

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

**ANA CLAUDIA SILVA FARCHE**

**TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS E SÍNDROME DA  
FRAGILIDADE: REPERCUSSÕES NA MODULAÇÃO  
AUTONÔMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA**

**SÃO CARLOS**

**2016**

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

ANA CLAUDIA SILVA FARCHE

**TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS E SÍNDROME DA**  
**FRAGILIDADE: REPERCUSSÕES NA MODULAÇÃO**  
**AUTONÔMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA**

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 2014/24163-9)

SÃO CARLOS

2016

Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da Biblioteca Comunitária UFSCar  
Processamento Técnico  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F221t Farche, Ana Claudia Silva  
Teste de caminhada de seis minutos e síndrome da fragilidade : repercussões na modulação autonômica da frequência cardíaca / Ana Claudia Silva Farche. -- São Carlos : UFSCar, 2016.  
56 p.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2016.

1. Fragilidade. 2. Teste de caminhada de seis minutos. 3. Variabilidade da frequência cardíaca. 4. Exercício. 5. Recuperação. I. Título.



## 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 Ana Claudia Silva Farche, realizada em 26/02/2016:

---

Profa. Dra. Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi  
UFSCar

---

Prof. Dr. Eduardo Ferrioli  
USP

---

Profa. Dra. Luciana Di Thommazo Luporini  
UFSCar

*Dedico este trabalho à minha mãe Lucimara,  
que nunca mediu esforços para que esta  
conquista fosse possível; ao meu irmão João  
Pedro por todo o apoio; e ao meu noivo  
Vicente por me incentivar desde o início.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por iluminar meus passos e me fortalecer diante dos obstáculos desta caminhada.

À minha mãe Lucimara, por ser meu porto seguro e sempre me guiar pelo melhor caminho. Obrigada por acreditar nas minhas escolhas, se sacrificar pelos meus sonhos e sempre me lembrar de que tudo vai dar certo. Essa vitória também é sua! Você é meu maior exemplo de amor e dedicação!

Ao meu irmão João Pedro, por todo o carinho e amizade compartilhados ao longo de nossas jornadas, e por cuidar tão bem de mim.

Ao meu amor e amigo Vicente, por me fazer tão feliz. Obrigada pela paciência, atenção, companheirismo, incentivo e por me tornar uma pessoa melhor a cada dia. Eu amo você!

À professora e orientadora Anielle, fundamental nessa etapa da minha vida. Obrigada pela oportunidade de poder trabalhar com você, por todos os ensinamentos, dedicação, confiança e paciência. Eu aprendi muito nesses dois anos!

À minha tia-madrinha Beninha, que contribuiu muito para que essa conquista fosse possível. Obrigada por ser tão amiga e se parecer tanto comigo.

À minha “super família”, que sempre fez o possível para que a distância parecesse cada vez menor. Vovó Dita, tia Liza, tia Sandrinha, madrinha, mãe, tia Beninha, Tar, Ivan, Gabi, Tati, João, Laura, Rafa, Alpis, Fábio, Zé, William, Isa e Larissa, nós somos a família mais unida que eu já conheci! Obrigada por sempre me esperarem em Passos com muitos sorrisos e pães de queijo. Eu amo vocês!

À minha “segunda família”, que me acolheu com muito amor. Neuza, Joaquim, Sarah, Carlos e Alice, obrigada por todos os momentos compartilhados, vocês são muito especiais!

Ao meu avô Reinaldo (in memoriam) e à minha avó Luzia por jamais terem deixado de acompanhar meus passos.

À Soraia, por ser a primeira incentivadora desta caminhada, por ter tanta paciência e compartilhar seus conhecimentos comigo, e por fazer parte da minha vida pessoal e profissional. Obrigada por sempre acreditar no meu potencial.

Aos meus colegas de laboratório, Má, Vê, Paulo, Jú, Elie, Fernando, Léo, Thais, Raquel e Larissa, por todo conhecimento, companheirismo, respeito e boa convivência.

Às amigas que conheci em São Carlos e que passaram a ser amigas para a vida toda: Carol, Mari, Jé, Angélica, Ana, Req e Fefe. Obrigada por todos os conselhos, pelo apoio nos momentos difíceis, pela ajuda incondicional, pelos almoços e por tudo que passamos juntas. Sem vocês seria bem mais difícil ficar longe de casa!

Aos amigos de Itaú e Passos que fazem tanta falta no meu dia-a-dia: Angélica, Rogério, Rayene, Luana, Kennia, Chagas, Rock, Marolo, Átila, Maiko e Paula.

À minha amada turma “Fisio 010”. A Federal não é a mesma sem vocês! Obrigada por todos os momentos que passamos juntos.

À querida amiga Livia Luporini, que sempre me ouviu, aconselhou e incentivou. Obrigada pela confiança!

Aos professores Aparecida Maria Catai e Alberto Porta pelas contribuições no desenvolvimento desta pesquisa.

Ao meu aluno co-orientando de IC, Airton, com o qual aprendi muito.

Ao Dr. Adriano M. Del Vale pelos exames laboratoriais.

Ao Alexandre C. Santos pelo empréstimo da centrífuga e à Camila Pantoni por toda atenção, paciência e ajuda para que as análises sanguíneas pudessem ser realizadas.

A todos os professores e funcionários do departamento, em especial à Iolanda pelo o cafézinho diário e por distribuir muitos sorrisos a cada manhã.

Aos meus queridos voluntários, pela disponibilidade. Sem vocês este estudo não seria possível!

Aos órgãos de fomento CAPES e FAPESP (Processo: 2014/24163-9) pelo suporte financeiro.

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Muito obrigada!

*“O sucesso nasce do querer, da determinação e da persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis”.*

*(José de Alencar)*

## RESUMO

O exercício físico é considerado peça fundamental no tratamento da síndrome da fragilidade. No entanto, até o momento a avaliação autonômica da FC após a realização de exercício não foi explorada. Este tipo de análise seria importante uma vez que alterações no período de recuperação estão relacionadas a eventos cardiovasculares e morte súbita. Ainda, esta síndrome já foi associada a prejuízos no controle autonômico da frequência cardíaca (FC). Deste modo, o objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho no teste de caminhada de seis minutos (TC6) e a modulação autonômica da FC no repouso e no período de recuperação em idosos frágeis (F), pré-frágeis (PF) e robustos (R). Os intervalos RR de 49 idosos foram coletados por um cardiofrequencímetro (Polar® S810i) no repouso, durante o TC6 e no período de recuperação. A VFC foi analisada por meio da análise linear (componentes espectrais) e não-linear (análise simbólica e índice de complexidade normalizado). Os idosos frágeis apresentaram menor distância percorrida (m) em relação aos demais grupos (F= 197,8 ± 132; PF= 441,2 ± 132; R= 568,3 ± 176,2). Em relação ao repouso inicial na postura supina, não foram observadas alterações nos índices da VFC em nenhum dos grupos. Na comparação pré TC6 e período de recuperação somente o grupo robusto apresentou mudanças na modulação autonômica da FC. Este resultado foi evidenciado apenas nos índices da análise simbólica (0V%pré= 25,7 ± 15,5; 0V%pós= 32,5 ± 15,8; 2VS%pré= 7,9 ± 4,16; 2VS%pós= 5,33 ± 3,67). Os pré-frágeis, apesar de caminhar distância similar aos robustos, não apresentam modificações da modulação autonômica após o exercício. Este resultado indica que um déficit de regulação do SNA já estaria presente no início do processo de fragilização.

**Palavras-chave:** Fragilidade; teste de caminhada de seis minutos; variabilidade da frequência cardíaca; exercício; recuperação.

## ABSTRACT

Physical exercise is considered as a key in frailty syndrome treatment. However, until this moment, HR autonomic evaluation after exercise was not explored. This type of analysis would be important, once the presence of autonomic imbalance after performing exercise is related with cardiovascular events and sudden death. Moreover, this syndrome has been associated with deficits in the autonomic control of heart rate (HR). In this context, the aims of this study were to evaluate the performance in the 6-minute walk test (6MWT) and the heart rate autonomic modulation at rest and in recovery period in frail, pre-frail and non-frail elderly. The RR intervals of 49 elderlies were collected by a heart rate monitor (S810i Polar ®) at rest, during the 6MWT and in recovery period. Heart rate variability analysis was performed by linear analysis (spectral components) and non-linear analysis (symbolic and normalized complexity indexes). Frail group showed shorter distance walked than other groups (F=  $197,8 \pm 132$ ; PF=  $441,2 \pm 132$ ; R=  $568,3 \pm 176,2$ ). No significant differences between groups were observed in supine rest. Changes in autonomic modulation were observed only in non-frail group in recovery period and demonstrated by symbolic analysis (0V%pre=  $25,7 \pm 15,5$ ; 0V%post=  $32,5 \pm 15,8$ ; 2LV%pre=  $7,9 \pm 4,16$ ; 2LV%post=  $5,33 \pm 3,67$ ). Despite distance walked similar to non-frail, pre-frail group presented no changes in autonomic modulation after exercise. This results indicates that regulation deficit in autonomic nervous system is already present in the beginning of the frailty process.

