estudo apresentado a seguir que teve como objetivo comparar a VFC e VPA pelas análises univariada e bivariada em indivíduos frágeis, em risco de fragilização (pré-frágeis) e robustos.

### **3. ESTUDO**



### 3.1. Introdução

Nas últimas décadas, pesquisadores e profissionais ligados à saúde do idoso têm reconhecido a fragilidade como uma síndrome geriátrica distinta, com alta prevalência com o aumento da idade (ROCKWOOD; SONG; MITNITSKI, 2011). Esta síndrome é associada a maiores riscos de desfechos adversos como: mortalidade, quedas, institucionalizações, hospitalizações e perda da independência funcional (FRIED et al., 2001; FRIED et al., 2005), sendo atualmente descrita como um estado de pré-incapacidade (MORLEY et al., 2006; CESARI, 2012).

As fases iniciais deste processo podem ser silenciosas, mas ao atingir um limiar decorrente da redução das reservas fisiológicas, o organismo se torna mais vulnerável a agentes estressores e apresenta dificuldades na manutenção da homeostase (FRIED et al., 2004). Por sua vez, o SNA é responsável por controlar dinamicamente a resposta do organismo à uma variedade de estímulos externos e internos, proporcionando esta estabilidade fisiológica no indivíduo (PUMPRLA et al., 2002).

No sistema cardiovascular, através dos ramos simpático e parassimpático, o SNA controla continuamente as oscilações da FC e PA (MALLIANI et al., 1991). A fim de fornecer parâmetros à respeito da integridade da modulação autonômica sobre este sistema, medidas não-invasivas de avaliação da VFC da VPA tem sido analisadas separadamente (univariada) ou em conjunto (bivariada) (LAITINEN et al., 1999; PIKKUJÄMSÄ et al., 1999; SINGH et al., 2006).

No que diz respeito à análise univariada, a VFC tem sido utilizada em diferentes populações, tanto saudáveis quanto portadores de alguma patologia (BIGGER et al., 1992; SINGH et al., 2006), entretanto ainda é pouco explorada na síndrome da Fragilidade. Varadhan e colaboradores (2009) verificaram que uma redução nos índices lineares da VFC estava associada com a presença da síndrome da fragilidade em idosos, sugerindo um comprometimento do controle autonômico nesta população. No entanto, não foram encontrados estudos que avaliaram a VPA nesta síndrome.

Em relação à análise bivariada, que considera a avaliação conjunta da FC e da PAS, é possível investigar o barorreflexo, um dos principais mecanismos de controle da PA, que se refere ao conjunto de alterações na FC atribuídas às mudanças na pressão arterial sistólica

(PAS) (GERRISTEN, 2000). Já está estabelecido na literatura que na senescência há uma redução da SBR (VEERMAN et al., 1994; SINGH et al., 2006; FAUVEL et al., 2007), entretanto, o envelhecimento cursado na presença da síndrome da fragilidade ainda não foi investigado sob este aspecto. Até o momento, apenas um estudo (ROMERO-ORTUNO et al., 2011) abordou a análise da FC e PAS na síndrome da fragilidade, por meio de médias e valores percentuais. Os resultados indicaram um tempo de recuperação maior, tanto da FC quanto da PAS, após mudança postural, em idosos frágeis comparados aos robustos e pré-frágeis. Destaca-se que no referido estudo não foram utilizadas análises baseadas nas flutuações espontâneas da FC e da PA.

Neste cenário, o estudo do SNA no controle cardiovascular através de análises não apenas univariadas, mas também bivariada poderia fornecer informações a respeito da modulação autonômica no controle e interação entre as variáveis PAS e FC, contribuindo no entendimento desta síndrome. Desta forma, o objetivo foi comparar a VFC e VPA pelas análises univariada e bivariada em indivíduos frágeis, em risco de fragilização (pré-frágeis) e robustos. A hipótese do presente estudo foi que os idosos frágeis apresentariam maior comprometimento do SNA, verificados não só na análise univariada, como também na análise bivariada da VFC e VPA.

## **3.2. Métodos**

### **3.2.1. Sujeitos**

Foram avaliados 39 idosos, residentes de comunidade. Eles foram alocados em três grupos (robustos, pré-frágeis e frágeis) de acordo com o fenótipo da fragilidade, proposto por Fried e colaboradores (2001).

Como critérios de inclusão, os indivíduos deveriam ter idade igual ou superior a 60 anos, compreender as instruções, concordar em participar e apresentar eletrocardiograma (ECG) convencional de 12 derivações sem alterações no repouso.

Os critérios de exclusão foram: (a) problemas de memória, de atenção, de orientação espacial e temporal e de comunicação, sugestivos de grave déficit cognitivo; (b) incapacidade permanente ou temporária para andar, permitindo-se uso de bengala ou andador, mas não de cadeira de rodas; (c) perda localizada de força e afasia decorrentes de grave acidente vascular encefálico (AVE); (d) comprometimentos graves da motricidade, da fala, associados à

doença de Parkinson em estágio avançado ou instável - que fosse caracterizado por exacerbação dos sintomas (tremor ao repouso, episódios de freezing); (e) déficits de audição ou de visão graves, dificultando consideravelmente a comunicação; (f) idosos em estágio terminal; (g) idosos com vestibulopatias e/ou labirintopatias; (h) fibrilação atrial; (i) arritmia ventricular maligna; (j) batimentos ventriculares ectópicos complexos; (k) taquicardia sinusal ou supraventricular; (l) bloqueios atrioventriculares de segundo e terceiro grau; (m) uso de marcapasso no ECG de repouso. Problemas relacionados à calibração do equipamento, não-estacionariedade e ruídos no sinal também foram critérios para exclusão.

### 3.2.2. Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa humana da Universidade Federal de São Carlos (parecer nº 512.637/2014). Após esclarecimento de todos os procedimentos experimentais, os voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

### 3.2.3. Anamnese

Foram coletados dados pessoais, características antropométricas (idade, massa corpórea, estatura, índice de massa corpórea - IMC), anos de estudo, uso de medicamentos e presença de comorbidades cardiovasculares, respiratórias, neurológicas e ortopédicas para caracterização clínica da amostra.

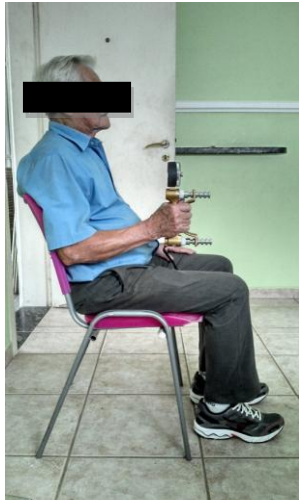
### 3.2.4. Avaliação da Fragilidade

Os indivíduos foram divididos em três grupos: robustos, pré-frágeis e frágeis, segundo os critérios do fenótipo proposto por Fried e colaboradores (2001). Estes critérios foram:

- Redução da força de prensão manual: abaixo do percentil 20 da população, corrigido por gênero e IMC. Foi utilizado um dinamômetro manual do tipo Jamar (Sammons Preston, Warrenville, Estados Unidos) para mensuração de três medidas intervaladas (60 segundos entre cada medida) com o membro dominante do voluntário. Adotou-se a média destas medidas como valor final. O voluntário foi orientado a sentar-se em uma cadeira sem apoio para os braços, com os pés apoiados no chão, ombros aduzidos, cotovelo fletido a

90°, antebraço em posição neutra e punho em posição confortável (0-30° extensão) (figura 1). Adicionalmente também foi orientado a realizar a contração muscular apenas na fase de expiração afim de evitar a manobra de valsava;

