

Universidade Federal de São Carlos – UFSCar  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS  
Programa de Pós-Graduação em Gerontologia – PPGGero

**Thales Batista de Souza**

**Distúrbios ventilatórios obstrutivo e restritivo  
aumentam o risco de incidência de dinapenia em  
pessoas com mais de 50 anos de idade?**

**SÃO CARLOS – SP**

**2023**

**Thales Batista de Souza**

**Distúrbios ventilatórios obstrutivo e restritivo  
aumentam o risco de incidência de dinapenia em  
pessoas com mais de 50 anos de idade?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia da Universidade Federal de São Carlos como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Gerontologia.

Área de concentração: Saúde, Biologia e Envelhecimento

Orientador: Prof. Dr. Tiago da Silva Alexandre

Coorientadora: Dra. Roberta de Oliveira Máximo

**São Carlos – SP**

**2023**

*“Dedico este trabalho à **Deus**, por ser essencial em minha vida, autor do meu destino, meu guia, socorro presente na hora da angústia. À minha esposa **Carla**, minha mãe **Valéria** e ao meu pai **Francisco**”.*

### **APOIO FINANCEIRO**

O presente trabalho faz parte do projeto Jovem Pesquisador concedido ao Prof. Dr. Tiago da Silva Alexandre pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP processo número: 2018/13917-3. O autor foi financiado pela FAPESP processo número: 2021/11142-7. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## Agradecimentos

*“A vida é muito curta para ser pequena”.*

Benjamin Disraeli

Ao meu orientador, **Dr. Tiago da Silva Alexandre**, pela oportunidade de estar na Universidade Federal de São Carlos. Saliento o apoio incondicional, extraordinário e pertinente acompanhando a realização deste trabalho. As suas críticas construtivas e as reflexões foram fundamentais ao longo de todo o percurso. **Muito obrigado sempre serei muito grato ao senhor.**

A minha coorientadora, **Dra. Roberta de Oliveira Máximo**, também pela confiança, pela paciência e por me incentivar e me ajudar sempre que a procurei. Pela orientação e compreensão. **Eu realmente aprendi muito com você.**

Ao professor **Dr. Wagner Mello**, por sua disponibilidade em me ajudar no início do projeto para o mestrado e pelos pertinentes conselhos dados sempre que o procurei.

Tenho uma enorme gratidão pela minha família, por ter sempre guiado os meus passos e me orientado nos bons e maus momentos. A família é mesmo um grande presente de Deus.

Aos membros do **LEPEN**, Aline, Mariane, Paula, Maicon, Natália, Isabella, Patrícia, Thaís, Sara, Marina, Letícia e Valdete, grupo de pesquisa que tanto admiro pelos trabalhos de excelência. Obrigado pela cordialidade e troca de experiências que me fizeram crescer ainda mais como pesquisador e como pessoa.

Aos meus amigos que me apoiaram e proporcionaram momentos de descontração e tranquilidade durante essa fase, Jonathan Rodrigues, Nelson Otoni, Carolina Linjardi, Lucas Machado, Daniel Machado, Willian Afonso, Erik Cacuri, Marcos Morais, Daniel Santos, Mel Sacramento e Sonia Pelegrina.

Aos participantes e a todos os pesquisadores do Estudo *ELSA*, em especial aos professores **Dr. Cesar de Oliveira** e **Dr. Andrew Steptoe**, por disponibilizarem uma base de dados tão rica que tornou viável a realização desta dissertação.

Ao Departamento de Gerontologia (**DGero**) e ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia (**PPGGero**), pela colaboração e recursos oferecidos a nós estudantes vinculados ao Programa.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (**FAPESP**) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (**CAPES**), pelo auxílio financeiro que foi fundamental para o bom desenvolvimento da pesquisa, além de incentivarem a evolução científica em nosso país.

À professora **Dra. Valeria Amorim Pires di Lorenzo** e ao professor **Dr. Maycon Sousa Pegorari**, pelas excelentes contribuições na minha banca de qualificação, as quais foram indispensáveis para o aperfeiçoamento deste trabalho.

Aos meus irmãos **Thiago** e **Diego** com quem posso contar em todos os momentos, me dando forças sempre que eu precisava.

À **Cláudia Crepaldi** e a **Tia Zezé**, obrigado por todo amor, suporte, cuidado e sábios conselhos, permitindo que essa conquista se tornasse realidade.

À minha mãe, **Valéria**, que sempre acreditou em mim e me ajudou a dar o máximo que eu poderia dar. Eu não seria nada sem seu amor infinito e seu apoio constante.

À minha esposa, **Carla**, pelo sorriso diário, pelo apoio incondicional, pelas palavras sábias, pelo abraço reconfortante, sem mágoas nem rancores. Hoje quero parar e agradecer, porque você fez, faz e fará sempre parte de minha história.

Muito obrigado a todos que, de alguma forma, fizeram parte de mais essa fase que se conclui em minha vida.

*“A vida vale a pena quando você  
torce para ela não acabar.”*

Clóvis de Barros Filho

## RESUMO

**Introdução:** O declínio da função pulmonar e da força neuromuscular (dinapenia) ocorrem durante o processo de envelhecimento. Estudos transversais têm demonstrado uma associação entre a redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) e da capacidade vital forçada (CVF) com a diminuição da força neuromuscular. Contudo, nenhum estudo longitudinal foi realizado até o momento. **Objetivo:** Analisar se os distúrbios ventilatórios obstrutivo ou restritivo são fatores de risco para a incidência de dinapenia. **Métodos:** Estudo longitudinal envolvendo 4.975 participantes do *English Longitudinal Study of Aging (ELSA)* com 50 anos ou mais, sem dinapenia na linha de base, e acompanhados por oito anos. A função pulmonar foi avaliada pela espirometria (percentual previsto) e os participantes classificados em: sem distúrbio ventilatório ( $VEF_1 \geq 80\%$ ,  $CVF \geq 80\%$  e a relação  $VEF_1/CVF \geq 70\%$ ), com distúrbio ventilatório obstrutivo ( $VEF_1 < 80\%$  e  $VEF_1/CVF < 70\%$  com CVF normal ou  $< 80\%$ ) ou com distúrbio ventilatório restritivo ( $CVF < 80\%$  e  $VEF_1/CVF > 70\%$  com  $VEF_1$  normal ou  $< 80\%$ ). A incidência de dinapenia foi definida pela força de prensão manual  $< 26$  kg para homens e  $< 16$  kg para mulheres durante os oito anos de acompanhamento. Modelos de regressão de Poisson foram ajustados por características sociodemográficas, comportamentais e clínicas. **Resultados:** A densidade de incidência de dinapenia foi de 14,2/1000 pessoas/ano (IC 95% 12,6 – 15,9) naqueles sem distúrbio ventilatório, 25,1/1000 pessoas/ano (IC 95% 21,2 – 29,7) naqueles com distúrbio ventilatório restritivo e 36,6/1000 pessoas/ano (IC 95% 23,8 – 56,1) naqueles com distúrbio ventilatório obstrutivo. Apresentar distúrbio ventilatório obstrutivo aumentou o risco de desenvolver dinapenia em 62% (IRR: 1,62; IC 95% 1,09 – 2,41). Já apresentar distúrbio ventilatório restritivo aumentou o risco em 37% (IRR: 1,37; IC 95% 1,13 – 1,64). **Conclusão:** Distúrbios ventilatórios obstrutivos e restritivos são fatores de risco para a maior incidência de dinapenia em pessoas com mais de 50 anos. Tais resultados destacam a importância de se monitorar a função pulmonar afim de preservar a força neuromuscular e a saúde respiratória à medida que se envelhece.