Keywords: Frailty; six-minute walk test; heart rate variability; exercise; recovery.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Fluxograma representando a divisão das etapas do estudo.....	27
<b>Figura 2.</b> Ilustração do teste de caminhada de seis minutos.....	30
<b>Figura 3.</b> Ilustração sintética do método de quantização uniforme .....	32
<b>Figura 4.</b> Agrupamento dos símbolos nas famílias 0V, 1V, 2VS, 2VD.....	32
<b>Figura 5.</b> Fluxograma com o número de voluntários avaliados (n) e perda amostral .....	34

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características antropométricas e clínicas .....	35
<b>Tabela 2.</b> Análises linear e não linear no repouso supino para os grupos: robusto, pré-frágil e frágil .....	36
<b>Tabela 3.</b> Desempenho no teste de caminhada de seis minutos .....	37
<b>Tabela 4.</b> Análises linear e não-linear na recuperação para os grupos: robusto, pré-frágil e frágil.....	38

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

0V	Nenhuma variação
1V	Uma variação
2VS	Duas variações similares
2VD	Duas variações diferentes
0V%	Porcentagem de ocorrência da família 0V
1V%	Porcentagem de ocorrência da família 1V
2VS%	Porcentagem de ocorrência da família 2VS
2VD%	Porcentagem de ocorrência da família 2VD
AF	Alta frequência
AFabs	Alta frequência em unidades absolutas
ATS	American Thoracic Society
BF	Baixa frequência
BFun	Baixa frequência em unidades normalizadas
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
DM	Diabetes Mellitus
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICN	Índice de complexidade normalizado
IMC	Índice de massa corpórea
iRR	Intervalo R-R
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR-US	Proteína C-reativa ultrasensível
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SUS	Sistema Único de Saúde
TC6	Teste de caminhada de seis minutos
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca

## SUMÁRIO

<b>1. CONTEXTUALIZAÇÃO</b> .....	15
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	18
<b>3. ESTUDO</b> .....	23
<b>3.1. Introdução</b> .....	24
<b>3.2. Métodos</b> .....	25
3.2.1. Sujeitos .....	25
3.2.2. Aspectos éticos.....	26
3.2.3. Desenho do estudo .....	26
3.2.4. Anamnese e rastreio da fragilidade.....	27
3.2.5. Exames laboratoriais.....	28
3.2.6. Procedimentos.....	28
3.2.7. Teste de caminhada de seis minutos .....	29
3.2.8. Aquisição dos sinais.....	30
3.2.9. Análise dos resultados.....	30
3.2.10. Análise linear da VFC.....	31
3.2.11. Análise não-linear da VFC.....	31
3.2.11.1. Análise simbólica.....	31
3.2.11.2. Entropia condicional .....	33
3.2.12. Análise estatística.....	33
<b>3.3. Resultados</b> .....	34
<b>3.4. Discussão</b> .....	39
<b>3.5. Limitações do estudo</b> .....	42
<b>3.6. Conclusão</b> .....	42
<b>3.7. Financiamento</b> .....	42
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	43
<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	52
<b>ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA E SAÚDE</b> .....	56

## **1. CONTEXTUALIZAÇÃO**

## 1. CONTEXTUALIZAÇÃO

De acordo com os últimos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população brasileira com mais de 60 anos de idade corresponde a 13% da população total, e as projeções indicam que esse valor irá dobrar em 2060 (IBGE, 2013). Essa transição demográfica associada ao acelerado envelhecimento populacional é uma realidade em âmbito mundial, uma vez que a população mundial idosa totaliza cerca de 841 milhões de pessoas, e estima-se que em 2050 esse número atinja 2 bilhões (OMS, 2014). O aumento do número de idosos poderá acarretar em profundas implicações de planejamento e custos para o governo. No Brasil, as internações de idosos no Sistema Único de Saúde (SUS) são responsáveis por gastos de cerca de 1,2 bilhão de reais ao ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007). Nesse sentido, uma das condições amplamente relacionada a hospitalizações de indivíduos idosos é a síndrome da fragilidade (FRIED et. al., 2001; FRIED et. al., 2005; CLEGG et al., 2013).

A síndrome da fragilidade é uma síndrome geriátrica distinta, com alta prevalência com o aumento da idade e está associada a um substancial custo sócio econômico e a altas taxas de mortalidade (FRIED et al., 2001; FRIED et al., 2004). Ainda, por ser considerada para alguns pesquisadores como um estado de pré-incapacidade, apresenta um alto risco de desfechos adversos, principalmente relacionados à queda da funcionalidade, hospitalização e dependência (MORLEY et al., 2006; CESARI, 2012). Devido a maior predisposição de idosos frágeis a estes desfechos, em 2006 uma conferência de pesquisadores ligados à geriatria elaborou uma agenda de investigação sobre a fragilidade e ressaltou a urgência no desenvolvimento de estudos e técnicas analíticas inovadoras para a compreensão das dinâmicas fisiológicas e das importantes interações subjacentes à fragilidade (WALSTON et al., 2006).

Nesse contexto, alguns estudos relataram que a síndrome da fragilidade está associada a uma redução de complexidade dos sistemas fisiológicos (LIPSITZ, 2002; CHAVES et al., 2008), e constataram um comprometimento do controle autonômico da frequência cardíaca (FC) em idosos frágeis em análise de longa duração (VARADHAN et al., 2009). Entretanto, ao se tratar de análises de curta duração, recentes dissertações de

mestrado desenvolvidas em nosso laboratório em parceria com a Università degli Studi di Milano mostraram que a mudança postural ativa não foi capaz de detectar redução dos índices de complexidade associadas ao processo de fragilidade (BONJORNI, 2014), e que não foi possível observar alterações em termos de modulação autonômica para a população frágil na análise linear da variabilidade da frequência cardíaca após a mudança postural (VFC) (BUTO, 2015).

Diante da importância de estudos com a síndrome da fragilidade, e visto que a mudança postural não gerou estímulo suficiente para produzir alterações nos índices de complexidade e na modulação autonômica da FC, foi desenvolvida a hipótese de que a redução das interações dinâmicas entre os sistemas fisiológicos, e o desbalanço da modulação autonômica poderiam ser melhor avaliados após a realização de um exercício físico padronizado, como por exemplo, no teste de caminhada de seis minutos (TC6). Ressalta-se que o exercício é considerado por alguns pesquisadores como peça fundamental para o tratamento desta síndrome (CHOU et al., 2012; BINDER et al., 2002), e que déficits na regulação autonômica no período de recuperação estão associados à eventos cardiovasculares e morte súbita (WILLICH et al., 1993; ALBERT et al., 2000; MORSHEDI-MEIBODI et al., 2002).

A seguir apresenta-se uma breve revisão da literatura sobre o tema abordado, com posterior apresentação do estudo “*Six-minute walk test and frailty syndrome: effects on autonomic modulation of heart rate*”, o qual foi submetido para o periódico *Journal of Aging and Physical Activity* (JAPA).

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

A Síndrome da Fragilidade é atualmente descrita por pesquisadores como um estado clínico de vulnerabilidade ao estresse, resultado do declínio da resiliência de reservas fisiológicas associadas ao envelhecimento, com progressiva diminuição na capacidade de manutenção da homeostase (FRIED et. al., 2001) e apresenta alta prevalência com o aumento da idade (FRIED et. al., 2001; CLEGG et. al., 2013; VELLAS, CESTAC, MORLEY, 2012; ROCKWOOD, SONG, MITNITSKI, 2011).

Dentre as características dessa síndrome, destaca-se a maior predisposição dos idosos frágeis a comprometimentos clínicos adversos, como piora do quadro de doenças já instaladas, aumento do risco de quedas, dependência, institucionalização, hospitalização e até mesmo o óbito (FRIED et. al., 2001; FRIED et. al., 2005; BORTZ W.M., 2002). Fried e colaboradores (2001) observaram em seu estudo que, na população frágil, esses desfechos adversos são mais frequentes quando comparados a idosos pré-frágeis e robustos, uma vez que, em um segmento de 7 anos, a taxa de mortalidade para os frágeis foi de 43% enquanto em pré-frágeis e robustos foi de 23 e 12 %, respectivamente.

A fragilidade foi proposta inicialmente por Fried e colaboradores (2001), como uma síndrome multifatorial baseada em um tripé de alterações: sarcopenia, disfunção imunológica e desregulação neuroendócrina (FRIED et al., 2001; FRIED et al., 2004). Desse modo, os autores caracterizaram o estado de fragilidade como um modelo espiral de declínio energético, no qual alterações moleculares (disfunção mitocondrial, aumento de radicais livres, aumento de citocinas catabólicas, diminuição de telômeros e apoptose) resultam em disfunções fisiológicas (processos inflamatórios, desregulação hormonal, desregulação dos eixos central e adrenal) e, conseqüentemente tem representações clínicas, incluindo a perda de massa e força muscular, perda de peso, redução na velocidade da marcha e baixa tolerância ao exercício (FRIED et al., 2001; FRIED et al., 2005).

O processo de fragilização ocorre em sinergia com as alterações próprias da senescência. No sistema cardiovascular, por exemplo, com o avanço da idade, há alterações do padrão de enchimento diastólico, dilatação da luz da artéria, aumento da rigidez arterial, diminuição da complacência, disfunção endotelial, aumento e alterações do colágeno no

ventrículo esquerdo, bem como aumento da prevalência de arritmias supraventriculares e ventriculares (LAKATTA e LEVY, 2003b; LAKATTA, 2008) e déficits na regulação do sistema nervoso autônomo (SNA) (KAPLAN et al, 1991; LIPSITZ e GOLDBERGER, 1992; PIKKUJÄMSÄ et al, 1999; VARADHAN, et al 2009).

Deste modo, uma vez que o SNA é responsável por controlar continuamente as oscilações da frequência cardíaca (FC) (MALLIANI et al., 1991; PUMPRLA et al., 2002), sua avaliação é importante para extrair informações relacionadas ao sistema cardiovascular e aos mecanismos envolvidos na fragilidade. Com a finalidade de avaliar a integridade do SNA, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem sido utilizada em diversos estudos (LAITINEN et al., 1999; PIKKUJÄMSÄ et al., 1999; SINGH et al., 2006). A VFC é um método de baixo custo, rápido e não invasivo capaz de avaliar as flutuações espontâneas da FC por análise indireta da variação existente entre os intervalos RR (iRR) (PUMPRLA et al., 2002), e pode ser feita por medidas lineares e não-lineares. As medidas lineares são as mais utilizadas, apresentam caráter quantitativo e são utilizadas para caracterizar condições onde há mudanças recíprocas nas modulações simpática e parassimpática (TASK FORCE, 1996; PUMPRLA et al., 2002). Já as medidas não-lineares apresentam caráter qualitativo e têm sido aplicadas para interpretar, explicar e prever o comportamento dos sinais biológicos. Esses parâmetros têm se mostrado bons preditores de morbi-mortalidade relacionados a eventos cardiovasculares, e são mais específicos que métodos lineares, uma vez que a análise não-linear apresenta uma natureza dinâmica e complexa, que reproduz o comportamento dos sistemas fisiológicos (PUMPRLA et al., 2002; PORTA et al., 2007a).