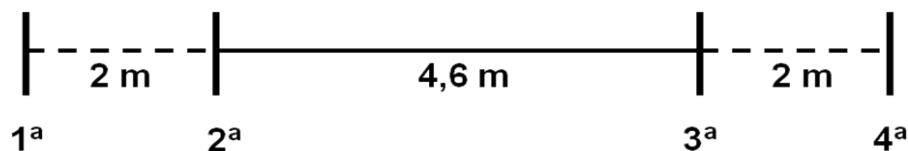
**Figura 1.** Ilustração do teste de força de preensão manual



**Fonte:** Elaborada pela autora

- Redução da velocidade de marcha: abaixo do percentil 20 da população, em teste de caminhada de 4,6 m, corrigido por gênero e estatura. Foi utilizado um corredor plano de 8,6 m, demarcado com fitas adesivas para sinalizar os dois metros iniciais (aceleração) e dois metros finais (desaceleração) do percurso (figura 2). Considerou-se os 4,6 m centrais para mensurar o tempo de caminhada em velocidade habitual do voluntário, sendo realizadas três medidas e adotando-se a média destas medidas como valor final;

**Figura 2.** Ilustração da demarcação do corredor para realizar o teste de velocidade de marcha



**Fonte:** Elaborada pela autora

- Perda de peso não-intencional (acima de 4,5 kg referidos ou 5% do peso corporal, se mensurado no último ano);

- Sensação de cansaço auto-referido: mensurada por duas questões da Center for Epidemiologic Studies - depression scale (CES-D) (figura 3). Uma resposta “na maioria das vezes” (2) ou “sempre” (3) em pelo menos uma das questões corresponde à pontuação neste critério;

**Figura 3.** Ilustração das questões da CES-D para o critério da sensação de cansaço auto-referido

Pensando na última semana, diga com que frequência as seguintes coisas aconteceram com o(a) sr(a)	<b>Nunca/ Raramente</b>	<b>Poucas vezes</b>	<b>Na maioria das vezes</b>	<b>Sempre</b>
<b>Senti que tive que fazer esforço para fazer tarefas habituais?</b>	0	1	2	3
<b>Não consegui levar adiante minhas coisas?</b>	0	1	2	3

**Fonte:** Elaborada pela autora

- Redução do gasto calórico: mensurado pelo questionário Minnesota Leisure Time Activity Questionary, cuja versão foi traduzida e adaptada para o uso no Brasil (LUSTOSA et al., 2011). Foram coletadas a frequência e intensidade das atividades realizadas pelo voluntário para o cálculo do gasto calórico em kcal/semana. Pontuação abaixo do percentil 20 da população, corrigida por gênero, correspondia à pontuação neste critério.

Idosos que pontuaram em três ou mais critérios foram considerados frágeis, em um ou dois critérios, pré-frágeis e em nenhum dos critérios, robustos.

### 3.2.5. Procedimentos

Todos os voluntários foram avaliados no período da manhã, a fim de minimizar os efeitos do ciclo circadiano. Os experimentos foram realizados em ambiente climatizado controlado (22-23°C) e umidade relativa do ar (40-60%).

Para reduzir a ansiedade e a expectativa por parte dos voluntários, foram feitos procedimentos de familiarização dos mesmos com os protocolos experimentais, pessoal técnico, equipamentos e materiais empregados. Os voluntários foram orientados previamente aos experimentos para na véspera e no dia do teste: não realizar esforços extenuantes, não ingerir

bebidas alcoólicas e estimulantes (chá, café, chocolate), alimentar-se bem e ter um bom período de sono.

### 3.2.6. Protocolo experimental

Os voluntários permaneciam em repouso supino durante 10 minutos. Após esse período, iniciavam-se as coletas do ECG, PA e respiração durante 15 minutos. Em seguida, os voluntários foram orientados a realizar a mudança postural de forma ativa, de supino para ortostatismo, permanecendo por mais 15 minutos. Os voluntários recebiam orientações para respirar espontaneamente e a não falar desnecessariamente.

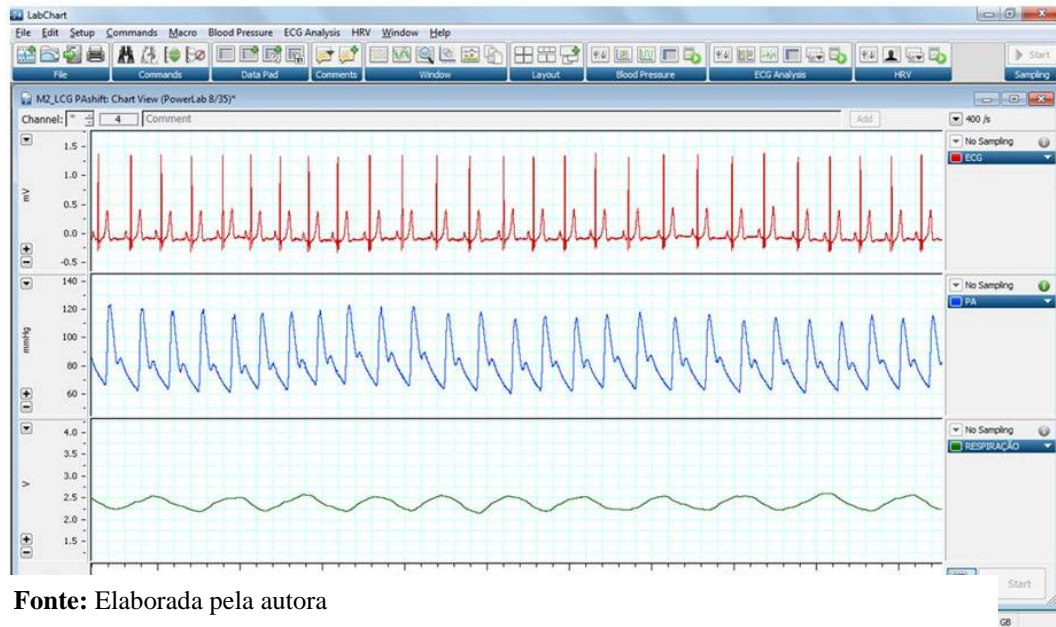
### 3.2.7. Aquisição dos sinais

O sinal eletrocardiográfico foi captado por meio de um bioamplificador para sinais de ECG (BioAmp Power Lab - Ad Instruments, Sidney, Australia), utilizando a derivação MC5. Os movimentos respiratórios foram captados através uma cinta torácica (Marazza, Monza, Itália). O sinal da PA contínua foi obtido através de um sistema de fotopletismografia (Finometer PRO, Finapres Medical Systems, Holanda), no qual um cuff era posicionado na extremidade distal do dedo médio da mão, a qual era mantida ao nível do coração, com auxílio de uma tipóia, que fixava o braço do voluntário ao seu tórax durante todo o experimento. O procedimento de auto-calibração do dispositivo foi desligado após a primeira calibração automática, no início do protocolo. A frequência de aquisição dos sinais foi de 1000 Hz. A figura 4 ilustra a aquisição dos sinais de ECG (iRR), onda de pressão e sinal respiratório.