**Descritores:** Espirometria, Função pulmonar, Volume expiratório forçado no primeiro segundo, Capacidade vital forçada, Dinapenia, Força de preensão manual, Envelhecimento.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

**Figura 1** – Desenho do *English Longitudinal Study of Ageing* ..... 17

**Figura 2** – Fluxograma da amostra do Estudo – linha de base e período de acompanhamento ..... 19

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Síntese dos estudos que analisaram a associação entre a baixa função pulmonar e a força neuromuscular .....	12
--	----

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Análise comparativa das características sociodemográficas, comportamentais, condições de saúde e medidas antropométricas dos 4.975 participantes não dinapênicos na linha de base, de acordo com a presença e tipo de distúrbio ventilatório em participantes do Estudo *ELSA* (2012) .....38

**Tabela 2.** Densidade de Incidência de dinapenia de acordo com a presença e tipo de distúrbio ventilatório dos participantes após oito anos de acompanhamento - Estudo *ELSA* (2004 – 2012) .....40

**Tabela 3.** Modelo de regressão de Poisson para incidência de dinapenia durante oito anos de acompanhamento - Estudo *ELSA* (2004 – 2012) .....41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVE – Acidente Vascular Encefálico

ATS – *American Thoracic Society*

CVF – Capacidade Vital Forçada

CES-D – *Center for Epidemiological Studies Depression Scale*

DPOC – Doença Obstrutiva Crônica

ELSA – *English Longitudinal Study of Ageing*

ERS – *European Respiratory Society*

GH – Hormônio do Crescimento

IGF-1 – Fator de Crescimento Relacionado à Insulina

IL- 6 – Interleucina 6

IPW – *Inverse Probability Weighting*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PFE – Pico de Fluxo Expiratório

TNF-  $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral Alfa

VEF<sub>1</sub> – Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>16</b>
3.1	Estudo <i>ELSA</i> .....	16
3.2	Amostra .....	18
3.3	Desfecho – Força Neuromuscular .....	20
3.4	Exposição de Interesse – Função Pulmonar .....	20
3.5	Variáveis de Controle.....	21
3.6	Aspectos Éticos .....	23
3.7	Análises Estatísticas .....	23
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>25</b>
4.1	ARTIGO .....	26
	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>50</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>52</b>

## **Apresentação**

O presente trabalho foi realizado de acordo com as normas do Programa de Pós-Graduação em Gerontologia (PPGGero) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e desenvolvido no Laboratório de Estudos em Epidemiologia e Envelhecimento (LEPEN) sediado na mesma Universidade.

Esta dissertação está inserida em uma das linhas de pesquisa do orientador: “Envelhecimento musculoesquelético: seus impactos metabólicos, funcionais e mecanismos de reabilitação” bem como na linha de pesquisa do PPGGero: “Saúde, Biologia e Envelhecimento”.

O LEPEN é financiado pelo CNPQ (Processos Número 2021/11142-7 e 303981/2017-2) e pela FAPESP (Projeto Jovem Pesquisador sob o Processo Número 2018/13917-3). Nele está sediado o *International Collaboration of Longitudinal Studies of Aging (InterCoLAging)*, um consórcio internacional de estudos longitudinais envolvendo o *ELSA Study (English Longitudinal Study of Ageing)*, o *MHAS Study (Mexican Health and Aging Study)* e o Estudo ELSI (Estudo Longitudinal da Saúde e Bem Estar dos Idosos Brasileiros), sendo todos esses estudos longitudinais de múltiplas coortes. O *InterCoLAging* é coordenado pelo orientador da presente dissertação e está sediado no Departamento de Gerontologia da UFSCar, tendo por objetivo unir esforços numa colaboração internacional envolvendo estudos longitudinais.

Foram utilizados dados do Estudo *ELSA* para realização deste trabalho durante o mestrado. O presente estudo tem como objetivo verificar se distúrbios ventilatórios obstrutivo e restritivo aumentam o risco de incidência de dinapenia em pessoas com mais de 50 anos de idade. Como resultados foi possível verificar que

os participantes com distúrbio ventilatório obstrutivo apresentaram um risco 62% (IRR: 1,62; IC 95% 1,09 – 2,41) maior de desenvolverem dinapenia quando comparados àqueles sem distúrbio ventilatório enquanto aqueles com distúrbio ventilatório restritivo apresentaram um risco 37% (IRR: 1,37; IC 95% 1,13 – 1,64) maior de desenvolverem dinapenia quando comparados àqueles sem distúrbio ventilatório.

**Lista de referências de artigos (publicados, submetidos ou em fase de submissão), patentes, eventos/resumos, prêmios, participação em projetos de pesquisa e extensão ou outros produtos desenvolvidos pela aluna durante o mestrado:**

#### **1. Manuscrito em parceria sob revisão**

##### **Participação como coautor**

I. Souza, D. C. Oliveira, **T. B. Souza**, P. C. Ramírez, N. C. Soares, M. M. Luiz, M. L. B. Delinocente, **A. Steptoe**, **C. Oliveira**, **T. S. Alexandre**. Dynapenia, low muscle mass or sarcopenia: Which best predicts mobility decline in older women with normal gait speed?

*\* Os autores sublinhados são parceiros internacionais.*

## 2. Resumos apresentados em Congressos e publicados em Anais:

O pesquisador participou da coautoria de Pôster e da Apresentação Oral do trabalho intitulado *“Dynapenia, low muscle mass or sarcopenia: which best predicts mobility decline in older women with normal gait speed?”* no **World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases**, realizado nos dias 04 e 07 de Maio de 2023 em Barcelona.

## 3. Participação em eventos científicos

Curso de Anatomia Respiratória

Jaleko, ARTMED, Brasil (2022 – 2022).

Curso de Fisiologia Respiratória

Jaleko, ARTMED, Brasil (2022 – 2022).

Curso de extensão universitária em Modelos de Regressão Aplicados em Epidemiologia I. Centro de Apoio à Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, CEAP/FSP, Brasil (2021 – 2021).

Curso de extensão universitária em Modelos de Regressão Aplicados em Epidemiologia II. Centro de Apoio à Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, CEAP/FSP, Brasil (2021 – 2021).

Curso de extensão universitária em Modelos de Regressão Aplicados em Epidemiologia III. Centro de Apoio à Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, CEAP/FSP, Brasil (2021 – 2021).

Certificação em Liderança, Capacidade de Aprender e Resiliência Conteúdo. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, PUCRS, Brasil (2021 – 2021).

Minicurso de Pesquisa bibliográfica: do planejamento à execução. Universidade Federal de São Carlos, UFSCAR, Brasil (2021 – 2021).

#### **4. Participação em projetos de pesquisa:**

O aluno é integrante do *International Collaboration of Longitudinal Studies of Aging – InterCoLAgging*, um consórcio de estudos longitudinais envolvendo o *ELSA Study (English Longitudinal Study of Aging)*, o *MHAS Study (Mexican Health and Aging Study)* e o Estudo ELSI (Estudo Longitudinal da Saúde e Bem Estar dos Idosos Brasileiros), sendo estes estudos longitudinais de múltiplas coortes, a fim de unir esforços numa colaboração internacional, o qual recebe apoio financeiro do CNPQ – Processo Número 303981/2017-2.