Dentro deste contexto, o controle autonômico da FC apresenta uma dinâmica complexa de organização e funcionamento, a qual é responsável por manter a homeostase frente a mecanismos estressores internos e externos (MALLIANI e MONTANO, 2002; PORTA et al, 2007a; PORTA et al, 2007b; Di RIENZO e PORTA, 2009). Com o envelhecimento, a comunicação entre os sistemas de controle cardíaco é prejudicada e isso se reflete pela perda de complexidade da FC. (PINCUS, 1995; PIKKUJÄMSÄ et al., 1999; DI RIENZO, PORTA, 2009a; FRIED et al., 2009; LANG, MICHEL, ZEKRY, 2009; MANOR, LIPSITZ, 2012). Takahashi et al. 2012 avaliaram a complexidade dos intervalos RR em indivíduos jovens e idosos e observaram que o grupo idoso, apesar de apresentar

distribuição de padrões de sequência de batimentos cardíacos similares aos jovens, estes padrões foram mais repetitivos e previsíveis.

Alterações no controle autonômico da FC e redução da complexidade dos iRR têm sido relacionadas não só ao processo de envelhecimento, mas também ao processo de fragilização (CHAVES et al., 2008; VARADHAN et al., 2009). Varadhan e colaboradores (2009) constataram um comprometimento do controle autonômico cardíaco na fragilidade a partir de exames de monitorização do eletrocardiograma de duração de 2 a 3 horas. Para isso, foi utilizada uma análise multivariada baseada em índices lineares da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). No entanto, os métodos não-lineares são mais adequados para extrair informações relevantes relacionadas à complexidade dos sistemas de controle envolvidos com a VFC (HUIKURI et al., 2000; HUIKURI et al., 2003). Chaves e colaboradores (2008) também avaliaram a fragilidade e a VFC em coletas de longa duração e observaram que a redução na complexidade da VFC seria um marcador da fragilidade. É importante destacar que os estudos citados utilizaram coletas de duração entre 2 a 3 horas, não havendo padronização de condições nem de repouso e nem de exercício. A investigação da modulação autonômica em resposta ao exercício físico na síndrome da fragilidade ainda não foi explorada na literatura. Este tipo de estudo se faz importante uma vez que o exercício físico é considerado como peça fundamental na intervenção de idosos que cursam a fragilidade, e pode melhorar a capacidade funcional, minimizar os desfechos adversos e até reverter condição de fragilidade (CHOU et al., 2012; BINDER et al., 2002).

Dentre os testes que envolvem a realização de exercício físico, o TC6 é um teste de campo muito utilizado para avaliar e monitorar a capacidade submáxima de exercício e envolve uma atividade funcional. Esse teste pode ser aplicado para avaliar o indivíduo saudável, ou prever o grau de morbidade e mortalidade de indivíduos com alterações dos sistemas cardiovascular e respiratório, de acordo com a distância percorrida nos seis minutos (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2002; BUTLAND et al., 1982). Boxer et al. (2008) avaliaram idosos frágeis e em risco de fragilização durante o TC6, entretanto apenas a distância percorrida foi analisada e relacionada com a síndrome da fragilidade. De acordo com os resultados obtidos no estudo, os autores observaram que os idosos frágeis tiveram um desempenho inferior aos outros grupos no TC6, apontando sua utilidade na identificação de indivíduos frágeis ou em risco de fragilização. No entanto, ressalta-se que não foram

avaliadas variáveis cardiovasculares associadas ao processo de fragilização durante o teste nem em seu período de recuperação.

A avaliação da modulação autonômica no período de recuperação após o exercício vem sendo abordada por diversos autores devido ao seu importante papel na investigação de desfechos adversos relacionados ao sistema cardiovascular (TEIXEIRA et al., 2011; SOARES et al., 2015; ESCO et al., 2015). Do ponto de vista clínico, a VFC reduzida na recuperação está associada com um risco aumentado de arritmias ventriculares malignas e pode ser considerada como potencial para eventos cardíacos seguidos de morte súbita (WILLICH et al., 1993; MORSHEDI-MEIBODI et al., 2002). Assim, estudos que associem a síndrome da fragilidade e a integridade dos mecanismos de ajustes cardiovasculares são importantes não apenas em situações de repouso, mas também no período de recuperação após exercício.

Deste modo, pesquisas que tenham como objetivo investigar a modulação autonômica da FC após a realização de exercício físico podem contribuir para o entendimento da síndrome, bem como auxiliar na avaliação e tratamento.

### **3. ESTUDO**

**(Versão em português com inclusão de ilustrações)**

### 3.1. Introdução

A síndrome da fragilidade apresenta alta prevalência com o aumento da idade e está associada a um substancial custo sócio econômico, devido aos desfechos adversos relacionados a ela como: morte, quedas, dependência, institucionalização e hospitalização (FRIED et al., 2001; FRIED et al., 2004). Esta síndrome geriátrica é atualmente descrita como um estado clínico de vulnerabilidade ao estresse, resultado do declínio acentuado de reservas fisiológicas, com progressiva diminuição na capacidade de manutenção da homeostase (FRIED et al., 2001). Além disso, estudos tem demonstrado que essa síndrome está associada à redução da complexidade de sinais biológicos (LIPSITZ et al., 2004; CHAVES et al., 2008) e a prejuízos na regulação e controle de vários sistemas fisiológicos, dentre estes sistemas o cardiovascular (CHAVES et al., 2008; VARADHAN et al., 2009). Os poucos estudos disponíveis na literatura sobre complexidade e controle autonômico da frequência cardíaca (FC) em idosos frágeis ou em processo de fragilização focaram coletas sem padronização de condições de repouso e nem de exercício (CHAVES et al., 2008; VARADHAN et al., 2009).

Ressalta-se que esta síndrome tem caráter reversível (CHOU et al., 2012) e, portanto, é passível de tratamento, sendo o exercício físico apontado como peça fundamental na intervenção desta população (CHOU et al., 2012; BINDER et al., 2002). No entanto, pouco se sabe sobre a complexidade e modulação autonômica da frequência cardíaca após estes idosos serem submetidos a exercício físico, como por exemplo o teste de caminhada de seis Minutos (TC6). Alguns estudos com jovens, idosos saudáveis e cardiopatas mostraram que a presença de desbalanço autonômico após a realização exercício está relacionada com eventos cardiovasculares e morte súbita (WILLICH et al., 1993; ALBERT et al., 2000; MORSHEDI-MEIBODI et al., 2002).

Dentro deste contexto, o TC6 tem sido utilizado na avaliação da capacidade submáxima de exercício tanto em indivíduos saudáveis, como portadores de alterações dos sistemas cardiovascular e respiratório. A distância percorrida neste teste auxilia na predição do grau de morbidade e mortalidade e na prescrição de exercícios em intensidade adequada (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2002; BUTLAND et al., 1982). Atualmente, a deambulação de menos de 400m no TC6 tem sido um critério de desempenho funcional para

identificação da sarcopenia com mobilidade reduzida, proposto pela Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders (MORLEY et al., 2011). Cabe lembrar que a sarcopenia está ligada ao processo de fragilização e compõe um dos pilares da etiologia desta síndrome (BAUER et al., 2008).

Deste modo, pesquisas que tenham como objetivo investigar as respostas do sistema cardiovascular frente ao exercício físico podem contribuir para o entendimento da síndrome, bem como auxiliar na avaliação e prescrição de exercício físico como tratamento. Sendo assim, objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho no TC6 e a modulação autonômica da FC no repouso e após a realização do teste em idosos frágeis, pré-frágeis e robustos. A hipótese deste estudo é que idosos frágeis e em risco de fragilização apresentem déficits para retornar aos níveis basais de complexidade e da modulação autonômica da FC após a realização do TC6.

## **3.2. Métodos**

### **3.2.1. Sujeitos**

Foram avaliados 63 idosos residentes na comunidade, sendo que destes, 14 foram excluídos por artefatos no tacograma, presença de comprometimento cognitivo e doença de Parkinson. A amostra final foi composta por 49 idosos 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 65 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, sugestivos de grave déficit cognitivo (pontuação abaixo de 18 no Mini-Exame do Estado Mental) (ALEXANDRE et al., 2014); (b) incapacidade permanente ou temporária para andar, permitindo-se uso de bengala ou andador, mas não de cadeira de rodas; (c) comprometimentos graves da motricidade, da fala, associados à doença de Parkinson; (d) déficits de audição ou de visão graves, dificultando consideravelmente a comunicação; (e) idosos em estágio terminal; (f) idosos com vestibulopatias e/ou labirintopatias; (g) alterações no ECG de repouso; (h) uso de marcapasso; (i) não-

estacionariedade e ruídos no tacograma; (j) pressão arterial de repouso acima de 180/90mmHg; (ATS, 2002; ATS 2014): (k) FC de repouso acima de 120 bpm (ATS, 2002; ATS 2014); (l) frequência respiratória (FR) abaixo de 9 bpm.

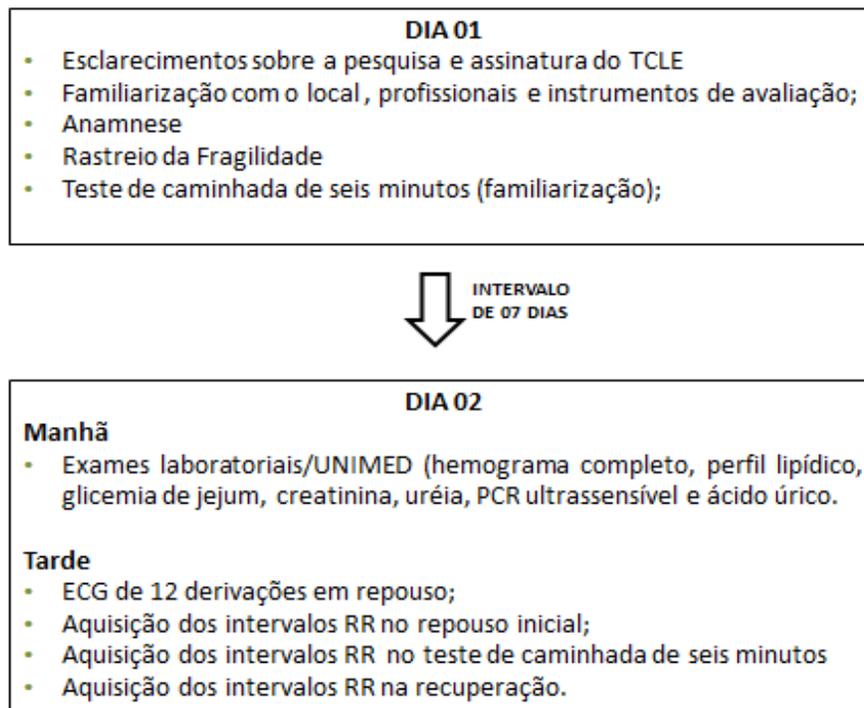
### 3.2.2. Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa humana da instituição (parecer n° 960.329/2015) (Anexo A). Após esclarecimento de todos os procedimentos experimentais, os voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A).