Após detecção do complexo QRS no ECG e localização do ápice da onda R, utilizando uma interpolação parabólica, o intervalo RR (iRR) foi calculado como a distância temporal entre os dois ápices de ondas R consecutivos. A PAS foi considerada como o valor máximo de pressão encontrado em um iRR. A ocorrência dos picos do complexo QRS e dos picos de PAS foi cuidadosamente checada para evitar detecções erradas ou batimentos não detectados. Todas as séries de  $RR=\{RR(i), i=1,\dots,N\}$  e de  $PAS=\{PAS(i), i=1,\dots,N\}$  onde  $i$  representa o número de batimentos cardíacos progressivos, foram ajustadas pelo detrend linear. Uma vez que a análise se concentra no controle cardiovascular a curto prazo (TASK FORCE, 1996), o comprimento  $N$  das séries foi de 256. As séries com não-estacionariedade evidentes,

assim como aumentos ou reduções progressivas na média ou mudanças repentinas de variância foram excluídas.

**Figura 4.** Ilustração da aquisição dos sinais de ECG, onda de pressão e sinal respiratório



**Fonte:** Elaborada pela autora

### 3.2.8. Análise univariada

A média e a variância dos iRR e da PAS foram calculadas, assim como foi realizada a análise espectral, pelo modelo autorregressivo (PAGANI et al., 1986; MALLIANI; MONTANO, 2002). Essa análise decompõe as variáveis em componentes de baixa e alta frequência. A banda de baixa frequência (BF) oscila nas faixas entre 0,04-0,15 Hz e está associada à ação conjunta das modulações simpática e vagal, com maior predomínio simpático. A banda de alta frequência (AF) oscila nas faixas de 0,15- 0,40 Hz e corresponde à modulação vagal e respiratória (TASK FORCE, 1996; HUIKURI et al., 1999; MÄKIKALLIO et al., 2002; HUIKURI; MÄKIKALLIO; PERKIÖMÄKI, 2003). Neste estudo, para a análise da VFC foram apresentadas a AF em unidades absolutas (AFabs) e a BF em unidades normalizadas (BFun). Uma vez que AFun e de BFun são índices que caracterizam mudanças recíprocas na modulação autonômica, um aumento na modulação simpática corresponderia à uma diminuição na mesma proporção da modulação vagal, tornando redundante a apresentação de ambos os índices normalizados. O AF expresso em unidades absolutas permite a avaliação exclusivamente do

componente parassimpático (Porta et al., 2007; Porta, 2009). A normalização consistiu na divisão da potência do componente espectral de baixa frequência pela potência total menos a potência abaixo de 0,04 Hz, e multiplicando esta razão por 100 (TASK FORCE, 1996). Adicionalmente, para a VFC foi calculada a razão BF/AF. Para a análise da VPA foi utilizada a BF em unidades absolutas.

### 3.2.9. Análise bivariada

Para esta análise, foram calculadas: fase, coerência ( $K^2$ ) e ganho ( $\alpha$ ). A análise espectral cruzada foi realizada através do modelo autoregressivo bivariado que considera a interação conjunta entre as VFC e VPA (PORTA et al., 2009). No presente estudo, optou-se pela utilização apenas do componente de BF, visto que este corresponde às oscilações vasomotoras (ondas Mayer) e portanto, parece ser mais adequado para a avaliação das variações pressóricas (PAGANI et al., 1997).

A coerência ( $K^2$ ) foi utilizada para estimar a força do acoplamento entre iRR e PAS. A fase representa o atraso entre a mudança no sinal de entrada (PAS) e consequente mudança no sinal de saída (FC), sua unidade é em radianos. O ganho ( $\alpha$ ) caracteriza a relação entre as amplitudes dos sinais de entrada (PAS) e de saída (iRR). O ganho na banda de baixa frequência ( $\alpha$ ) foi calculado como a raiz quadrada da razão entre o componente BF do iRR e o componente de BF da PAS (NOLLO et al., 2001).

### 3.2.10. Análise estatística

Para a análise estatística, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição dos dados. Em seguida, foi realizada a transformação logarítmica em todos os dados. Para a comparação das características antropométricas dos sujeitos (idade, peso, estatura e IMC), anos de escolaridade e número de comorbidades foi utilizado o teste Anova *one way*, com *post hoc* de *Tukey*. Para a comparação de gênero, uso de medicamento betabloqueador e presença de comorbidades, foi utilizado o teste chi-quadrado. Para comparação das variáveis das VFC (média, variância, BFun, AFabs, BF/AF), da VPA (média, variância, BFabs) e da SBR (fase,  $\alpha$  e  $K^2$ ) foram avaliados o efeito de grupo, posição e interações entre eles, através do teste Anova *two way* de medidas repetidas, com *post hoc* de

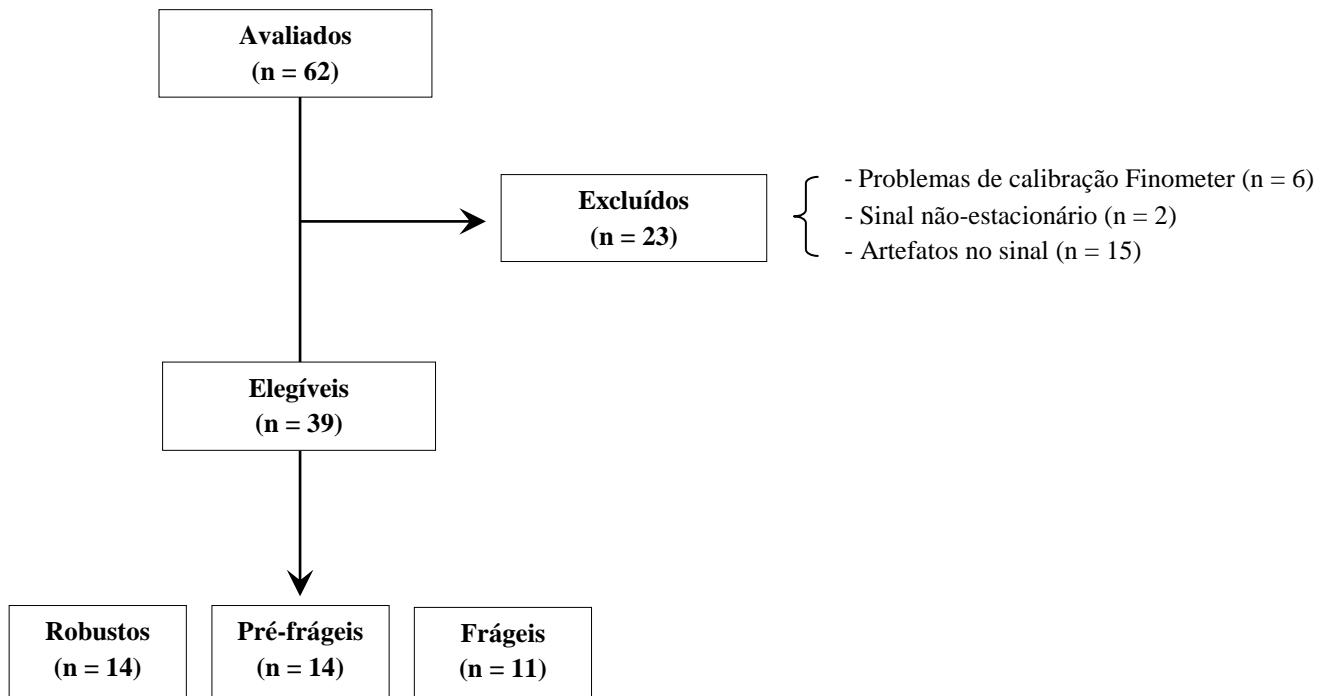


*Tukey*. O nível de significância estabelecido para os testes foi de 5%. O cálculo amostral foi realizado *a priori* baseado na variável de desfecho pelo software G\*Power (versão 3.1.3, Kiel, Alemanha). Ao considerar um poder de 80% e tamanho de efeito de 0,5, foi sugerido um tamanho amostral com 42 voluntários. A análise estatística foi realizada com software SigmaPlot (versão 11.0, Systat, Estados Unidos, 2011).