#### **5. Disciplinas cursadas durante o mestrado:**

As disciplinas cursadas totalizaram 42 créditos, 7 a mais que a quantidade mínima exigida pelo PPGGero, sendo todas avaliadas com conceito A. As disciplinas

cursadas foram: Métodos de Pesquisa Aplicados à Gerontologia (2021); Fundamentos Teóricos da Gerontologia (2021); Seminários Avançados de Pesquisa em Gerontologia (2021); Tópicos em Saúde, Biologia e Envelhecimento: Análises de Dados Epidemiológicos (2021) e Bioestatística (2021).

O aluno também cursou a disciplina “Modelos de Regressão aplicados em Epidemiologia I, II e III” na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo – USP (2021), sendo aprovado em todas com conceito A.

### **Link do currículo Lattes e ORCID**

Currículo Lattes disponível em: <http://lattes.cnpq.br/8503875930814465>

ORCID disponível em: <https://orcid.org/0000-0003-3534-1174>

### **Breve descrição da dissertação para o público leigo:**

O presente estudo demonstrou que pessoas com mais de 50 anos de idade que apresentam distúrbios ventilatórios obstrutivo ou restritivo têm maior risco de apresentar perda da força muscular ao longo do tempo.

## 1 INTRODUÇÃO

O rápido envelhecimento populacional tornou-se um desafio mundial urgente. Em 2020, havia 727 milhões de pessoas com 65 anos ou mais no mundo. Espera-se que nos próximos 30 anos o número de pessoas idosas dobre, atingindo mais de 1,5 bilhão em 2050<sup>1</sup>. O processo de envelhecimento está associado a algumas alterações em múltiplos sistemas corporais como, por exemplo, o neuromuscular e o pulmonar com importantes consequências clínicas para essa população<sup>1,2</sup>.

No que tange ao sistema neuromuscular há um declínio progressivo da massa muscular (sarcopenia)<sup>3,4</sup> e da força neuromuscular (dinapenia)<sup>5,6</sup>. Aos 60 anos, a taxa de declínio da massa muscular varia de 2 a 4% ao ano, sendo maior nos membros inferiores do que nos membros superiores. Por outro lado, o declínio da força neuromuscular é cerca de três vezes maior, ou seja, da ordem de 6 a 12% ao ano<sup>7</sup>. Essa relação não linear entre o declínio da massa muscular e da força neuromuscular ocorre por diversas alterações neurológicas, musculares, celulares e metabólicas relacionada à idade<sup>5</sup>.

Dentre as alterações neurológicas capazes de interferir na força neuromuscular e que ocorrem a medida que a idade avança, a mais importante é uma hipoexcitabilidade cortical que ocorre por uma baixa modulação da atividade das redes motoras corticais, gerando, por consequência, uma hipoexcitabilidade medular<sup>5</sup>. A hipoexcitabilidade medular por sua vez gera uma lentidão na velocidade de descarga do impulso nervoso nas unidades motoras resultando em perda de unidades motoras tipo II (rápidas) e alterações na sua propriedade de descarga. Consequentemente, ocorre uma reinervação das fibras tipo II por unidades motoras responsáveis pelas fibras do tipo I (lentas) seguida de atrofia muscular<sup>8,9</sup> e lentidão

na condução do impulso nervoso para o músculo<sup>5</sup>. Em relação as alterações musculares, ocorre atrofia, mudanças na arquitetura muscular como alterações na quantidade de fibras elásticas, redução do comprimento do fascículo e do ângulo de penetração do músculo e rigidez dos tendões, sendo esses componentes parcialmente responsáveis pelo declínio da força neuromuscular<sup>5</sup>.

Duas questões celulares interferem na massa e na força neuromuscular com o processo de envelhecimento: disfunção mitocondrial e mudança no padrão de diferenciação das células satélites<sup>10</sup>. A disfunção mitocondrial aumenta os níveis de espécies reativas de oxigênio, aumentando o estresse oxidativo e causando uma inflamação de baixo grau denominada de “*inflammaging*”<sup>10</sup>. A *inflammaging*, caracterizada pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF –  $\alpha$ ) e a interleucina 6 (IL-6), estimula as vias proteolíticas e o catabolismo muscular<sup>10</sup>. Quanto a mudança no padrão de diferenciação das células satélites, há uma diminuição no número dessas células causando um menor crescimento, reparo e regeneração das fibras musculares<sup>10</sup>.

Com relação às alterações hormonais ocorre uma diminuição da secreção do hormônio do crescimento (GH), do fator de crescimento relacionado à insulina (IGF-1), da insulina, da testosterona e do estrogênio<sup>11</sup>. A diminuição da secreção de GH causa redução da síntese proteica, declínio da massa muscular e da função imunológica<sup>11</sup>. O IGF-1 reduzido diminui o anabolismo proteico e aumenta a resistência à insulina prejudicando a mielinização, germinação e reparação de axônios danificados<sup>12</sup>. A redução dos níveis de testosterona com o envelhecimento diminui a concentração de cálcio sérico e do IGF-1 e, portanto, impede o crescimento muscular e a reparação de neurônios motores<sup>12</sup>. Por fim, a redução do estrogênio gera menor ativação das células satélites com consequente diminuição

da regeneração muscular<sup>13-16</sup>. Portanto, todas essas alterações hormonais afetam, de forma distinta, a massa e a força neuromuscular<sup>12</sup>.

Além dessas modificações citadas anteriormente, há também um aumento da infiltração de gordura intramuscular denominada de mioesteatose<sup>10</sup>. A mioesteatose estimula a secreção de citocinas gerando inflamação de baixo grau (*inflammaging*) e prejudicando a oxidação dos ácidos graxos mitocondriais elevando, por consequência, os níveis de espécies reativas de oxigênio por aumento do estresse oxidativo<sup>10</sup>. Todo esse efeito lipotóxico da infiltração de gordura intramuscular aumenta, ainda mais, as vias proteolíticas e o catabolismo muscular potencializando o declínio da massa e da força neuromuscular<sup>17</sup>.

Em 2008, Clark e Manini<sup>5,18</sup> cunhou o termo *dinapenia* para definir esse declínio da força neuromuscular relacionado à idade. Os autores<sup>5,18</sup> entendem que associar mudanças na massa muscular e na força muscular e conceituá-las como uma entidade única, denominada sarcopenia, implica em reconhecer a existência de uma relação causal em que as alterações na massa muscular estão diretamente associadas a força neuromuscular. No entanto, evidências apontam para outras adaptações da função fisiológica que desempenham um papel mais significativo na redução da força do que a simples diminuição da massa muscular<sup>19-21</sup> e, por isso, embora a perda de massa muscular relacionada à idade seja um importante determinante da força neuromuscular, ela só explica parcialmente a perda dessa força<sup>19,21</sup>.

Nessa perspectiva, desde 2008, Clark e Manini recomendam a utilização do termo "*dinapenia*" para descrever a redução da força neuromuscular no envelhecimento, bem como as mudanças na função contrátil e neurológica relacionadas a essa condição<sup>19,21</sup>.

Diante disso, é importante dizer que o termo dinapenia vem sendo amplamente utilizado na comunidade científica e diversos estudos epidemiológicos têm evidenciado fortes associações da dinapenia com a incapacidade física e mortalidade, ressaltando a magnitude dessa condição no âmbito da saúde pública<sup>22-25</sup>.