### 3.2.3. Desenho do Estudo

No primeiro dia de avaliação foram realizados a familiarização com o ambiente e com o TC6, anamnese e rastreio da fragilidade de acordo com o fenótipo proposto por Fried (2001). Após uma semana, cada participante retornou para realizar os exames laboratoriais no período da manhã e o TC6 com coleta dos intervalos RR (iRR) no período da tarde (Figura 1).

**Figura 1.** Fluxograma representando a divisão das etapas do estudo



**Fonte:** Elaborada pela autora

#### 3.2.4. Anamnese e rastreio da fragilidade

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.

O rastreio da fragilidade foi realizado baseado nos critérios do fenótipo da fragilidade proposto por Fried et al., (2001), que avalia: perda de peso não intencional, fraqueza muscular, fadiga, redução da velocidade da marcha e redução do nível de atividade física. As cinco características clínicas foram avaliadas da seguinte forma:

- Redução da força de preensão palmar: abaixo do percentil 20 da população, corrigido por gênero e índice de massa corporal;
- Redução da velocidade de marcha: abaixo do percentil 20 da população, em teste de caminhada de 4,6m, corrigido por gênero e estatura;

- Perda de peso não intencional (acima de 4,5 kg referidos ou 5% do peso corporal, se medido, no último ano);
- Sensação de exaustão auto referida: respostas 2 (“na maioria das vezes) ou 3 (“sempre”) nas questões 7 e 20 da CES-D (“na última semana, o (a) senhor(a) sentiu que teve que fazer esforço para dar conta das suas tarefas habituais?” e “na última semana, o(a) senhor(a) não conseguiu levar adiante suas coisas?”);
- Baixo nível de atividade física: abaixo do percentil 20 da população, ajustado por sexo (em kcal/semana) segundo o Minnesota Leisure Time Activity Questionary, versão traduzida e adaptada para o uso no Brasil (LUSTOSA et al., 2011).

Os indivíduos que pontuaram em 3 ou mais características foram considerados frágeis, 1 ou 2 características foram considerados pré-frágeis e os indivíduos sem nenhuma pontuação foram considerados robustos.

### 3.2.5. Exames Laboratoriais

Para melhor ciência do estado de saúde do voluntário, os participantes foram submetidos a análises bioquímicas no mesmo dia de realização do teste. Essas análises foram realizadas no período da manhã, após 12 horas de jejum, em um laboratório de análises clínicas. Os exames laboratoriais fornecidos contaram com análise de hemograma completo, perfil lipídico, glicemia de jejum, creatinina, uréia e proteína C reativa-ultrassensível (PCR-US).

### 3.2.6. Procedimentos

Todos os voluntários foram avaliados no período da tarde (13-18h), considerando a influência do ciclo circadiano. Os experimentos foram realizados em ambiente climatizado controlado (22-23°C) e com umidade relativa do ar entre 40-60%.

Para reduzir a ansiedade e a expectativa dos voluntários, foram feitos procedimentos de familiarização 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 antes do teste e ter um bom período de sono.

### 3.2.7. Teste de Caminhada de Seis Minutos

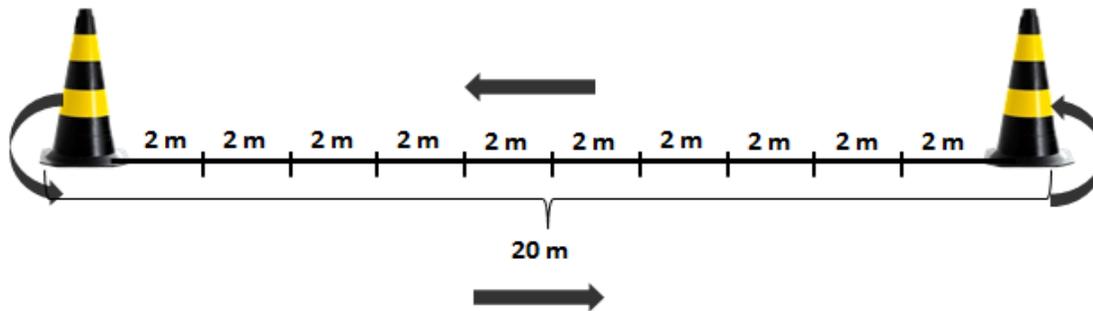
O TC6 foi realizado seguindo o padrão da American Thoracic Society (2002; 2014). O corredor utilizado estava de acordo com as validações de estudos de Veloso-Guedes et. al. (2011), e Aquino et. al. (2010), para que se enquadrasse nos limites de espaço do local de realização do teste. Trata-se de um corredor plano, com superfície lisa e com comprimento de 20 metros. O percurso caminhado foi marcado a cada 2 metros (VELOSO-GUEDES et. al., 2011; AQUINO et. al., 2010). O início e o final do trajeto foram delimitados com um cone de sinalização (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2002; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2014) (Figura 2).

Antes e durante o teste foram coletados escores de dispnéia e fadiga de membros inferiores pela escala de 0-10 de Borg, que foi previamente explicada ao participante, sendo 0 nenhum sintoma e 10 o máximo sintoma já percebido pelo mesmo (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2002; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2014).

O participante foi orientado ainda sobre o objetivo do teste, que *“deverá caminhar normalmente a maior distância que conseguir sem correr em 6 minutos e que poderá diminuir a marcha ou parar para descansar caso seja necessário, retomando o teste em seguida”* (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2002).

O participante foi instruído a contornar o cone sinalizador a cada final de percurso, sendo anotada a distância a cada 2 metros percorridos e foram dados estímulos padronizados a cada minuto, informando o tempo ainda restante (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2002; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2014). Foi realizado um TC6 para familiarização do voluntário uma semana antes do teste no qual foram registrados os iRR.

**Figura 2.** Ilustração do teste de caminhada de seis minutos



**Fonte:** Elaborada pela autora

### 3.2.8. Aquisição dos Sinais

Inicialmente, foi realizado um ECG de repouso com 12 derivações na posição supina (WinCardio 7.0.0.45), logo em seguida os iRR foram registrados por meio de um cardiofrequencímetro (Polar® S810i) durante o repouso na posição supina por 10 minutos. Após este período, o voluntário assumiu a postura ortostática, de modo ativo, na qual permaneceu por mais 10 minutos (repouso pré-exercício), na sequência realizou o TC6 e após o término do teste permaneceu na posição ortostática por mais 10 minutos (recuperação). Os intervalos RR foram registrados no repouso pré-exercício, durante o TC6 e na recuperação. Durante o repouso os indivíduos foram orientados a respirar espontaneamente. A frequência respiratória (FR) foi verificada a cada minuto através do método de inspeção visual.

### 3.2.9. Análise dos resultados

Para as análises relativas à modulação autonômica da FC, foi avaliada a variabilidade da FC (VFC) de trechos estacionários de 256 iRR (TASK FORCE, 1996) nas condições supino e ortostático pré-exercício e recuperação.

A FC pico foi adotada como o maior valor de FC atingido durante o TC6.

### 3.2.10. Análise linear da VFC

Foram calculadas a média e a variância dos iRR. Para a análise espectral foi utilizado o modelo autorregressivo (PAGANI et al., 1986; MALLIANI e 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., 2000; HUIKURI, MÄKIKALLIO e PERKIÖMÄKI, 2003).

Neste estudo, para a análise da VFC foram apresentadas as bandas de alta frequência (AF) em unidades absolutas (AFabs) e de baixa frequência (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., 2007a; PORTA et al., 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.

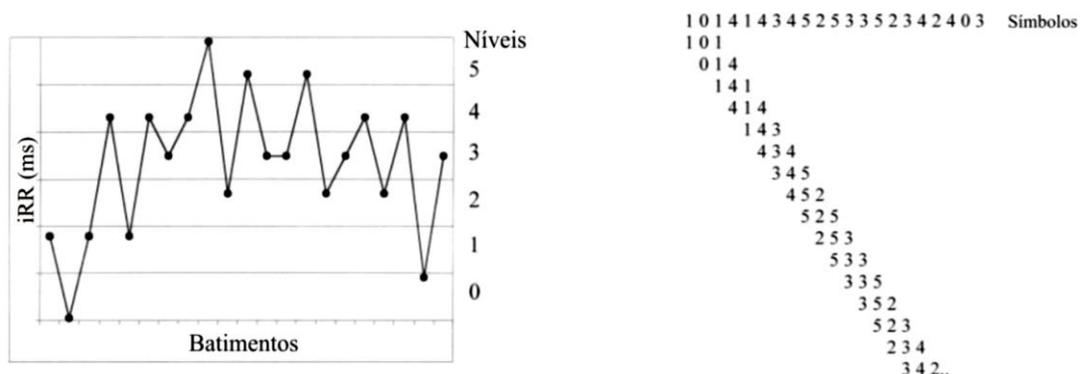
### 3.2.11. Análise não-linear da VFC

#### 3.2.11.1. Análise simbólica

Para esta técnica foi realizado o processo de quantização uniforme descrito por Porta et al (1998) e o agrupamento de símbolos se deu em combinações de 3 iRR (PORTA et al., 1998) (Figura 3). A partir de então os símbolos foram agrupados em quatro famílias, baseadas no número de variações apresentadas: 0V = nenhuma variação, 1V = uma variação, 2VS = duas variações similares, 2VD = duas variações diferentes (Figura 4). Por fim, foram calculadas as taxas de ocorrência dessas famílias (0V%, 1V%, 2VS% e 2VD%) (PORTA et al., 2007a; PORTA et al., 2007c). Estudos com bloqueio farmacológico