### 3.3. Resultados

A figura 2 ilustra os indivíduos avaliados e a perda amostral. No total foram avaliados 62 indivíduos sendo excluídos 23 indivíduos: a) 6 por problemas na calibração do Finometer; b) 2 por não-estacionariedade no sinal; c) 15 por presença de artefatos no sinal. Destes, a amostra final foi composta de 39 indivíduos, divididos em três grupos: robustos ( $n = 14$ ), pré-frágeis ( $n = 14$ ) e frágeis ( $n = 11$ ).

**Figura 5.** Fluxograma com o número de voluntários ( $n$ ) avaliados e perda amostral



**Fonte:** Elaborada pela autora

A tabela 1 apresenta as características antropométricas e clínicas dos voluntários. Os grupos não apresentaram diferença significativa nas variáveis gênero, idade, massa corpórea,

IMC, uso de medicamentos betabloqueadores e presença de comorbidades. A estatura e os anos de escolaridade no grupo frágil foram significativamente menores em relação aos demais grupos. Apesar de não significativo, o número de comorbidades apresentados pelo grupo frágil foi maior quando comparado aos demais.

**Tabela 1.** Características antropométricas e clínicas

	<b>Robustos (n = 14)</b>	<b>Pré-frágeis (n =14)</b>	<b>Frágeis (n = 11)</b>
Gênero (M)	9 (64,28%)	8 (57,14%)	9 (81,81%)
Idade (anos)	71,71 ± 4,85	77,42 ± 8,29	77,45 ± 7,89
Massa corpórea (kg)	72,66 ± 15,38	75,17 ± 18,87	68,83 ± 17,70
Estatura (cm)	160,40 ± 8,48*	163,60 ± 8,03*	151,50 ± 6,76
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,20 ± 5,03	27,85 ± 5,40	29,47 ± 6,75
Anos de escolaridade	9,57 ± 5,50*	7,71 ± 4,66*	2,68 ± 3,36
Uso de betabloqueadores	4 (28,57%)	4 (28,57%)	4 (40%)
Comorbidades (n)	1,57 (± 1,22)	1,64 (± 0,84)	2,09 (± 0,83)
HAS	9 (64,28%)	10 (71,42%)	8 (72,72%)
DM	4 (28,57%)	5 (35,71%)	5 (45,45%)
IAM	0 (0%)	1 (7,14%)	0 (0%)
OA	5 (35,71%)	5 (35,71%)	6 (54,54%)
Artrite	4 (28,57%)	2 (14,28%)	0 (0%)
Parkinson	0 (0%)	0 (0%)	1 (9,09%)
AVE	0 (0%)	0 (0%)	1 (9,09%)

Dados apresentados em média ± desvio padrão ou em número de indivíduos (n) com respectivo percentual (%) relacionado ao grupo. M = mulheres; IMC = índice de massa corpórea; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = diabetes mellitus; IAM = infarto agudo do miocárdio; OA = osteoartrose; AVE = acidente vascular encefálico. \*p < 0,05 em comparação ao grupo frágil.

### 3.3.2. Análise univariada

A tabela 2 apresenta os valores referentes aos índices relativos ao iRR (média, variância, BFun, AFabs e BF/AF) e à PAS (média, variância e BFabs). Em relação aos iRR, apenas o grupo pré-frágil apresentou redução significativa dos valores de média na posição

ortostática em comparação à supina. Os demais índices não apresentaram diferenças significativas entre os grupos e entre as posições. Em relação à PAS, nenhum dos índices apresentou diferença significativa entre grupos e posições.

### 3.3.3. Análise bivariada

Os valores referentes aos índices fase,  $\alpha$  e  $K^2$  estão apresentados na tabela 2. Os grupos pré-frágeis e frágeis apresentaram redução significativa ( $p < 0,05$ ) de  $K^2$  na posição ortostática quando comparada à posição supina. O grupo frágil, na posição ortostática, apresentou valores significativamente menores ( $p < 0,05$ ) de  $K^2$  em relação aos robustos. Os índices fase e  $\alpha$  não apresentaram diferenças significativas entre grupos e posições.

**Tabela 2.** Análises univariada e bivariada de intervalo RR e pressão arterial sistólica nos grupos robusto, pré-frágil e frágil

	<b>Robusto</b>		<b>Pré-frágil</b>		<b>Frágil</b>	
<b>Análise univariada</b>						
<b>iRR</b>	<b>Supino</b>	<b>Ortostático</b>	<b>Supino</b>	<b>Ortostático</b>	<b>Supino</b>	<b>Ortostático</b>
Média (ms)	943 ± 165	849 ± 175	931 ± 189	828 ± 228 <sup>#</sup>	920 ± 199	842 ± 158
Variância (ms <sup>2</sup> )	854 ± 749	1755 ± 3570	1060 ± 1582	679 ± 552	1709 ± 3227	1948 ± 5740
BFun (%)	53 ± 22	45 ± 23	45 ± 22	53 ± 26	43 ± 25	30 ± 20
AFabs (ms <sup>2</sup> )	158 ± 220	746 ± 1822	419 ± 948	144 ± 199	404 ± 880	721 ± 2227
BF/AF	1,9 ± 1,7	1,7 ± 2,1	1,3 ± 1,4	3,5 ± 4,8	1,6 ± 2,6	0,8 ± 0,9
<b>PAS</b>						
Média (mmHg)	131,6 ± 17,9	128,5 ± 21,5	140,6 ± 18,3	139,4 ± 29,4	138,3 ± 15,8	135,6 ± 21,3
Variância (mmHg <sup>2</sup> )	35,2 ± 30,5	61,7 ± 88,6	29,2 ± 17,2	72,5 ± 104,6	41,1 ± 39,6	38,1 ± 26,5
BFabs (mmHg <sup>2</sup> )	12,5 ± 15,1	17 ± 38,5	8,1 ± 13,4	16,4 ± 20,4	10,3 ± 19,5	7,4 ± 10,4
<b>Análise bivariada</b>						
Fase (rad)	- 1,75 ± 0,61	- 1,09 ± 1,12	- 0,93 ± 1,76	- 0,59 ± 1,59	- 1,54 ± 0,88	- 1,00 ± 0,95
α (ms/mmHg)	5,79 ± 3,86	4,53 ± 4,50	7,30 ± 6,13	5,13 ± 4,92	6,82 ± 4,96	3,81 ± 3,25
K <sup>2</sup>	0,63 ± 0,17	0,58 ± 0,18	0,68 ± 0,14	0,55 ± 0,17 <sup>#</sup>	0,55 ± 0,23	0,39 ± 0,17 <sup>#*</sup>
Valores expressos em média ± desvio padrão. BFun = baixa frequência em unidades normalizadas; AFabs = alta frequência em unidades absolutas; BF/AF = razão entre baixa e alta frequência; BFabs = baixa frequência em unidades absolutas; α = ganho (ms/mmHg); K <sup>2</sup> = coerência. <sup>#</sup> p < 0,05 em comparação à posição supina; <sup>*</sup> p < 0,05 em comparação ao grupo robusto na posição ortostática.						