Em 2014, o projeto *Sarcopenia da Foundation for the National Institutes of Health (FNIH)* compilou dados de nove pesquisas de base populacional realizadas em diversas regiões do mundo, envolvendo um total de 26.625 pessoas idosas residentes na comunidade. Com base nessas informações, concluiu-se que o termo "déficit de função muscular esquelética" seria o mais apropriado para descrever a relação entre a redução da massa muscular e da força neuromuscular em pessoas idosas e para isso recomendou um ponto de corte para a força de preensão manual, ou seja, valores < 26 kg para homens e < 16 kg para mulheres, como os melhores indicadores de fraqueza muscular clinicamente evidente<sup>26,27</sup>. Esse ponto de corte têm sido associado de forma significativa com desfechos negativos, como limitação da mobilidade, incapacidade funcional e mortalidade<sup>26-30</sup> em pessoas idosas. Ainda, a força de preensão manual é considerada uma medida confiável para mensurar a dinapenia<sup>26-28</sup>.

A dinapenia está associada a fatores sociodemográficos e econômicos<sup>31,32</sup> como o sexo feminino<sup>33-35</sup>, a baixa escolaridade e renda<sup>33</sup> e o estado civil solteiro<sup>36</sup>. Há também a influência de fatores comportamentais como tabagismo, consumo excessivo de álcool<sup>37,38</sup> e inatividade física bem como de condições clínicas como desnutrição<sup>37</sup>, anemia, hipertensão arterial sistêmica e diabetes<sup>36,39</sup>, doenças renais e hepáticas, doença cardíaca, osteoartrite, câncer, quedas<sup>40,41</sup>, fragilidade, redução da função pulmonar e doenças pulmonares<sup>36,41</sup>.

O envelhecimento afeta a função pulmonar por alterações anatômicas e fisiológicas como a calcificação das articulações costais e vertebrais, estreitamento do espaço intervertebral e intercostal, aumento da curvatura cifótica da coluna torácica e do diâmetro anteroposterior do tórax, atrofia dos músculos acessórios da respiração, redução da expansão da caixa torácica, diminuição da força do diafragma, diminuição da elasticidade pulmonar, aumento da complacência pulmonar, redução dos fluxos expiratórios, redução da capacidade da difusão do oxigênio e colapso prematuro de vias aéreas<sup>42</sup>. Tais alterações anatômicas e fisiológicas repercutem numa redução de volumes e capacidades pulmonares como, por exemplo, o volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), a capacidade vital forçada (CVF) e a relação  $VEF_1/CVF$ <sup>43-45</sup>.

O  $VEF_1$  é a quantidade máxima de ar que um indivíduo pode expelir durante o primeiro segundo após uma inspiração máxima<sup>43,46</sup>. De maneira geral, o declínio esperado do  $VEF_1$  para adultos é de 25 ml/ano<sup>47</sup> enquanto para pessoas idosas o declínio esperado é de 52 ml/ano. Entretanto, nos homens, o declínio no  $VEF_1$  é mais acentuado do que nas mulheres em cerca de 5 ml/ano<sup>48</sup>. Por fim, quando o  $VEF_1$  estiver abaixo de 80% do previsto confirma-se a presença de limitação do fluxo aéreo<sup>49</sup>.

A CVF é definida como o volume total de ar exalado com esforço máximo a partir de uma inspiração máxima<sup>44</sup>. O declínio esperado da CVF para adultos é de 10 ml/ano<sup>50</sup> enquanto para pessoas idosas o declínio esperado é de 65,6 ml/ano<sup>50</sup>. Define-se que quando a CVF estiver abaixo de 80% do previsto há uma baixa função pulmonar<sup>49</sup>.

Tanto o  $VEF_1$  quanto a CVF diminuem com a idade, mas o envelhecimento e a perda da retração elástica do pulmão levam a redução do  $VEF_1$  mais rapidamente

do que a CVF de modo que a relação  $VEF_1/CVF$  é reduzida progressivamente com a idade<sup>51-53</sup>. A relação  $VEF_1/CVF$ <sup>43,45,54</sup> é bastante aplicada na avaliação de doenças respiratórias. A *American Thoracic Society* e o *European Respiratory Society* (ATS/ERS) recomendam que o  $VEF_1/CVF$  esperado para adultos jovens ou seja cerca de 85% e, a partir dos 70 anos, diminui para cerca de 70% - 75%<sup>55</sup>. Na presença da CVF ou  $VEF_1$  alterados, a relação  $VEF_1/CVF$  absoluta faz a distinção entre um distúrbio ventilatório obstrutivo ou restritivo. Uma combinação de  $VEF_1 < 80\%$  e  $VEF_1/CVF < 70\%$  com CVF normal ou  $< 80\%$  caracterizam um distúrbio ventilatório obstrutivo. Uma combinação de  $CVF < 80\%$  e  $VEF_1/CVF > 70\%$  com  $VEF_1$  normal ou  $< 80\%$ , caracterizam um distúrbio ventilatório restritivo. Por fim, uma combinação de  $VEF_1 \geq 80\%$ ,  $CVF \geq 80\%$  e a relação  $VEF_1/CVF \geq 70\%$  caracterizam ausência de distúrbio ventilatório<sup>49,56</sup>.

A determinação total dos volumes pulmonares por espirometria compreende uma das fases da avaliação funcional pulmonar<sup>57</sup>. Uma vez que o comportamento mecânico do pulmão é embasado em suas propriedades elásticas e em seu volume, a aferição dos volumes pulmonares oferece informações que podem ser essenciais para a designação do estado fisiológico do pulmão e de sua capacidade ventilatória<sup>58</sup>.

O declínio da função pulmonar parece ser um dos fatores que contribuem para a redução da força neuromuscular ao longo do tempo. O avanço da idade traz uma mudança considerável na estrutura e na função pulmonar. Como mencionado anteriormente, as mudanças anatômicas nas articulações torácicas e na musculatura acessória da respiração repercutem numa redução da expansão da caixa torácica<sup>57-59</sup>. Essas mudanças morfológicas da caixa torácica são responsáveis pela diminuição do comprimento dos músculos intercostais<sup>60</sup> e da

capacidade de gerar força do diafragma, músculo que tem um papel preponderante na força da musculatura respiratória<sup>61</sup>, contribuindo para o declínio significativo da ventilação pulmonar e, conseqüentemente, da função pulmonar a medida que a pessoa envelhece<sup>62</sup>.

Com o envelhecimento também ocorrem mudanças na constituição do tecido conjuntivo do pulmão que levam a uma diminuição não uniforme do recolhimento elástico pulmonar e aumento da complacência do parênquima pulmonar<sup>59,63</sup>. Conseqüentemente, há um aumento de 30% no esforço respiratório por conta da diminuição da elasticidade pulmonar, achatamento diafragmático e da redução da eficiência das contrações musculares. Isso repercute numa redução do volume de reserva inspiratório e, por consequência, numa redução da capacidade vital relacionados com a diminuição do VEF<sub>1</sub>, CVF e da relação VEF<sub>1</sub>/CVF. Ademais, a fraqueza dos músculos respiratórios resulta em deficiência da mecânica respiratória ocasionando dificuldades dos pulmões em captar o oxigênio do ar atmosférico, com um declínio do VEF<sub>1</sub> e da CVF<sup>60</sup>. Tais questões dão origem a uma diminuição da troca gasosa nos pulmões<sup>64</sup> e, portanto, podem aumentar as demandas metabólicas de oxigênio e diminuir a reserva de energia celular.