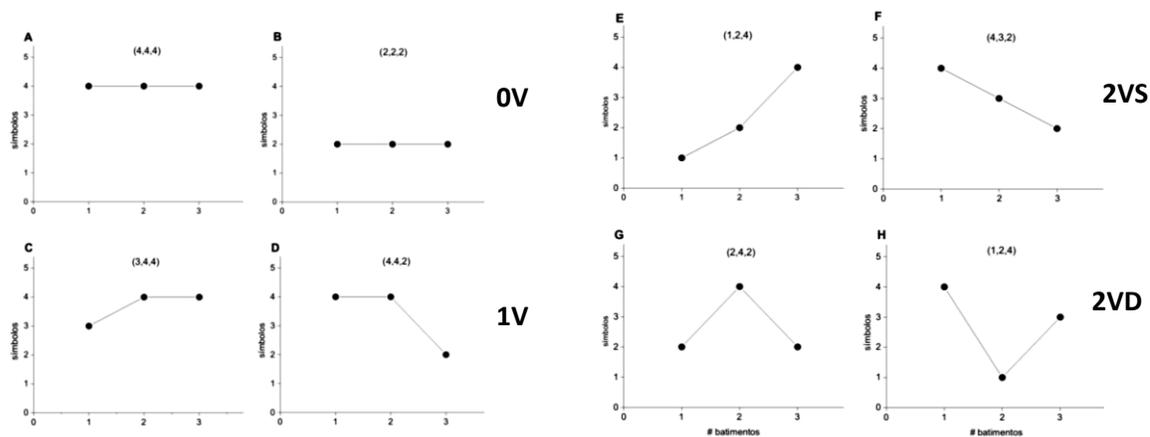
(GUZZETTI et al., 2005) e testes autonômicos (GUZZETTI et al., 2005; PORTA et al., 2007c) indicaram que o índice 0V% é capaz de avaliar a modulação simpática e os índices 2VS% e 2VD% são capazes de avaliar a modulação parassimpática.

**Figura 3:** Ilustração sintética do método de quantização uniforme



Os intervalos RR (iRR), foram uniformemente distribuídos em 6 níveis (de 0 a 5). Cada nível foi identificado com um símbolo (número) e foram construídos padrões com comprimento de 3 símbolos. **Fonte:** Adaptado de Guzzetti et al., (2005)

**Figura 4.** Agrupamento dos símbolos nas famílias 0V, 1V, 2VS, 2VD.



Representação de exemplos de padrões sem variações (0V), padrões com uma variação (1V), padrões com duas variações similares (2VS) e padrões com duas variações diferentes (2VD). **Fonte:** Adaptado de Porta et al. (2007c)

### 3.2.11.2. Entropia Condicional

A análise de complexidade foi realizada através do cálculo da entropia condicional descrita por Porta e colaboradores (1998). Esta entropia fornece informações sobre a organização dos batimentos cardíacos, ou seja, se as sequências de batimentos se repetem ao longo do tempo ou não. Se as sequências se repetem ao longo da série de iRR, baseada nas informações obtidas por batimentos cardíacos prévios, o sinal é mais previsível e menos complexo. No caso oposto, mesmo conhecendo informações sobre as sequências de batimentos anteriores, não é possível prever o valor do próximo valor de iRR.

Para esta análise foi calculado o índice de complexidade normalizado (ICN). O ICN varia de 0 (informação nula) a 1 (máxima informação) (PORTA et al., 2007a). Quanto maior o ICN, maior a complexidade e menor a regularidade da série.

### 3.2.12. Análise Estatística

Para a análise estatística, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para verificar a normalidade da distribuição dos dados. Para a comparação das características antropométricas dos sujeitos (idade, peso, estatura e IMC), anos de escolaridade, exames laboratoriais, distância percorrida, FC pico e escala de Borg, 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, número de indivíduos que pararam para descansar durante o teste e número de indivíduos que atingiram 85% da FC máx foi utilizado o teste chi-quadrado. Para comparação das variáveis da análise linear da VFC (média, variância, BFun, AFabs, BF/AF), e da análise não linear (ICN, %0V, %1V, %2VS, %2VD) entre os grupos no momento supino pré TC6 foi realizado o teste *Anova one-way* com post hoc de *Tukey* para os dados paramétricos (média, variância, BFun, AFabs, BF/AF, ICN) e o teste de *Kruskal-Wallis* com pos hoc de *Mann-Whitney* para os dados não paramétricos (%0V, %1V, %2VS, %2VD).

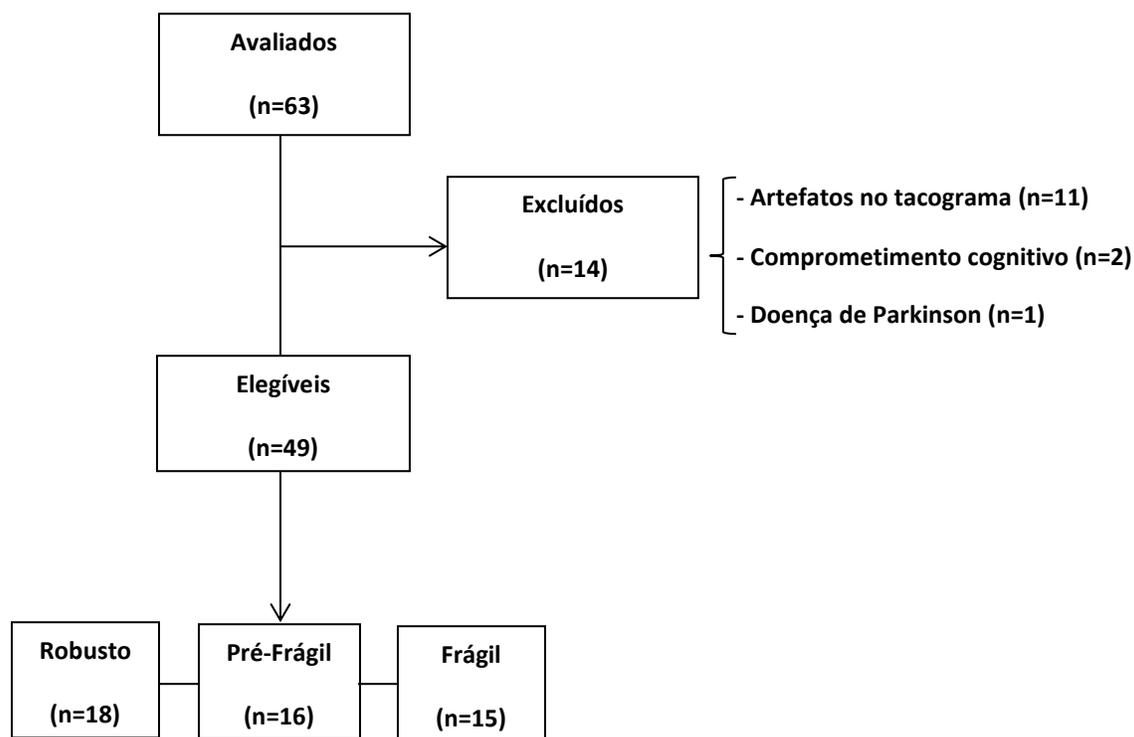
Para comparação intragrupo na recuperação foi utilizado teste *T-Pareado*. O nível de significância estabelecido para os testes foi de 5%. O cálculo amostral foi realizado pelo software G\*Power (versão 3.1.3, Kiel, Alemanha). Ao considerar poder de 80% e tamanho

de efeito de 0,5, sugeriu-se um tamanho de amostra com 42 voluntários. A análise estatística foi realizada com software SigmaPlot (versão 11.0, Systat, Estados Unidos, 2011).

### 3.3. Resultados

A figura 5 ilustra os indivíduos avaliados e a perda amostral. No total foram avaliados 63 indivíduos e excluídos 14. A amostra final foi composta de 49 indivíduos, divididos em três grupos: robustos ( $n = 18$ ), pré-frágeis ( $n = 16$ ) e frágeis ( $n = 15$ ).

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



**Fonte:** Elaborado pela autora

A tabela 1 apresenta as características antropométricas e clínicas dos voluntários. Os grupos não apresentaram diferença significativa nas variáveis idade, gênero, IMC, uso de medicamentos betabloqueadores, presença de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e

Diabete Mellitus (DM). Com relação aos exames laboratoriais, apenas os níveis de PCR-US no grupo frágil foram significativamente maiores em relação aos demais grupos.

**Tabela 1.** Características Antropométricas e Clínicas

	<b>Robusto (n=18)</b>	<b>Pré-frágil (n=16)</b>	<b>Frágil (n=15)</b>
Idade (anos)	74,0 ± 4,8	76,1 ± 5,4	77,4 ± 6,7
Gênero (M)	9 (56,2%)	14 (77%)	10 (66,6%)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,8 ± 5	29,8 ± 5,9	26,2 ± 5,2
HAS (n°)	9,0 (56,2%)	10 (55,5%)	8,0 (53,3%)
DM (n°)	3 (18,7%)	4 (22,2%)	3 (20,0%)
Betabloqueadores (n°)	3 (18,7%)	4 (22,2%)	4 (26,6%)
<b>Exames Laboratoriais</b>			
Eritrócitos (mi/mm <sup>3</sup> )	4,77 ± 1,9	5,15 ± 2,1	5,2 ± 1,8
Hemoglobina (g/dl)	16,1 ± 3,2	15,7 ± 3,0	14,3 ± 3,7
Hematócrito (%)	49,2 ± 4,2	50,8 ± 5,3	48,4 ± 5,5
Leucócitos (n/mm <sup>3</sup> )	5870 ± 648,6	6830 ± 762,0	6670 ± 531,4
Plaquetas (K/uL)	189,3 ± 78,4	206,5 ± 88,3	215,6 ± 73,2
PCR-US (mg/L)	2,08 ± 3,1*	3,72 ± 4,2*	13,69 ± 6,4
Ureia (mg/dl)	37,0 ± 12,0	36,6 ± 9,8	41,5 ± 13,4
Creatinina (mg/dl)	0,82 ± 0,16	0,98 ± 0,22	0,90 ± 0,14
Glicemia de jejum (mg/dl)	89,7 ± 12,2	94,3 ± 11,7	90,1 ± 8,4

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; PCR-US = Proteína C Reativa – Ultrassensível; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = diabetes mellitus. \*p < 0,05 em comparação ao grupo frágil.