### 3.4. Discussão

Os principais achados do presente estudo são: i) a análise univariada não foi capaz de diferenciar os indivíduos robustos daqueles que cursam o processo de fragilização; ii) os valores de  $K^2$  dos frágeis, na posição ortostática, foram menores quando comparados aos robustos, sugerindo um prejuízo na interação entre FC e PAS neste grupo; iii) os grupos pré-frágeis e frágeis apresentaram redução significativa de  $K^2$  na posição ortostática em relação à supina, indicando um maior desacoplamento entre PAS e FC em resposta a mudança postural.

Em relação aos dados antropométricos e clínicos, apenas estatura e anos de escolaridade apresentaram diferença significativa entre os grupos. Apesar da alta prevalência de HAS e diabetes nos três grupos, não foi observada diferença significativa entre eles. Esses achados corroboram com o estudo de Bastos-Barbosa e colaboradores (2012) que observou elevado índice destas comorbidades em seus três grupos (robustos, pré-frágeis e frágeis), entretanto sem diferença significativa entre eles. Por sua vez, Fried e colaboradores (2001) observaram índices mais elevados de comorbidades em indivíduos frágeis, sendo a HAS e a diabetes as comorbidades mais prevalentes neste grupo. É importante salientar que ambas as comorbidades podem ter influência tanto na VFC como na VPA. Indivíduos hipertensos desenvolvem uma cronificação da modulação simpática associada à alterações estruturais da vasculatura, enquanto os indivíduos diabéticos também apresentam alterações estruturais aliados à uma menor responsividade do SNA, desta forma estas comorbidades podem gerar um comprometimento das respostas hemodinâmicas às situações estressoras (PAGANI et al., 1988; PAGANI, LUCINI, 2001; KARAS et al., 2008). No entanto não houve diferença significativa entre os grupos em relação à presença destas comorbidades.

O presente estudo buscou verificar se a síndrome da Fragilidade apresentaria alterações mais proeminentes do que aquelas já presente no processo de senescência. Inerentes ao envelhecimento estão presentes alterações como aumento da rigidez arterial e da espessura das paredes dos vasos, redução da complacência vascular e declínio na habilidade dos barorreceptores arteriais na modulação da atividade cronotrópica cardíaca (GOLDBERGER, 1996; FERRARI; RADAELLI; CENTOLA, 2007). Em ação combinada, essas alterações funcionais e estruturais podem prejudicar os ajustes cardiovasculares da FC, da PAS e da

ativação dos barorreceptores, comprometendo as dinâmicas da FC e da PA, além da redução da SBR nos idosos (KAPLAN, 1991; MONAHAN, 2007).

A análise univariada da FC não evidenciou diferenças significativas entre os grupos e também na mudança postural, com exceção da média de iRR dos pré-frágeis que apresentou redução significativa após a mudança postural. Este resultado indica que o processo de envelhecimento se sobrepõe a presença da síndrome da fragilidade, uma vez que com a análise isolada da VFC não foi possível diferenciar os grupos. Ressalta-se que o processo de envelhecimento por si só já causa alterações no controle autonômico da FC, refletido através do declínio da modulação parassimpática em contraponto com o aumento da simpática (VEERMAN et al., 1994; DE MEERSMAN; STEIN, 2007). Por sua vez, a mudança postural funciona como uma ação de estresse ao organismo, sendo esperado como resposta um aumento da modulação simpática no controle autonômico cardíaco. Entretanto, com o envelhecimento há uma inadequação do funcionamento do SNA evidenciado pela ausência do aumento da modulação simpática esperada com a mudança postural (LIPSITZ, 1990; BARANTKE et al., 2008). Nossos achados refletem esta atenuação de resposta à mudança postural, uma vez que não houve aumento significativo da BFun relativo à VFC em nenhum dos grupos avaliados.

Nossos resultados discordam do estudo de Varadhan e colaboradores (2009) que avaliaram a VFC em idosos frágeis a partir de índices lineares por análise de componentes principais. Eles identificaram que a redução dos índices SDNN (desvio padrão de iRR normais), muito baixa frequência (MBF), BF, razão BF/AF e um índice derivado da análise de componente principal estavam associados à fragilidade, indicando maior comprometimento do SNA nesta população. No entanto, no estudo citado foram utilizados registros de VFC de longa duração (2 a 3 horas) e a amostra foi composta exclusivamente de idosos do gênero feminino, com incapacidade severa, o que pode explicar os resultados diferentes dos obtidos por nós.

Em relação à análise univariada da PAS, estudos relataram que associado ao processo de envelhecimento há um aumento da VPA, e menores valores de BF nos idosos em comparação à faixas etárias inferiores (VEERMAN et al., 1994; BARNETT et al., 1999). Ressalta-se que o presente estudo é o primeiro a avaliar a VPA em idosos frágeis e nenhuma diferença entre grupos e posturas foi observada. Mais uma vez este resultado indica que o processo do envelhecimento se sobrepõe à presença da fragilidade. Adicionalmente, em estudo

com indivíduos frágeis, Rockwood e colaboradores (2012) observaram que o aumento da prevalência da hipotensão postural estava associada à presença de fragilidade. Os achados destes autores podem estar relacionados ao comprometimento do barorreflexo que não necessariamente se reflete em alterações na VPA.

Até o presente momento, este é o primeiro estudo que abordou a análise bivariada para avaliação do barorreflexo em indivíduos frágeis. Na senescência, espera-se redução da SBR avaliada pelo ganho ( $\alpha$ ) (VEERMAN et al., 1994; LAITINEN et al., 1999; HALÁMEK et al., 2003; FAUVEL et al., 2007). Em um estudo prospectivo de 5 anos, Fauvel e colaboradores (2007) avaliaram o ganho em indivíduos entre 18 e 55 anos. Eles observaram que há uma redução deste índice com o aumento da idade, sendo essa redução de 3,6% anual, no entanto há uma estabilização após os 45 anos. Nosso estudo não apresentou reduções significativas do grupo frágil em relação aos demais, possivelmente por este índice já se encontrar reduzido na faixa etária dos grupos avaliados.

Embora alguns estudos adotem a avaliação da SBR na postura supina, a avaliação na postura ortostática parece ser mais adequada, visto que a ativação dos barorreceptores depende das oscilações de PA, desta forma o ortostatismo seria um estímulo para favorecer a ativação dos mesmos (PORTA et al., 2013). Em nosso estudo não foi observada redução do ganho na postura ortostática nos três grupos. Veerman e colaboradores (1994) e Laitinen e colaboradores (2004), por sua vez, relataram que indivíduos idosos apresentam uma resposta atenuada no ganho na mudança postural em relação a indivíduos mais jovens (VEERMAN et al., 1994; LAITINEN et al., 2004).

Halánek et al. (2003) relataram que a fase não se alterou com o aumento da idade. Este parâmetro parece também não sofrer modificações na presença da síndrome da Fragilidade, uma vez que não foram observadas diferenças significativas entre os grupos e nem em relação às diferentes posturas.

Por sua vez, a  $K^2$  diz respeito à interação entre a FC e PAS, a qual pode estar comprometida na síndrome da Fragilidade, uma vez que estudos sugerem que nesta síndrome há uma redução de complexidade dos sistemas fisiológicos (LIPSITZ, 2002), em consequência da redução de troca de informações entre o controle dos sistemas fisiológicos (LIPSITZ, 2008). Em nossos estudos observamos claramente o desacoplamento entre a FC e PAS decorrente da

síndrome da fragilidade, uma vez que na posição ortostática, os frágeis apresentaram valores significativamente menores de  $K^2$  em relação aos robustos. Além disso, os indivíduos frágeis e pré-frágeis apresentaram valores reduzidos de  $K^2$  na posição ortostática comparada à posição supina, refletindo uma resposta antagônica. Em indivíduos saudáveis é esperado um aumento da  $K^2$  durante a ortostatismo, devido ao maior estímulo gravitacional sobre o barorreflexo, para se ajustar à mudança postural (PORTA et al., 2013). Sendo assim, a síndrome da fragilidade é marcada não só por um desacoplamento entre PAS e FC na posição ortostática, mas também com uma resposta inadequada à mudança postural.