Algumas alterações estruturais ocorrem no parênquima pulmonar e nas pequenas vias aéreas com a idade avançada. Há um aumento dos alvéolos e um aumento do diâmetro dos ductos, sacos alveolares e uma diminuição nos bronquíolos respiratórios. Além disso, as paredes alveolares são mais espessas, devido a deposição cumulativa da membrana basal em consequência da renovação celular. Também, a densidade de capilares pulmonares por alvéolos é reduzida em decorrência das alterações da elastina e colágeno<sup>65,66</sup>. Por conta disso, ocorrem alterações fisiológicas como aumento do volume residual que prejudica a retração

elástica pulmonar e a troca gasosa pulmonar<sup>65</sup>. Além de todas essas alterações ocorre a diminuição do diâmetro brônquico, que resulta em aumento da resistência das vias aéreas, particularmente nas vias aéreas periféricas, levando assim, a uma diminuição do VEF<sub>1</sub> e da CVF<sup>67</sup>.

Além do processo de envelhecimento, a fisiopatologia do distúrbio ventilatório restritivo consiste na destruição do parênquima pulmonar distal devido a infiltrados de inflamação e toxinas (causas intrínsecas), bem como por uma função mecânica alterada muitas vezes induzida por deformações da caixa torácica devido a condições extra parenquimatosas (causas extrínsecas) que impõem uma barreira física às trocas gasosas e diminui a complacência do tecido pulmonar<sup>68</sup>.

Por outro lado, os distúrbios ventilatórios obstrutivos, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, bronquiectasias, enfisema e bronquiolite são caracterizados por uma limitação persistente do fluxo aéreo que geralmente é progressiva e associada a uma resposta inflamatória crônica aumentada nas vias aéreas e no pulmão, desencadeada por partículas ou gases nocivos. Essa restrição do fluxo de ar amplifica o esforço controlado e desencadeia alterações na dinâmica ventilatória, gerando hiperinsuflação pulmonar tanto em situações estáticas quanto dinâmicas<sup>69,70</sup>.

Em última instância, tanto o distúrbio ventilatório obstrutivo quanto o restritivo cursam com uma redução da função ventilatória, que por sua vez, pode diminuir o aporte de oxigênio necessário para as funções corporais e gerar uma disfunção mitocondrial. Os efeitos deletérios na mitocôndria, como a diminuição da capacidade oxidativa mitocondrial induz um processo inflamatório (aumento das citocinas) e pode prejudicar a respiração celular e aumentar susceptibilidade à fadiga<sup>71,72</sup>, tendo o potencial de gerar danos musculoesqueléticos, atrofia muscular, diminuição das

fibras tipo II e comprometer o reparo dos neurônios motores associados à dinapenia<sup>73-75</sup>.

Contudo, apesar do reconhecimento de que a diminuição da função pulmonar à medida que a idade avança tem importantes consequências no músculo estriado esquelético, apenas estudos transversais foram realizados. Ademais, estes estudos fizeram análises num sentido bidirecional das associações: 1) analisaram se existe associação entre a pior função pulmonar e o aumento da chance de apresentar baixa força neuromuscular e; 2) analisaram se existe associação entre a baixa força neuromuscular e o aumento da chance de apresentar pior função pulmonar.

Por exemplo, Landi e colaboradores<sup>76</sup>, também em estudo transversal, analisaram 925 participantes de ambos os sexos com 55 anos ou mais no intuito de avaliar se existia correlação entre a função pulmonar e força de preensão manual. Ademais, propunham analisar a acurácia da CVF e VEF<sub>1</sub> de identificar baixa força muscular. A função pulmonar foi avaliada pela CVF e pelo VEF<sub>1</sub>, em litros, através da espirometria. A função muscular foi avaliada pelo teste da força de preensão manual por dinamometria. O estudo demonstrou que a CVF e a VEF<sub>1</sub> apresentavam uma associação linear positiva com a força neuromuscular, ou seja, o aumento da CVF e do VEF<sub>1</sub> repercutia em maior força de preensão manual. Quanto à acurácia, em homens, o ponto de corte da CVF < 3,6 L apresentou 88% de sensibilidade e 60% de especificidade enquanto o ponto de corte do VEF<sub>1</sub> < 2,6 apresentou 89% de sensibilidade e 45% de especificidade para identificar baixa força muscular (< 42 kg). Em mulheres, o ponto de corte da CVF < 2,56 L apresentou 86% de sensibilidade e 48% de especificidade enquanto o ponto de corte do VEF<sub>1</sub> < 1,80 L apresentou 88% de sensibilidade e 50% de especificidade para identificar baixa força muscular (< 24 kg).

Similarmente, Chen e colaboradores<sup>77</sup>, em um estudo transversal analisaram 1.519 homens e mulheres chineses com 57 anos ou mais com o objetivo de verificar se a melhor função pulmonar estaria associada a maior força de preensão manual. A função pulmonar foi avaliada por espirometria através do volume expiratório forçado no terceiro segundo (VEF<sub>3</sub>) e a capacidade vital forçada (CVF), obtidos em litros. A força de preensão manual foi medida por dinamometria no lado dominante e a média de três testes (kg) foi usada nas análises. Em modelos brutos, os autores demonstraram que para cada aumento 0,02 L na CVF e 0,03 L no VEF<sub>3</sub> nos homens e cada aumento de 0,01 L na CVF e VEF<sub>3</sub> nas mulheres resultaram em um aumento de 1 kg na força de preensão manual.

Avaliando a relação no sentido oposto, Son e colaboradores<sup>78</sup>, em estudo transversal, avaliaram 605 mulheres coreanas com 65 anos ou mais com o objetivo de avaliar se a baixa força neuromuscular estaria associada à menores valores de VEF<sub>1</sub> e CVF. A força de preensão manual foi analisada em quartis. Os volumes e capacidades pulmonares foram avaliados por espirometria. O baixo VEF<sub>1</sub> e a baixa CVF foram definidas com base no limite inferior normal (95% de IC) da distribuição amostral de um estudo envolvendo 4.816 coreanos. Os pontos de corte adotados foram: < 80,7% do VEF<sub>1</sub> e < 81,5% da CVF. Os autores observaram maiores chances de declínio do VEF<sub>1</sub> (OR = 2.62; IC 95% 1.12 – 6.15) e da CVF (OR = 3.46; IC 95% 1.52–7.88) nos participantes que pertenciam ao menor quartil de força de preensão manual (Q1 ≤ 19,25 kg) quando comparados àqueles que estavam no maior quartil (Q4 ≤ 25,31 – 37,30 kg).

Por fim, Han e colaboradores<sup>79</sup>, em estudo transversal, analisaram 5.303 participantes *do Korean National Health and Nutrition Examination Survey* com mais de 40 anos e de ambos os sexos, no intuito de verificar se a força de preensão

manual estaria associada à função pulmonar. A força de prensão manual em kg foi considerada como exposição. Já a função pulmonar foi avaliada por espirometria pré broncodilatador e o VEF<sub>1</sub>, a CVF, a VEF<sub>1</sub>/CVF e o FEF, em litros, foram considerados como desfecho. Os pontos de corte dos valores preditos normais para o VEF<sub>1</sub> e para a CVF foram derivados de uma ampla amostra de estudos populacionais e as variáveis usadas para calculá-lo foram sexo, idade, etnia, peso e altura. Os participantes também foram classificados de acordo com os critérios da *American Thoracic Society* em: normais quanto à função pulmonar quando a VEF<sub>1</sub>/CVF fosse  $\geq 70\%$  e a CVF  $\geq 80\%$  do normal predito; com distúrbio obstrutivo quando a VEF<sub>1</sub>/CVF fosse  $< 70\%$  para o normal predito e; com distúrbio restritivo quando a VEF<sub>1</sub>/CVF fosse  $\geq 70\%$  e a CVF  $< 80\%$  para o normal predito.