A tabela 2 apresenta os valores dos índices da análise linear (média, variância, BFun, AFabs e BF/AF) e da análise não linear (ICN, 0V%, 1V%, 2VS%, 2VD%) referentes ao repouso inicial na posição supina. Não houve diferença significativa para os três grupos em nenhuma das variáveis analisadas.

**Tabela 2.** Análises linear e não-linear no repouso supino para os grupos: robusto, pré-frágil e frágil.

	<b>Robusto (n=18)</b>	<b>Pré-frágil (n=16)</b>	<b>Frágil (n=15)</b>
<b>Índices Lineares</b>			
iRRmédio (ms)	902,2 ± 164	844,9 ± 129,7	868,3 ± 135,6
Variância (ms <sup>2</sup> )	582,2 ± 563,9	658,7 ± 439,0	451,8 ± 135,6
BF (un)	48,6 ± 24,2	49,1 ± 18,9	37,1 ± 15
AF (abs)	101,6 ± 132,2	134,1 ± 113,8	113,2 ± 151,4
BF/AF	2,1 ± 2,9	1,6 ± 1,4	0,8 ± 0,6
<b>Índices Não-lineares</b>			
ICN	0,72 ± 0,10	0,67 ± 0,10	0,74 ± 0,09
0V%	22,2 ± 13,6	29,5 ± 16,9	20,5 ± 13,3
1V%	44,0 ± 8,51	45,8 ± 7,26	45,6 ± 4,62
2VS%	12,2 ± 7,82	8,06 ± 5,87	10,7 ± 4,89
2VD%	21,5 ± 12,1	16,6 ± 9,54	20,1 ± 8,03

Valores expressos em media ± desvio padrão. BFun = baixa frequência em unidades normalizadas; AFabs = alta frequência em unidades absolutas; BF/AF = razão entre baixa e alta frequência; ICN = Índice de complexidade normalizado; 0V% = porcentagem de ocorrência da família 0V; 1V% = porcentagem de ocorrência da família 1V; 2VS% = porcentagem de ocorrência da família 2VS; 2VD% = porcentagem de ocorrência da família 2VD

A tabela 3 apresenta os dados relacionados ao TC6. A distância percorrida pelo grupo frágil foi significativamente menor em relação aos demais grupos, e apenas os idosos frágeis realizaram paradas durante o teste. Os grupos não apresentaram diferença significativa da FC pico atingida durante o teste.

**Tabela 3.** Desempenho no teste de caminhada de seis minutos

	<b>Robusto</b> <b>(n=18)</b>	<b>Pré-frágil</b> <b>(n=16)</b>	<b>Frágil</b> <b>(n=15)</b>
Distância Percorrida (m)	568,3 ± 176,2*	441,2 ± 132*	197,8 ± 132
Paradas (n°)	0* (0%)	0* (0%)	9 (60%)
FC pico (bpm)	157 ± 10,9	133 ± 8,7	138 ± 7,4
Atingiram 85% FC máx(n°)	14 (77,8%)	10 (62,5%) <sup>†</sup>	10 (66,7%) <sup>†</sup>
Dispneia após o TC6	5,2 ± 1,2	4,8 ± 1,0	4,3 ± 1,7
Fadiga de MMII após o TC6	3,7 ± 2,0	4,0 ± 1,9	4,9 ± 2,1

Dados apresentados em média ± desvio padrão ou em número de indivíduos (n) com respectivo percentual (%) relacionado ao grupo. FC = frequência cardíaca. MMII = membros inferiores. \*p < 0,05 em comparação ao grupo frágil. † p < 0,05 em comparação ao grupo robusto.

A tabela 4 apresenta os valores dos índices da análise linear (média, variância, BFun, AFabs e BF/AF) e da análise não-linear (ICN, 0V%, 1V%, 2VS%, 2VD%) referentes ao repouso pré-exercício e recuperação dos 3 grupos avaliados. Em relação às variáveis lineares, todos os grupos apresentaram redução significativa da média dos iRR após o TC6. Já em relação às variáveis não lineares, apenas o grupo robusto apresentou aumento significativo do índice 0V% e redução de 2VS% após o teste. Os demais índices não apresentaram diferenças significativas para nenhum grupo.

**Tabela 4.** Análises linear e não-linear na recuperação para os grupos: robusto, pré-frágil e frágil.

Índices Lineares	Robusto (n=18)		Pré-frágil (n=16)		Frágil (n=15)	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
iRR médio (ms)	832,4 ± 165,5	758,6 ± 162,1 <sup>†</sup>	760,5 ± 159,8	728,1 ± 158,7 <sup>†</sup>	779,5 ± 123,3	751,6 ± 124,8 <sup>†</sup>
Variância (ms <sup>2</sup> )	413,2 ± 367,8	374 ± 432,2	517 ± 420,4	529,5 ± 544,7	492 ± 505,4	486,2 ± 572,9
BF (un)	46,9 ± 26,1	56,6 ± 27,4	58,6 ± 29,2	69,8 ± 20,6	45,1 ± 25,8	49,0 ± 29,4
AF (abs)	64,3 ± 65,0	65,1 ± 134,5	45,7 ± 49,1	49,1 ± 63,5	57,3 ± 50,5	66,1 ± 98,3
BF/AF	3,9 ± 4,3	3,4 ± 4,5	3,7 ± 2,6	4,0 ± 3,9	2,4 ± 2,7	1,9 ± 1,7
<b>Índices Não-lineares</b>						
ICN	0,70 ± 0,12	0,65 ± 0,11	0,58 ± 0,10	0,57 ± 0,11	0,65 ± 0,11	0,63 ± 0,12
0V%	25,7 ± 15,5	32,5 ± 15,8 <sup>†</sup>	43,0 ± 14,0	43,2 ± 13,9	30,9 ± 11,4	36,6 ± 18,7
1V%	44,1 ± 5,99	45,0 ± 7,39	40,4 ± 6,3	40,4 ± 6,87	44,2 ± 3,88	40,3 ± 9,90
2VS%	7,90 ± 4,16	5,33 ± 3,67 <sup>†</sup>	3,45 ± 2,18	3,65 ± 2,25	5,80 ± 2,93	5,41 ± 3,05
2VD%	22,2 ± 11,6	17,1 ± 8,0	13,1 ± 9,24	12,7 ± 11,9	19,1 ± 10,2	17,6 ± 9,9

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; ICN = Índice de complexidade normalizado; 0V% = porcentagem de ocorrência da família 0V; 1V% = porcentagem de ocorrência da família 1V; 2VS% = porcentagem de ocorrência da família 2VS; 2VD% = porcentagem de ocorrência da família 2VD; <sup>†</sup>p < 0,05.

### 3.4. Discussão

Os principais achados do presente estudo foram: i) os idosos frágeis apresentaram desempenho inferior no TC6 em relação aos demais grupos; ii) os idosos pré-frágeis, apesar de caminhar distância semelhante aos robustos, já apresentam déficits na modulação autonômica no período de recuperação; iii) o índice de complexidade não foi capaz de diferenciar os indivíduos robustos daqueles que cursam o processo de fragilização.

Em relação aos dados antropométricos e clínicos, não houve diferenças significativas para as variáveis idade, gênero, IMC, presença de HAS e DM e uso de betabloqueadores. Para os exames laboratoriais, apenas os valores de proteína C reativa-ultrassensível (PCR-US) estão acima dos níveis de normalidade e apresentaram diferença significativa entre os grupos, sendo mais elevados nos indivíduos frágeis. Estes achados corroboram com alguns autores que relacionaram a síndrome da fragilidade com a presença de marcadores inflamatórios (PUTS et al., 2005; REINER et al., 2009; GALE et al., 2013; HWANG et al., 2015). Hwang e colaboradores (2015) avaliaram 1839 idosos e também observaram que nos indivíduos frágeis os valores de PCR são aumentados em relação aos pré-frágeis e robustos.

O desempenho no TC6 foi avaliado através da distância percorrida nos seis minutos e nossos achados concordam com a hipótese de que os indivíduos frágeis caminham uma distância significativamente inferior comparada a dos pré-frágeis e robustos. Assim como em nosso estudo, Boxer e colaboradores (2008) avaliaram idosos frágeis durante o TC6 e observaram que estes indivíduos apresentam um desempenho inferior aos outros grupos, apontando a utilidade deste teste na identificação de idosos frágeis ou em risco de fragilização. Ressalta-se que a distância percorrida pelos idosos frágeis em nosso estudo foi inferior a 400 metros, considerado um critério para identificação da sarcopenia com mobilidade reduzida (BAUER et al., 2008; MORLEY et al., 2011). Outro indicativo do desempenho no TC6 é o número de paradas, que mostrou que 60% dos idosos frágeis precisaram parar para descansar pelo menos uma vez durante o teste, o que não ocorreu nos demais grupos. Apesar da menor distância percorrida e do maior número de paradas, cerca de 66,7% dos idosos frágeis atingiram 85% da FC máx prevista pela idade. Ressalta-se que todos os idosos, inclusive os frágeis conseguiram

realizar o teste sem nenhuma intercorrência (dor torácica, dispnéia intolerável, câibras, incoordenação motora, diaforese, palidez), sugerindo que o TC6 é uma opção viável e de fácil aplicação clínica para avaliar esta população.