No presente estudo não foi avaliada a influência dos iRR sobre PAS (mecanismo de feedforward) que está relacionado com o mecanismo de Frank-Starling e o efeito Windkessel. Sendo assim, nos limitamos a explorar os efeitos causais de feedback de PAS sobre iRR.

### **3.5. Conclusão**

Em conformidade aos nossos achados, parece que a VFC e a VPA avaliadas isoladamente não se altera com a presença da fragilidade. Por sua vez, a análise bivariada permitiu detectar, de forma mais evidente, as alterações do acoplamento dos sistemas de controle da FC e da PAS. Esta análise mostrou-se mais eficaz na detecção da dissociação entre estes sistemas, observada nos indivíduos pré-frágeis e de forma mais expressiva, nos indivíduos frágeis. Este achado pode estar relacionado com a gênese da síndrome, ou seja, uma maior dificuldade de interação entre sistemas de regulação e de controle que resultam no comprometimento da homeostase. Desta forma, a  $K^2$  reduzida pode ser um marcador do processo de fragilização.

### **3.6. Financiamento**

Este estudo teve apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – Fapesp (processos nº 2013/17936-9 para Marcele Stephanie de Souza Buto e 2012/04146 para Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CPNq (processo nº 479769/2013-3 para Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi) e Cordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível



Superior – CAPES-PVE (processo nº 23028.007721/2013-4 para Aparecida Maria Catai, Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi, Alberto Porta).

## **4. DESDOBRAMENTOS FUTUROS**

#### **4. DESDOBRAMENTOS FUTUROS**

São necessários estudos futuros sobre a integridade do SNA e o barorreflexo que poderiam ter um papel importante no seguimento de indivíduos frágeis na prática clínica, uma vez que esta síndrome têm sido apontada como um possível fator de risco ou predição de desfechos cardiovasculares adversos (AFILALO et al., 2014). Também são necessários estudos que abordem o efeito do exercício físico na sensibilidade barorreflexa na população frágil.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AFILALO, J. et al. Role of Frailty in Patients With Cardiovascular Disease. **Am J Cardiol.**, v. 103, p. 1616–1621, 2009.
- AFILALO, J. et al. Frailty Assessment in the Cardiovascular Care of Older Adults. **J Am Coll Cardiol.**, v. 63, n. 8, 2014.
- AONO, T. et al. Power Spectral Analysis of Spontaneous Blood Pressure and Heart Rate Variability in Elderly Hypertensives. **Hypertens Res.**, v. 19, n. 1, p. 9-16, 1996.
- BARANTKE, M. et al. Effects of Gender and Aging on Differential Autonomic Responses to Orthostatic Maneuvers. **J. Cardiol. Electrophysiol.**, v.19, n. 12, p. 1296-1303, 2008.
- BARNETT, S.R. et al. Effects of Age and Gender on Autonomic Control of Blood Pressure Dynamics. **Hypertens.**, v. 33, p. 1195-1200, 1999.
- BASTOS-BARBOSA, R.G. et al. Association of Frailty Syndrome in the Elderly With Higher Blood Pressure and Other Cardiovascular Risk Factors. **Am. J. Hypertens.**, v. 25, n. 11, p. 1156-1161, 2012.
- BIGGER, J.T. et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. **Circulation**, v.85, p.164-171, 1992.
- CESARI, M. Frailty and aging. **J. Frailty Aging**, v.1, p. 3-5, 2012.
- 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, p.1698–1703, 2008.
- CLEGG, A et al. Frailty in elderly people. **Lancet**, v. 381, p. 752–762, 2013.
- DE MEERSMAN, R.E.; STEIN, P.K. Vagal modulation and aging. **Biol. Psychol.**, v.74, n. 2, p.165-173, 2007.
- DI RIENZO, M. et al. Baroreflex contribution to blood pressure and heart rate oscillations: time scales, time-variant characteristics and nonlinearities. **Phil. Trans. R. Soc. A.**, v. 367, n. 1892, p. 1301-1318, 2009.
- FARRELL, T.G. et al. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. **Br. Heart J.**, v. 67, p. 129-137, 1992.

FAUVEL et al. Aging Process on Spectrally Determined Spontaneous Baroreflex Sensitivity A 5-Year Prospective Study. **Hypertens.**, v. 50, p. 543-546, 2007.

FERRARI, A.U.; RADAELLI, A.; CENTOLA, M. Physiology of Aging -Invited Review: Aging and the cardiovascular system. **J. Appl. Physiol.**, 95: 2591–2597, 2003.

FRIED, L.P. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. **J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 56A, n. 3, p. M146-M156, 2001.

FRIED, L.P. et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. **J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 59, n. 3, p. 255-263, 2004.

FRIED, L.P. et al. From Bedside to Bench: Research Agenda for Frailty. **Sci. Aging Knowl. Environ.**, v. 31, p. 24, 2005.

FRIED, L.P.; XUE, Q.; CAPPOLA, A.R. 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. 64A, n.10, p.1049–1057, 2009.

GERRISTEN, J. et al. Baroreflex sensitivity in the elderly: influence of age, breathing and spectral methods. **Clin. Sci.**, v. 99, p. 371-81, 2000.

GILL, T.M. et al. Transitions Between Frailty States Among Community-Living Older Persons. **Arch Intern Med**, v.166, p. 418-423, 2006.

GOLDBERGER, A.L. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. **Lancet**, v. 347, p. 1312-14, 1996.

GRUENEWALD, T.L.; SEEMAN, T.E.; KARLAMANGLA, A.S.; SARKISIAN, C. Allostatic load and frailty in older adults. **JAGS**, v. 57, n. 9, p.1525–1531, 2009.

HALÁMEK, J. et al. Variability of Phase Shift Between Blood Pressure and Heart Rate Fluctuations A Marker of Short-Term Circulation Control. **Circulation**, v. 108, p. 292-97, 2003.

HUIKURI, H. V. et al. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 34, n. 7, p.1878–1883, 1999.

HUIKURI, H. V.; MÄKIKALLIO, T. H.; PERKIÖMÄKI, J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. **J. Electrocardiol.**, v. 36, p. 95-99, 2003. Suplemento 1

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade para o Período 2000/2060. Rio de Janeiro, 2013.