Os resultados das análises de regressão linear múltipla estratificados por sexo e controladas por idade, peso, altura, renda familiar, escolaridade, estado de empregabilidade, nível de atividade física, fumo, álcool, diabetes, angina, infarto, acidente vascular encefálico e fatores nutricionais demonstraram uma associação positiva entre a força de prensão manual e o VEF<sub>1</sub> (homens:  $\beta=0,18$ ,  $P<0,001$ , mulheres:  $\beta=0,21$ ,  $p<0,001$ ) e entre a força de prensão manual e a CVF (homens:  $\beta=0,23$ ,  $p<0,001$ , mulheres:  $\beta=0,24$ ,  $p<0,001$ ). Entretanto, os autores reportaram apenas os resultados dos parâmetros isolados de VEF<sub>1</sub> e CVF sem demonstrar os resultados pelas classificações dos distúrbios ventilatórios obstrutivo e restritivo conforme previamente proposto.

**Quadro 1.** Síntese dos estudos que analisaram a associação entre a baixa função pulmonar e a força neuromuscular.

Autor, ano	Amostra	Delineamento do estudo	Função Pulmonar	Medida Muscular	Achados
Landi et al., 2020	Italiana Homens e Mulheres ≥ 55 anos n = 925	Transversal	CVF e VEF <sub>1</sub> em litros	Força de preensão manual em kg  Fraqueza Homens: < 42 kg Mulheres: < 24 kg	<p>CVF e a VEF<sub>1</sub> apresentaram uma associação linear positiva com a força neuromuscular</p> <p>CVF &lt; 3,6 = Sensibilidade de 88% e Especificidade de 60% para identificar fraqueza em homens</p> <p>CVF &lt; 2,56 = Sensibilidade de 86% e Especificidade de 48% para identificar fraqueza em mulheres</p> <p>VEF<sub>1</sub> &lt; 2,6 = Sensibilidade de 89% e Especificidade de 45% para identificar fraqueza em homens</p> <p>VEF<sub>1</sub> &lt; 1,8 = Sensibilidade de 88% e Especificidade de 50% para identificar fraqueza em mulheres</p>

Chen et al., 2020	Chinesa Homens e Mulheres ≥ 57 anos n = 1.519	Transversal	VEF <sub>3</sub> e CVF em litros	Força de preensão manual (kg)	Cada aumento 0,02 L na CVF e 0,03 L no VEF <sub>3</sub> nos homens bem como cada aumento de 0,01 L na CVF e VEF <sub>3</sub> nas mulheres resultou em aumento de 1 kg na força de preensão manual
Son et al., 2018	Coreana Mulheres ≥ 65 anos n = 605	Transversal	Valores Preditos CVF < 81,5% VEF <sub>1</sub> < 80,7%	Força de preensão manual em quartis Q1 = ≤ 19.25 kg; Q2 = ≤ 19.25 – 22.30 kg; Q3 = ≤ 22.31 – 25.30 kg; Q4 = ≤ 25.3 – 37.30 kg.	Maior chance de declínio no VEF <sub>1</sub> (OR = 2.62 IC 95% 1.12 – 6.15) e na CVF (OR = 3.46 IC 95% 1.52– 7.88) naqueles que tinham menor força de preensão manual (Q1)
Han et al., 2018	Coreana Homens e Mulheres > 40 anos n = 5.303	Transversal	VEF <sub>1</sub> , CVF, VEF <sub>1</sub> /CVF e FEF em litros  Valores Preditos de VEF <sub>1</sub> e CVF	Força de preensão manual em kg	Associação positiva entre força de preensão manual e VEF <sub>1</sub> (homens: β=0,18, p<0,001, mulheres: β=0,21, p<0,001)  Associação positiva entre força de preensão manual e CVF (homens: β=0,23, p<0,001, mulheres: β=0,24, p<0,001)

Portanto, é possível observar que, além de transversais, os estudos prévios apresentam metodologias distintas. Portanto, apesar da literatura sustentar a hipótese de que a redução da função pulmonar leva a redução da força neuromuscular, ao que se sabe, até o momento, não há estudos longitudinais que avaliaram se os distúrbios ventilatórios obstrutivo ( $VEF_1 < 80\%$  e  $VEF_1/CVF < 70\%$  com CVF normal ou  $< 80\%$ ) e restritivo ( $CVF < 80\%$  e  $VEF_1/CVF > 70\%$  com  $VEF_1$  normal ou  $< 80\%$ ) são fatores de risco para a incidência de dinapenia. Dessa forma, a seguinte hipótese foi testada: os distúrbios ventilatórios obstrutivo e restritivo são fatores de risco para a incidência de dinapenia em pessoas com mais de 50 anos de idade.

## **2 OBJETIVO**

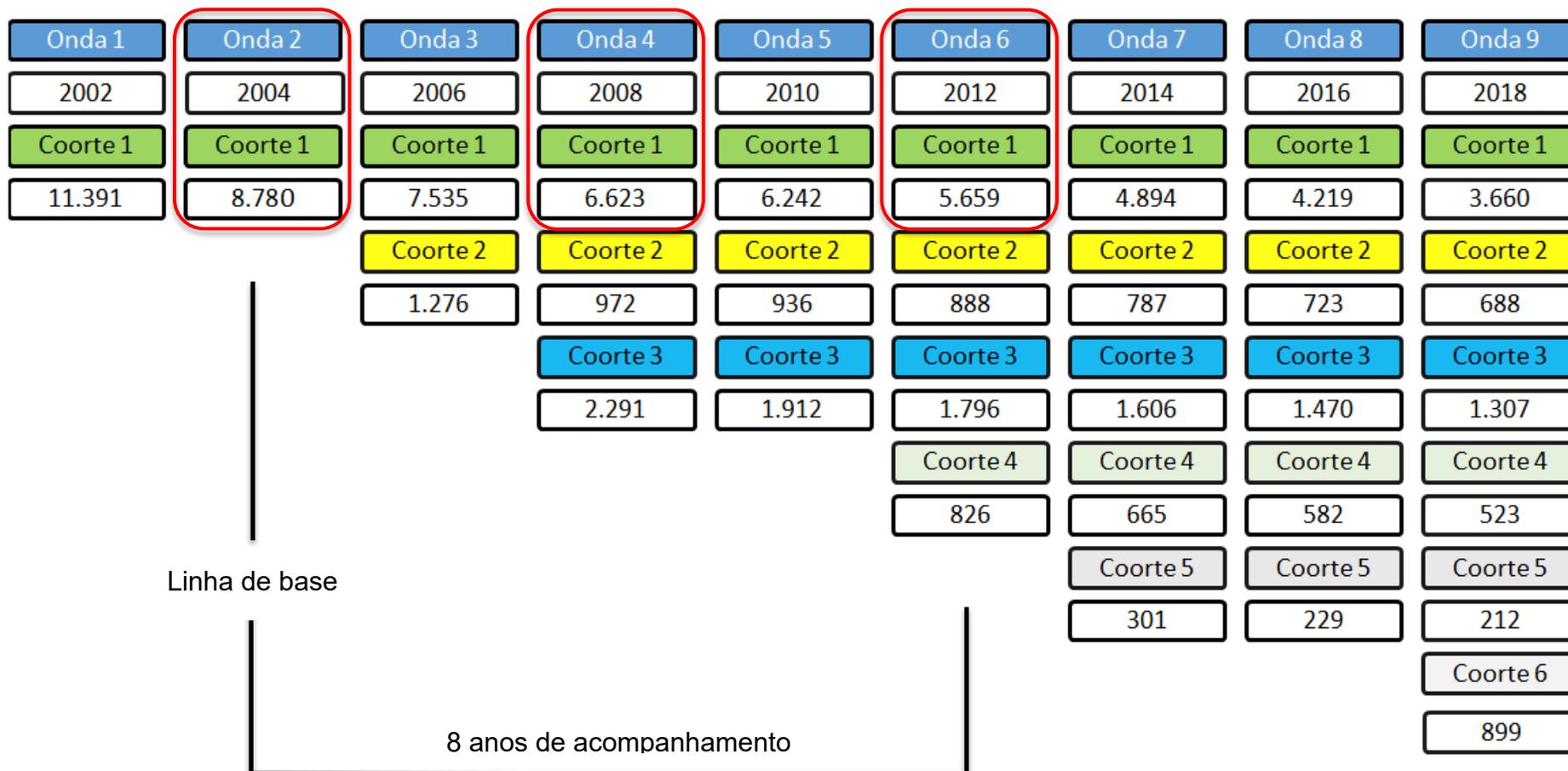
Analisar se os distúrbios ventilatórios obstrutivo e restritivo são fatores de risco para a incidência de dispnéia em pessoas com mais de 50 anos de idade durante oito anos de acompanhamento.