O controle autonômico da FC durante o exercício já é bem estabelecido na literatura. Sabe-se que no início do exercício há aumento da FC devido a retirada imediata do componente vagal, o que garante o aporte sanguíneo necessário para suprir o aumento da demanda de oxigênio nos tecidos (IMAI et al., 1994; IELLAMO et al., 2002; ALMEIDA E ARAÚJO, 2003; SOARES et al., 2015). Por sua vez, na fase de recuperação após o exercício, observa-se inicialmente uma persistência do aumento da modulação simpática, seguida por redução em fases posteriores, até que a FC retorne aos níveis basais (TEIXEIRA et al., 2011; ESCO et al., 2015; SOARES et al., 2015).

Alguns estudos mostram que a população estudada e a intensidade do exercício podem retardar a recuperação, mantendo a FC elevada durante um período de tempo prolongado (BERNARDI et al., 1997; SEILER et al., 2007; TEIXEIRA et al., 2011; SOARES et al., 2015). Soares e colaboradores (2015) observaram que há aumento da modulação simpática e da FC de jovens aparentemente saudáveis logo após o exercício aeróbico, e que estes valores retornam aos níveis basais aproximadamente aos 30 min de recuperação. Já Bernardi e colaboradores (1997) e Seiler e colaboradores (2007) avaliaram atletas jovens e observaram que exercícios de alta intensidade parecem retardar a recuperação da FC (SEILER et al., 2007) e podem exigir até 24 horas para retornar aos valores basais (BERNARDI et al., 1997). Em relação ao período de recuperação em idosos, Trevisani e colaboradores (2015) também observaram aumento da FC após exercício moderado, entretanto os idosos não retornaram aos níveis basais ao longo do período de recuperação (10 minutos). Estes resultados corroboram com os achados do presente estudo, em que foi observada redução da média dos iRR para os idosos robustos, pré-frágeis e frágeis após o exercício.

No que diz respeito à modulação autonômica, após o final do exercício, o SNA busca restaurar o equilíbrio autonômico (IMAI et al., 1994; IELLAMO et al., 2002). No entanto, estudos têm relatado um aumento da modulação simpática e redução da modulação parassimpática após 10-30 minutos de recuperação (TEIXEIRA et al., 2011; ESCO et al.,

2015; SOARES et al., 2015). Este padrão foi observado somente no grupo robusto e detectado apenas pela análise simbólica. Porta e colaboradores (2007c) sugerem que a análise simbólica parece ser mais adequada do que a análise espectral em condições de alterações recíprocas de diferentes magnitudes, e em condições de aumento ou diminuição concomitantes da modulação de ambos os ramos autonômicos. Os outros grupos não apresentaram nenhuma diferença na recuperação para os índices lineares e não-lineares da VFC. Em relação ao grupo frágil não foi possível observar alterações em sua modulação autonômica na fase de recuperação, o que sugere a presença de déficit de regulação do sistema nervoso autônomo (SNA), o qual não foi evidenciado em situação de repouso supino. No entanto, os frágeis obtiveram distância percorrida inferior aos outros grupos e realizaram paradas durante o teste. Por sua vez o grupo pré-frágil apresentou distância percorrida semelhante à dos idosos robustos no TC6, mesmo assim também não foi possível observar alterações em sua modulação autonômica na fase de recuperação. Este resultado indica que idosos em risco de fragilização já apresentam déficit de regulação do SNA.

Até o presente momento, este é o primeiro estudo que abordou a análise da complexidade de sinais biológicos na síndrome da fragilidade após um exercício padronizado. Alguns estudos sugerem que nesta síndrome há uma redução da complexidade de sinais biológicos, em consequência da redução de troca de informações entre os mecanismos de controle dos sistemas fisiológicos (LIPSITZ, 2002; LIPSITZ, 2008; CHAVES et al., 2008). No presente estudo, o índice de complexidade não foi capaz de diferenciar os idosos robustos daqueles que cursam o processo de fragilização, nem no repouso supino, e nem no período de recuperação. Sendo assim, acredita-se que o processo de senescência se sobrepõe a presença da síndrome da fragilidade, e que o envelhecimento por si só prejudica a troca de informação entre os sistemas de controle da FC (PIKKUJAMSA et al., 1999; TAKAHASHI et al., 2012; LIPSITZ e GOLDBERGER, 1992; MANOR e LIPSITZ, 2012).

### **3.5. Limitações do Estudo**

No presente estudo não foi possível avaliar a VFC utilizando análise espectral, simbólica e entropia durante o TC6 devido a não-estacionariedade dos sinais. Apenas 12 dos 49 voluntários apresentaram sinais estacionários enquanto caminhavam, tornando inviáveis as análises neste período.

### **3.6. Conclusão**

Em conformidade aos nossos achados, o TC6 parece ser uma opção viável e de fácil aplicação clínica para avaliar idosos frágeis e em risco de fragilização. Além disso, a análise da VFC após o TC6 indicou que os idosos pré-frágeis apresentam déficits na modulação autonômica, apesar de caminhar distância similar a dos robustos. Por sua vez, o índice de complexidade não foi capaz de diferenciar os idosos robustos daqueles que cursam o processo de fragilização no repouso supino e nem na recuperação.

Estudos adicionais devem ser realizados para avaliar se o déficit de modulação autonômica na recuperação apresentado por frágeis e pré-frágeis está relacionado com o prognóstico da síndrome e desfechos adversos.

### **3.7. Financiamento**

Este estudo teve apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – Fapesp (processos nº 2014/24163-9 para Ana Claudia Silva Farche e 2012/04146 para Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (processo nº 479769/2013-3 para Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi) e Cordenção de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES-PVE (processo nº 23028.007721/2013-4 para Aparecida Maria Catai, Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi e Alberto Porta).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERT, C.M. et al. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. **N Engl J Med.** v.343, p.1355–1361, 2000.

ALEXANDRE, T.S. et al. similarities among factors associated with components of frailty in elderly: sabe study. **Journal of Aging and Health.**v.26, n.3, p. 441–457, 2014.

ALMEIDA, M.B.; ARAÚJO, C.G.S. Effects of aerobic training on heart rate. **Rev Bras Med Esporte.** v.9, p. 113–120, 2003.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. An official European Respiratory Society American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. **Eur Respir J,** v. 44, n. 6, p. 1428-1446, 2014.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **Am J Respir Crit Care Med,** v. 166, n. 1, p. 111-117, 2002.

AQUINO, E.S. et al. Comparative analysis of the six-minute walk test in healthy children and adolescents. **Rev. Bras. Fisioter.** v.14, n.1, p.75-80, 2010.

BAUER, J.M.; SIEBER, C.C. Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. **Exp Gerontol.** v.43, p. 674, 2008.

BERNARDI, L. et al. Acute and persistent effects of a 46-kilometre wilderness trail run at altitude: cardiovascular autonomic modulation and baroreflexes. **Cardiovasc Res.** v.34, n.2, p.273-80, 1997.

BINDER, E.F. effects of exercise training on frailty in community-dwelling older adults: results of a randomized, controlled trial. **J Am GeriatrSoc** v. 50, n. 2, p.1921–1928, 2002.

BONJORNI, L.A. Complexidade da variabilidade da frequência cardíaca na síndrome da fragilidade. 2014. 61f. Dissertação (Mestrado em Fisioterapia) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, 2014.

BORTZ, W. M.; A conceptual framework of frailty. **J GerontolABiolSci Med Sci**. v.57, n.5, p.283-8, 2002.

BOXER, R.S. et al. The Utility of The 6-Minute Walk Test as a Measure of Frailty in Older Adults With Heart Failure. **The American Jornal ofGeriatricCardiology**. v.17, n.1, 2008.

BUTLAND, R.J.A. et al. Two-, six- and 12 minute walking tests in respiratory disease. **BMJ**. v.284, p. 1607-1609, 1982.

BUTO, M.S.S. Análise da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial na síndrome da fragilidade. 2015. 50f. Dissertação (Mestrado em Fisioterapia) ) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, 2015.

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 woman. **J. Am. Geriatr. Soc**. v. 56, n. 9, p. 1698-1703, 2008.

CHOU, C.H. et al. effect of exercise on physical function, daily living activities, and quality of life in the frail older adults: a meta-analysis. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 93, n. 2, p. 237-244, 2012.

CLEGG, A et al. Frailty in elderly people. **Lancet**, v. 381, p. 752–762, 2013.

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.

ESCO, M.R. et al. Postexercise heart rate variability following treadmill and cycle exercise: a comparison study. **Clin Physiol Funct Imagin.** 2015.

FRIED, L.P. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. **J GerontolABiol Med Sci.** v.56, p.146-56, 2001.

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. 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.

GALE, C.R. et al. Inflammatory markers and incident frailty in men and women: The English Longitudinal Study of Ageing. **Age (Dordr).** v.35, p.2493–2501, 2013.

GONZÁLLES-BADILLO, J.J. et al. Short-term recovery following resistance exercise leading or not to failure. **Int J Sports Med.** 2015.

GUZZETTI, S. et al. Symbolic dynamics of heart rate variability a probe to investigate cardiac autonomic modulation. **Circulation**, v. 112, p. 465-470, 2005.

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.

HUIKURI, H.V. et al. Fractal correlation properties of R–R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 101, p. 47-53, 2000.

HWANG, AC. et al. Association of Frailty and Cardiometabolic Risk Among Community-Dwelling Middle-Aged and Older People: Results from the I-Lan Longitudinal Aging Study. **Rejuvenation Research**, v.18, n.6, p. 564-572, 2015.

IELLAMO, F. et al. Conversion from vagal to sympathetic predominance with strenuous training in high performance world class athletes. **Circulation**. v.105, p. 2719–2724, 2002.

IMAI, K. et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**. v. 24, p.1529–1535, 1994.

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.

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.

LAKATTA, E.G. Arterial aging is risky. **J Appl Physiol**, v. 105, n.4, p. 1321–22, 2008.

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.

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.

LIPSITZ, L.A. Dynamic models for the study of frailty. **Mech Ageing Dev.** v. 129, n. 11, p. 675-676, 2008.

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.; 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, 1992.

LUSTOSA, L.P. et al. Efeito de um programa de resistência muscular na capacidade funcional e na força muscular dos extensores do joelho em idosas pré-frágeis da comunidade: ensaio clínico aleatorizado do tipo crossover. **Rev. bras. fisioter.** v.15, n.4, 2011.