- KAPLAN, D. T. et al. Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. **Biophys. J.**, v. 59, n. 4, p. 945-949, 1991.
- KARAS, M. et al., 2008. Attenuation of Autonomic Nervous System Functions in Hypertensive Patients at Rest and During Orthostatic Stimulation. **J Clin Hypertens.**, v. 10, n. 2, p. 97-104, 2008.
- KAYE, D.M.; ESLER, M.D. Autonomic Control of the Aging Heart. **Neuromol. Med.**, v. 10, n. 3, p. 179-186, 2008.
- LANG, P.O.; MICHEL, J.P.; ZEKRY, D. Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. **Gerontology**, v. 55, n. 5, p. 539-549, 2009.
- LAITINEN, T. et al. Sympathovagal balance is major determinant of short-term blood pressure variability in healthy subjects. **Am. Physiol. Soc.**, v.276, p.H1245-H1252, 1999.
- LAITINEN, T. et al. Age dependency of cardiovascular autonomic responses to head-up tilt in healthy subjects. **J. Appl. Physiol.**, v.96, p. 2333–2340, 2004.
- LAKATTA, E.G.; LEVY, D. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises Part II: The Aging Heart in Health: Links to Heart Disease. **Circulation**, v. 107, p. 346-354, 2003.
- LA ROVERE et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. **Lancet**, v. 351, p. 478–484, 1998.
- LA ROVERE, M.T.; PINNA, G.D.; RACZAK, G. Baroreflex Sensitivity: Measurement and Clinical Implications. **Ann. Noninvas. Electrocardiol.**, v. 13, n. 2, p. 191-207, 2008.
- LIPSITZ, L.A. et al. Spectral Characteristics of Heart Rate Variability Before and During Postural Tilt Relations to Aging and Risk of Syncope. **Circulation**, v. 81, p. 1803-1810, 1990.
- LIPSITZ, L.A. Age related changes in the “complexity” of cardiovascular dynamics: A potential marker of vulnerability to disease. **Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science**, v. 5, p. 102-109, 1995.
- LIPSITZ, L.A. Dynamics of Stability: The Physiologic Basis of Functional Health and Frailty. **J. Gerontol.**, v. 57, n. 3, p. B115-B125, 2002.
- LIPSITZ, L. A. Physiological complexity, aging, and the path to frailty. **Sci Aging Knowl Environ**, v.16, p. 16, 2004.
- LIPSITZ, L.A. Dynamic models for the study of frailty. **Mech. Ageing Dev.**, v. 129, p. 675-676, 2008.

LUSTOSA, L. et al. Tradução e adaptação transcultural do Minnesota Leisure Time Activities Questionnaire em idosos. **Geriatrics & Gerontol.**, v.5, n.2, p.57-65, 2011.

MÄKIKALLIO, T. M. et al. Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics. **Card. Electrophysiol. Rev.**, v. 6, n. 3, p. 250-255, 2002.

MALLIANI, A. et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**, v.84, p. 482-492, 1991.

MALLIANI, A.; MONTANO, N. Emerging excitatory role of cardiovascular sympathetic afferents in pathophysiological conditions. **Hypertens.**, v. 39, n. 1, p. 63-68, 2002.

MCDERMOTT, M.M. et al. Baseline functional performance predicts the rate of mobility loss in persons with peripheral arterial disease. **J Am Coll Cardiol**, v. 50, p. 974-982, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Textos Básicos de Saúde. Série B. Estudo Longitudinal de Saúde do adulto. Brasília: 2007.

MONAHAN, K.D. Effect of aging on baroreflex function in humans. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 293, n. 1, p. R3-R12, 2007.

MORLEY, J.E. et al. Frailty. **Med. Clin. North. Am.**, v. 90, p. 837-847, 2006.

NEWMAN, A.B. et al. Association of longdistance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. **JAMA**, v. 295, p. 2018-2026, 2006.

NOLLO, G. et al. Causal linear parametric model for baroreflex gain assessment in patients with recent myocardial infarction. **Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.**, v. 280, p. H1830-H1839, 2001.

NOLLO, G. et al. Exploring directionality in spontaneous heart period and systolic pressure variability interactions in humans: implications in the evaluation of baroreflex gain. **Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.**, v. 288, n. 4, p. H1777-H1785, 2005.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. “Ageing well” must be a global priority. 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/lancet-ageing-series/en/>>. Acesso em: 22 dez. 2014.

PAGANI, M. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in men and conscious dog. **Circ. Res.**, v.59, p.178-193, 1986.

PAGANI, M. et al. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. **J Auton Nervous System**, v. 23, p. 143-153, 1988.

- PAGANI, M. et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. **Circulation**, v.95, p. 1441-1448, 1997.
- PAGANI, M.; LUCINI, D. Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability. **Auton Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 90, p. 76-82, 2001.
- PARATI, G. et al. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intraarterial blood pressure monitoring in humans. **Hypertension**, v. 12, n. 2, p. 214-222, 1988.
- PIKKUJÄMSÄ, S. M. et al. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence: comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. **Circulation**, v. 100, n. 4, p. 393-399, 1999.
- PORTA, A. et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. v.293, p.H702-H708, 2007.
- PORTA, A. et al. Multimodal signal processing for the analysis of cardiovascular variability. **Phil Trans R Soc A.**, v. 367, p. 391-409, 2009.
- PORTA, A. et al. Information domain analysis of the spontaneous baroreflex during pharmacological challenges. **Auton. Neurosci.**, v. 178, n. 1-2, p. 67-75, 2013.
- PUMPRLA, J. et al. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. **Int. J. Cardiol.**, v. 84, p.1-14, 2002.
- ROCKWOOD, K.; SONG, X.; MITNITSKI, A. Changes in relative fitness and frailty across the adult lifespan: Evidence from the Canadian National Population Health Survey. **Can. Med. Assoc. J.**, v. 183, n. 8, p. 487-94, 2011.
- ROCKWOOD, M.R.H.; HOWLETT, S.E.; ROCKWOOD, K. Orthostatic hypotension (OH) and mortality in relation to age, blood pressure and frailty. **Arch. Gerontol. Geriatr.**, v. 54, n. 3, p. e255-e260, 2012.
- ROMERO-ORTUNO et al., Orthostatic haemodynamics may be impaired in frailty. **Age Ageing**, v. 40, p. 576-583, 2011.
- SCHWARTZ, S.M. et al. A Systematic Approach to Multifactorial Cardiovascular Disease Causal Analysis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v.32, p. 2821-2835, 2012.
- SCHMIDT, M.I. et al. Saúde no Brasil - Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. **The Lancet**, n. 4, p. 61-74, 2011.



SIGMA PLOT. Version 11.0. USA: Systat, 2011.

SINGH, D. et al. Spectral evaluation of aging effects on blood pressure and heart rate variations in healthy subjects. **J. Med. Eng. Technol.**, v. 30, n. 3, p.145-150, 2006.

SINGH, S. et al. Frailty across the spectrum of ankle-brachial index. **Angiology**, v.63, p. 229-236, 2012.

SUCHY-DICEY et al. Blood Pressure Variability and the Risk of All-Cause Mortality, Incident Myocardial Infarction, and Incident Stroke in the Cardiovascular Health Study. **Am J Hypertension**, v. 26, n. 10, p. 1210-1217, 2013.

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, p. 1043-1065, 1996.

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

VEERMAN, D.P. et al. Effects of Aging on Blood Pressure Variability in Resting Conditions. **Hypertens.**, v. 24, n. 1, p. 120-130.

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, p. 991–1001, 2006.

WOODS, N.F. et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. **J Am Geriatr Soc**, v. 53, p. 1321-1330, 2005.

YAZDANYAR, A.; NEWMAN, A.B. The Burden of Cardiovascular Disease in the Elderly: Morbidity, Mortality, and Costs. **Clin Geriatr Med.**, v. 25, n. 4, p. 1-22, 2009.

**APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA

---

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

NOME: \_\_\_\_\_

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: \_\_\_\_\_ SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ nº: \_\_\_\_\_

APTO: \_\_\_\_\_ BAIRRO: \_\_\_\_\_

CIDADE: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ TELEFONE: ( ) \_\_\_\_\_

**DADOS SOBRE A PESQUISA**

O (A) sr(a) está sendo convidado(a) para participar da pesquisa “*Análise da complexidade das oscilações cardiovasculares na síndrome da Fragilidade*”.