### 3 MATERIAIS E METÓDOS

#### 3.1 Estudo *ELSA*

O Estudo *ELSA* é um estudo de coorte prospectivo composto por uma amostra representativa da população da Inglaterra com 50 anos ou mais<sup>80</sup>. O Estudo iniciou-se em 2002 com 11.391 participantes que são entrevistados a cada dois anos<sup>81,82</sup>. Os dados obtidos através de entrevistas e questionários autoaplicáveis se referem a domínios de saúde e invalidez, circunstância econômica, participação social e redes de bem-estar.

Em 2004/2005 (Onda 2), 8.780 participantes foram reentrevistados, momento em que ocorreu pela primeira vez, a avaliação de enfermagem com coleta de biomarcadores sanguíneos, medidas de desempenho físico, avaliação antropométrica e espirométrica. A partir de então, as visitas da enfermagem passaram a se repetir a cada quatro anos, sendo que em 2008/2009 (Onda 4) foram reavaliados 6.623 participantes da coorte 1 e em 2012/2013 (Onda 6) foram reavaliados 5.659 participantes<sup>83</sup>. A descrição detalhada do plano amostral inicial do Estudo *ELSA* pode ser consultada em Marmot e colaboradores<sup>84</sup>. O desenho do Estudo bem como seu respectivo número de participantes em cada coorte e onda estão representados na Figura 1. Circuladas em vermelho estão as ondas que serão utilizadas na presente dissertação.

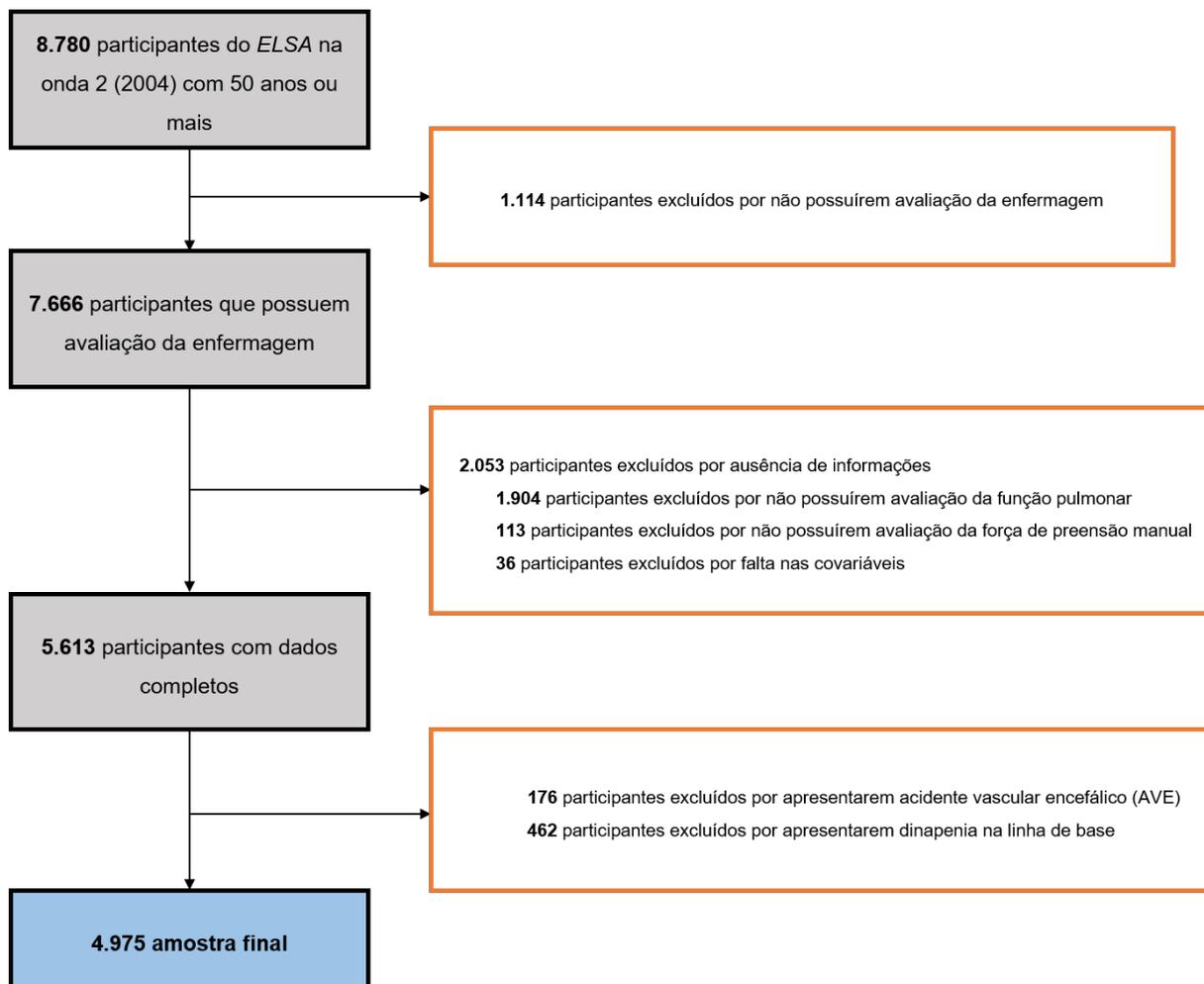


**Figura 1** – Desenho do *English Longitudinal Study of Ageing*.

### 3.2 Amostra

Na onda 2, em 2004, considerada como linha de base para o presente estudo, 8.780 participantes foram avaliados dos quais, 7.666 participaram da avaliação de enfermagem para coleta de biomarcadores, medidas de desempenho físico, bem como avaliação antropométrica e espirométrica.