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. **Hypertension**, v. 39, n. 1, p. 63-68, 2002.

MANOR, B.; LIPSITZ, L. A. Physiologic complexity and aging: Implications for physical function and rehabilitation. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2012.

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

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

MORLEY, J.E. et al. Sarcopenia with limited mobility: an International Consensus. **J Am Med Dir Assoc**, v. 12, n. 6, p. 403-409, 2011.

MORSHEDI-MEIBODI, A. et al. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events (The Framingham Heart Study). **Am J Cardiol**. v.90, p. 848–852, 2002.

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 sympathovagal interaction in man and conscious dog. **CircResv**. 58, p.178-193, 1986.

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.

PINCUS, S.M. Approximated entropy (ApEn) as a complexity measure. **Chaos**, v. 5, n. 1, p. 110-117, 1995.

PORTA, A. et al. An integrated approach based on uniform quantization for the evaluation of complexity of short-term heart period variability: Application to 24 h Holter recordings in healthy and heart failure humans. **Chaos**, v. 17, n. 1, p. 015117-1–015117-11, 2007a.

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 CircPhysiol**, v. 293, p. H702-H708, 2007c.

PORTA, A. et al. Complexity and nonlinearity in short-term heart period variability: comparison of methods based on local nonlinear prediction. **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, v. 54, n. 1, p. 94-106, 2007b.

PORTA, A. et al. Measuring regularity by means of a corrected conditional entropy in sympathetic outflow. **BiolCybern**, v. 78, p. 71-78, 1998.

PORTA, A. et al. Multimodal signal processing for the analysis of cardiovascular variability. **Phil Trans R Soc A.**, v. 367, p. 391–409, 2009.

PUMPRLA, J. et al. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. **Int. J. Cardiol.**, v. 84, p.1-14, 2002.

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

REINER, A.P. et al. Inflammation and thrombosis biomarkers and incident frailty in postmenopausal women. **Am J Med**. v.122, p.947–954, 2009.

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.

SEILER, S. et al. Autonomic recovery after exercise in trained athletes: intensity and duration effects. **Med Science Sports Exerc.** v.39, p.1366–1373, 2007.

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.

SOARES, A.H.G. et al. Effects of active recovery on autonomic and hemodynamic responses after aerobic exercise. **Clin Physiol Funct Imagin.** 2015.

TAKAHASHI, A.C.M. et al. Aging reduces complexity of heart rate variability assessed by conditional entropy and symbolic analysis. **Intern.Med. Emer.**, v.7, n.3, p.229-235, 2012.

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.

TEIXEIRA, L. et al. Post-concurrent exercise hemodynamics and cardiac autonomic modulation. **Eur J Appl Physiol.** v.9, p.2069–2078, 2011.

TREVISANI, G.A. et al. Cardiac autonomic responses after resistance exercise in treated hypertensive subjects. **Frontiers in Physiology.** v. 16, n.6, 2015.

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.

VELLAS. B.; CESTAC, P.; MORLEY, J.E. Implementing frailty into clinical: we cannot wait. **The Journal of Nutrition, Health & Aging.** v. 16, n. 7, 2012.

VELOSO-GUEDES C.A. et al. Validation of 20-meter corridor for the 6-minute walk test in men on liver transplantation waiting list. **Transplantation Proceedings**.v.43, p.1322–1324, 2011.

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.

WILLICH, S.N. et al. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. Triggers and mechanisms of myocardial infarction study group. **N Engl J Med**. v.329, p.1684–1690, 1993.

## APÊNDICE A – 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 “Teste de caminhada de seis minutos e síndrome da fragilidade: repercussões na modulação autonômica da frequência cardíaca”.

O (A) sr(a) foi selecionado(a) por apresentar idade acima de 60 anos e sua participação não é obrigatória.

O objetivo deste estudo é avaliar a resposta da frequência cardíaca durante um teste de caminhada de seis minutos e verificar sua relação com a Síndrome da Fragilidade.

Sua participação nessa pesquisa se divide em duas etapas, sendo cada etapa realizada em um dia, com um intervalo de uma semana entre elas. 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. Ao final dessa avaliação o fisioterapeuta colocará no (a) sr (a) um aparelho para medir seu nível de atividade física, que o (a) sr (a) usará por sete dias. Trata-se de um pequeno adesivo colado em uma de suas coxas. A **segunda etapa** consiste na realização de exames laboratoriais (exames de sangue) no laboratório de análises clínicas da UNIMED-São Carlos no período da manhã. Os exames servirão para avaliar o seu estado de saúde e contam com: hemograma completo, perfil lipídico, glicemia de jejum, creatinina, uréia e PCR ultrasensível. As amostras sanguíneas serão coletadas por um profissional capacitado, e uma parte dessa amostra (um frasco) será armazenada no Departamento de Fisioterapia da UFSCar sob condições adequadas de temperatura, para posterior análise de marcadores inflamatórios. Essa análise de marcadores inflamatórios consiste na análise da Imunoglobulina F-1 (IGF-1) e o sangue armazenado ficará 30 minutos exposto à temperatura ambiente para coagulação em um tubo separador, após isso será

centrifugado e armazenado em temperaturas menores que  $-20^{\circ}\text{C}$ . No período da tarde será feita a avaliação cardiovascular e o teste da caminhada no Departamento de Fisioterapia da UFSCar. Essa avaliação consiste inicialmente em um eletrocardiograma (exame para análise da atividade elétrica do seu coração). O objetivo desta avaliação 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 frequência cardíaca 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 10 minutos na posição ortostática (em pé). Após isso será feito o teste de caminhada de seis minutos, e as posturas no repouso (em pé e deitado) serão repetidas ao final do teste.

Durante a primeira etapa, o (a) sr (a) pode se sentir constrangido em responder questões relacionadas à nível educacional ou renda familiar. Dessa forma, o (a) sr(a) pode negar-se a responder qualquer questão. Ao colar a fita adesiva do actígrafo em uma e suas coxas, o sr (a) poderá sentir desconforto no local da aplicação, portanto o profissional responsável estará atento a este risco e qualquer relato ou sinal de processo alérgico (vermelhidão, coceira, dor, etc.) será critério para remoção do objeto.

Durante a segunda etapa, o (a) sr (a) deverá permanecer 12 horas de jejum antes de realizar as análises sanguíneas na UNIMED. Qualquer desconforto ou tontura deverá ser informado à equipe de saúde responsável para que sejam tomadas as devidas providências. O (a) sr (a) receberá alimentação (suco e bolachas) após o exame. No período da tarde, durante a avaliação cardiovascular de repouso e o teste de caminhada o (a) sr (a) poderá sentir um pouco de tontura, vista embaçada, cansaço nas pernas e falta de ar ao se levantar ou caminhar. No entanto, o profissional responsável pela pesquisa estará atento a este risco, tomando as devidas precauções para que eventuais intercorrências não aconteçam. Além disso, o (a) sr (a) será orientado a caminhar em uma velocidade imposta pelo sr (a) mesmo, podendo diminuir o ritmo ou parar caso se sinta desconfortável ou cansado (a). Este risco será minimizado, pois será realizada a monitorização prévia dos valores de pressão arterial e frequência cardíaca e identificado precocemente qualquer sinal de hipotensão postural (queda da pressão arterial com a mudança de posição), uma vez que o avaliador estará capacitado com o curso de Suporte Básico de Vida, recomendado pela American Thoracic Society, 2002. Além disso, o pesquisador acompanhará o nível de cansaço de membros inferiores e dispneia (falta de ar) a cada minuto por meio da escala de Borg, com pontuação de 0-10. Ainda o avaliador estará próximo ao sr (a) 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 até o serviço de atendimento apropriado.

O (A) sr(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 terão, ao total, duração de aproximadamente 30 minutos no primeiro dia e 1 hora no segundo dia. Ambos serão aplicados por um profissional qualificado.

Para a realização da avaliação cardiovascular, o (a) sr(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), ter um bom período de sono (tempo e qualidade), vestir roupas e calçados (tênis) confortáveis, fazer uma refeição após o exame de jejum e uma refeição leve até 2 horas antes do teste .

Em relação aos benefícios do referido projeto, após ser avaliado(a), será possível identificar se o(a) sr(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. Além disso, o(a) sr(a) contará com a versão original do seus exames sanguíneos realizados na UNIMED, do seu nível de atividade física registado pelo actígrafo, e do se faça necessário em algum acompanhamento médico dentro ou fora da pesquisa.

A qualquer momento o(a) sr(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) sr(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 Ana Claudia Silva Farche  
Departamento de Fisioterapia  
Telefone: (16)3351-8704  
e-mail: anaclaudiafarche@hotmail.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**

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:** TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS E SÍNDROME DA FRAGILIDADE: REPERCUSSÕES NA MODULAÇÃO AUTÔNOMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

**Pesquisador:** Ana Claudia Silva Farche

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 38206414.2.0000.5504

**Instituição Proponente:** Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 960.329

**Data da Relatoria:** 09/02/2015

#### **Apresentação do Projeto:**

Trata-se de projeto de mestrado a ser realizado junto ao programa de pos-graduacao em Fisioterapia da UFSCar.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Do projeto:

"Objetivo Primario:

Esse estudo tem como objetivo principal avaliar a complexidade da FC no repouso e frente ao estímulo aerobio do teste de caminhada de seis minutos, bem como no periodo de recuperacao.

Objetivo Secundario:

Avaliar a capacidade de algoritmos lineares e nao lineares de analise aplicados as series de intervalos RR e na diferenciacao de individuos frageis, nao frageis e em risco de fragilizacao."

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O projeto apresenta de forma bastante clara os riscos e beneficios aos participantes e detalha medidas de prevencao.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante em seu contexto.

**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: 980.329

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

O TCLE proposto e adequado, a folha de rosto apresentada esta devidamente preenchida e assinada, presente autorização da empresa UNIMED.

**Recomendações:**

-

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

-

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

SAO CARLOS, 23 de Fevereiro de 2015

---

Assinado por:  
Ricardo Carneiro Borra  
(Coordenador)

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SÃO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br