O (A) sr(a) foi selecionado(a) por apresentar idade acima de 60 anos e sua participação não é obrigatória. O (A) sr (a) não irá apresentar nenhum gasto com a pesquisa sendo ressarcido com o valor do transporte para o local do desenvolvimento do projeto.

O objetivo deste estudo é avaliar a interação entre a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial (PA) e verificar a relação entre elas com a Síndrome da Fragilidade.

Sua participação nessa pesquisa se divide em duas etapas. A primeira etapa consiste em responder a um questionário estruturado e avaliação física (velocidade de caminhada, força de preensão da mão) que será realizado por um fisioterapeuta. A segunda etapa consiste da realização de um eletrocardiograma (ECG – exame para análise da atividade elétrica do seu coração). O objetivo destas avaliações é verificar como está o funcionamento do seu coração, sua força, capacidade física e saber se o senhor se encontra em risco de fragilização. Após essas avaliações, será feito o registro de sua FC batimento a batimento. Para isso, será necessário que o senhor fique em repouso na posição supina (deitado (a) de barriga para cima) por 10 minutos e, após isso, o registro será realizado por 15 minutos na posição supina (deitada) e 15 minutos na posição ortostática (em pé).

Durante a primeira etapa, o (a) senhor (a) pode se sentir constrangido em responder questões relacionadas à nível educacional ou renda familiar. Dessa forma, o (a) senhor(a) pode negar-se a responder qualquer questão. Durante a segunda etapa, o(a) senhor(a) poderá sentir um pouco de tontura, vista embaçada ao se levantar. No entanto, o profissional responsável pela pesquisa estará atento a este risco, tomando as devidas precauções para que eventuais quedas não aconteçam. Este risco será minimizado, pois será realizada a monitorização contínua dos valores de PA e FC e identificado precocemente qualquer sinal de hipotensão postural (queda da pressão arterial com a mudança de posição). Ainda o avaliador estará próximo ao voluntário caso haja algum acidente, para evitar a queda. Caso ocorram quedas que acarretem a incapacidade de locomoção ou qualquer outro episódio que ofereça risco a saúde do voluntário, e que seja decorrente da sua participação na pesquisa, o profissional responsável pela mesma se compromete a comunicar o serviço para locomoção do voluntário para o serviço de atendimento apropriado.

O (A) senhor(a) realizará procedimentos de familiarização com os testes, pessoal técnico, equipamentos e materiais utilizados a fim de evitar qualquer ansiedade ou receio.

O questionário e o teste cardiovascular serão aplicados em um só dia e terão, ao total, duração de aproximadamente 1 hora. Ambos serão aplicados por um profissional qualificado.

Para a realização da avaliação cardiovascular, o (a) senhor(a) será orientado(a) previamente ao experimento para na véspera e no dia do teste: não realizar esforços extenuantes, não ingerir bebidas alcoólicas e estimulantes (chá, café, chocolate), alimentar-se bem e ter um

bom período de sono (tempo e qualidade), fazer uma refeição leve até 2 horas antes do teste e vestir roupas e calçados (tênis) confortáveis.

Em relação aos benefícios do referido projeto, após ser avaliado(a), será possível identificar se o(a) senhor(a) se encontra em processo de fragilização, com riscos mínimos à sua saúde, e avaliar como está o controle do sistema nervoso sobre o seu coração.

A qualquer momento o(a) senhor(a) pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

As informações obtidas por meio dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, assegurando o anonimato e a sua privacidade.

O (A) senhor(a) não receberá qualquer forma de remuneração ou ressarcimento por sua participação na pesquisa.

O (A) senhor(a) terá uma cópia deste Termo, no qual consta o telefone e o endereço dos pesquisadores, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

---

Profa. Dra. Anielle C. M. Takahashi

Departamento de Fisioterapia

Telefone: (16) 3306-6701/e-mail: [anielle@ufscar.br](mailto:anielle@ufscar.br)

---

Ft Marcelle Stephanie de Souza Buto

Departamento de Fisioterapia

e-mail: [marcele.buto@gmail.com](mailto:marcele.buto@gmail.com)

**Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.**

**O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar que funciona na Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, localizada na Rodovia Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676 - CEP 13.565-905 - São Carlos - SP – Brasil. Fone (16) 3351-8028. Endereço eletrônico: [cephumanos@ufscar.br](mailto:cephumanos@ufscar.br)**

**Local:** \_\_\_\_\_

**Data:** \_\_\_\_\_

---

Sujeito da pesquisa \*

## ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA E SAÚDE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SÃO CARLOS/UFSCAR



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Análise da complexidade das oscilações cardiovasculares na síndrome da Fragilidade

**Pesquisador:** Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 23472013.2.0000.5504

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de São Carlos/UFSCAR

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 512.637

**Data da Relatoria:** 11/02/2014

#### Apresentação do Projeto:

As funções fisiológicas normais requerem a integração de redes complexas de sistemas de controle que possuem uma organização integrada, caracterizada pela interação de subsistemas que interagem entre si de forma não linear. O processo de envelhecimento está associado à diminuição da habilidade destes subsistemas interagirem, reduzindo a complexidade. A síndrome da fragilidade por sua vez, apresenta alta prevalência com o

aumento da idade e está associada com maior risco de desfechos adversos. Esta síndrome é descrita como um estado clínico de vulnerabilidade ao estresse, resultado do declínio da resiliência e de reservas fisiológicas associadas ao envelhecimento. O objetivo principal do presente estudo é relacionar a questão da complexidade das dinâmicas de oscilações do sistema cardiovascular com a fragilidade. Para isto serão coletados o ECG e a PA de pulso por 10 minutos na postura supina, logo após será realizada a mudança postural ativa de supino para ortostatismo, com o voluntário permanecendo 10 minutos nesta posição. Serão utilizadas metodologias não lineares (análise simbólica, entropia de Shannon, entropia condicional) para análise separada da FC e da PAS. Com relação à análise integrada de PAS e FC, serão avaliados o barorreflexo e a causalidade entre os sinais (entropia condicional cruzada). Como resultado espera-se que o estudo da complexidade na síndrome da fragilidade possa ampliar o

**Endereço:** WASHINGTON LUIZ KM 235

**Bairro:** JARDIM GUANABARA

**CEP:** 13.565-905

**UF:** SP

**Município:** SAO CARLOS

**Telefone:** (16)3351-9683

**E-mail:** cephumanos@ufscar.br

Continuação do Parecer: 512.637

entendimento da relação complexidade e fragilidade neste sistema biológico, de modo a contribuir futuramente em novos tipos de intervenções visando a reversão ou estabilização do processo de fragilização através da mudança da complexidade.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

O objetivo principal deste estudo é relacionar a questão da complexidade do sistema cardiovascular com a fragilidade.

Objetivo Secundário:

Os objetivos secundários enumeram-se: 1) avaliar a capacidade de algoritmos não lineares de análise da complexidade aplicados às séries de intervalos RR e PAS separadamente na diferenciação de indivíduos frágeis, não frágeis e em risco de fragilização; 2) avaliar a complexidade das interações PAS e intervalos RR na síndrome da fragilidade; 3) avaliar a resposta das variáveis analisadas em resposta a um estímulo no sistema (mudança postural).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Adequado.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de pesquisa relevante para a área em questão.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequado.

**Recomendações:**

O pesquisador atendeu a todas as pendências dos pareceres anteriores.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SÃO CARLOS/UFSCAR



Continuação do Parecer: 512.637

SAO CARLOS, 21 de Janeiro de 2014

---

Assinador por:  
**Maria Isabel Ruiz Beretta**  
(Coordenador)

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: [cephumanos@ufscar.br](mailto:cephumanos@ufscar.br)