Destes participantes, 2.053 foram excluídos devido à falta de informações da função pulmonar, força de preensão manual, índice de massa corporal ou outras covariáveis<sup>85</sup>. Dos 5.613 participantes restantes, foram excluídos 176 por apresentarem acidente vascular encefálico (AVE), critério de exclusão para a presente dissertação, e 462 por já apresentarem dinapenia na linha de base. Portanto, a amostra analítica final consistiu em 4.975 participantes acompanhados por 8 anos, sendo o desfecho dinapenia medido em quatro (2008) e oito (2012) anos de acompanhamento<sup>77,78,86,87</sup>. O processo de seleção da amostra é mostrado na Figura 2.



**Fonte:** Elaborado pelo autor.

**Figura 2.** Fluxograma da amostra do Estudo.

### 3.3 Desfecho – Força Neuromuscular

A força neuromuscular foi obtida pela força de preensão manual avaliada pelo dinamômetro '*Smedley's for Hand*' (variação de 0 – 100 kg). Após a demonstração pelo avaliador e ajuste do dispositivo ao tamanho da mão, o participante foi instruído a apertar o dinamômetro o mais forte possível por alguns segundos. Três testes máximos, com intervalo de um minuto entre eles, foram obtidos na mão dominante com o participante na posição sentada, com o cotovelo fletido a 90 graus e o braço em adução<sup>80</sup>.

Como mencionado anteriormente, para a análise da incidência de dinapenia, foram incluídos, na linha de base, somente os participantes com força de preensão manual  $\geq 26$  kg para homens e  $\geq 16$  kg para mulheres<sup>26</sup>.

Foram considerados casos incidentes de dinapenia aqueles que, durante os oito anos de acompanhamento, apresentaram força de preensão manual  $< 26$  kg para homens e  $< 16$  kg para mulheres<sup>88,89</sup>.

### 3.4 Exposição de Interesse – Função Pulmonar

A função pulmonar foi avaliada sem broncodilatador pelo espirômetro portátil da marca *Vitalograph* sendo obtidos o VEF<sub>1</sub>, a CVF e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF. Não eram elegíveis ao teste, pessoas que haviam passado por cirurgia ocular ou torácica nas três semanas anteriores à visita ou que tinham sido hospitalizadas devido a doenças cardíacas ou acidente vascular cerebral nas últimas seis semanas. Um total de três testes consecutivos foram

realizados por uma enfermeira para VEF<sub>1</sub> e CVF seguindo as recomendações da *ATS/ERS*<sup>43</sup>.

O VEF<sub>1</sub>, a CVF e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF em valores absolutos (em litros) foram transformados em percentual previsto (%) através das equações do *Global Lung Function Initiative (GLI – 2012)*<sup>47</sup>.

Utilizando o VEF<sub>1</sub>, a CVF e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF os participantes foram classificados de acordo os critérios da *American Thoracic Society*<sup>43</sup> em: 1) Sem distúrbio ventilatório quando o VEF<sub>1</sub> ≥ 80%, CVF ≥ 80% e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF ≥ 70%<sup>79,90</sup>; 2) Com distúrbio ventilatório obstrutivo quando VEF<sub>1</sub> < 80% e VEF<sub>1</sub>/CVF < 70% com CVF normal ou < 80% e 3) Com distúrbio ventilatório restritivo quando CVF < 80% e VEF<sub>1</sub>/CVF > 70% com VEF<sub>1</sub> normal ou < 80%.

### 3.5 Variáveis de Controle

As variáveis de controle que foram incluídas na presente análise constituem um amplo espectro de fatores associados à dispnéia e à função pulmonar<sup>91</sup>.

As características sociodemográficas foram sexo, idade (50 – 59; 60 – 69; 70 – 79; 80 anos ou mais), estado civil (com vida conjugal/sem vida conjugal), riqueza familiar, incluindo riqueza financeira, habitacional e física, como joias e obras de arte (divididas em quintis) e escolaridade seguindo a classificação inglesa (0 - 11 anos de escolaridade; 12 – 13 anos de escolaridade; ≥ 14 anos de escolaridade)<sup>92,93</sup>.

Os hábitos de vida foram avaliados pelo hábito de fumar, ingestão de álcool e prática de atividade física. Quanto ao hábito de fumar, os participantes

foram classificados como não tabagistas, ex-tabagistas e tabagistas. Quanto à ingestão de álcool, os participantes foram classificados como não bebedores ou bebedores raros (até uma vez por semana), bebedores frequentes (2 a 6 vezes por semana) ou bebedores diários<sup>94</sup>. Quanto à prática de atividade física os participantes foram classificados como inativos (atividade física vigorosa ou moderada uma vez por semana, uma a três vezes por mês, quase nunca ou nunca ou qualquer atividade física leve) ou ativos (atividade física vigorosa ou moderada mais de uma vez por semana)<sup>95</sup>. A prática de atividade física foi mensurada por um instrumento validado pelo *Health Survey for England (HSE)* que avalia a frequência (mais de uma vez na semana, uma vez na semana, de uma a três vezes ao mês e dificilmente ou nunca) da realização de exercícios físicos vigorosos (corrida, natação, ciclismo, musculação), moderados (caminhadas com passos moderados, dança ou alongamentos) e leves (passar aspirador de pó na casa e lavar as roupas)<sup>96</sup>.

As condições de saúde foram avaliadas pelo autorrelato do diagnóstico médico de doença cardíaca, diabetes, osteoartrite, osteoporose e história de queda nos últimos 12 meses. A presença de hipertensão arterial sistêmica foi considerada pelo autorrelato e/ou uso de medicamentos e pelos valores de pressão arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg e/ou diastólica  $\geq 90$  mmHg<sup>97,98</sup>.

A presença de sintomas depressivos foi avaliada pelo instrumento *Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)* de oito itens<sup>99,100</sup> e a nota de corte estabelecida foi  $\geq 3$  pontos<sup>101</sup>.

A memória foi avaliada usando o teste de lista de palavras, que inclui a memória imediata e de evocação tardia. Neste teste, o participante ouve dez palavras comuns e é solicitado a lembrá-las imediatamente e após três

minutos. O somatório das palavras proferidas corretamente gera uma pontuação que varia de 0 a 20, onde o mais alto escore indica melhor desempenho da memória<sup>92,102</sup>.

Entre as características antropométricas foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC) [peso (kg)/altura ao quadrado (m)] a partir da altura mensurada por estadiômetro portátil Leicester padronizado com placa deslizante<sup>103</sup> e do peso mensurado por balança digital portátil Tanita (THD-305 – precisão de 0,1 kg) com o participante descalço e vestindo roupas leves. Os participantes foram classificados segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) em apresentando baixo peso ( $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ), peso normal ( $\geq 18,5 \text{ kg/m}^2$  IMC  $< 25 \text{ kg/m}^2$ ), sobrepeso ( $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  IMC  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ) e obesidade ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ )<sup>104</sup>.

### **3.6 Aspectos Éticos**

O *ELSA* recebeu aprovação do *National Research Ethics Service* (*London Multicentre Research Ethics Committee* [MREC/01/2/91]) e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE.

### **3.7 Análises Estatísticas**

Para caracterização da amostra foi realizada a análise descritiva simples. As diferenças das características dos participantes na linha de base segundo a função pulmonar foram analisadas pelo teste qui-quadrado, análise

de variância (ANOVA) e o teste post hoc de Tukey. O valor de  $p < 0.05$  foi considerado indicativo de significância estatística.

Para o cálculo da densidade de incidência considerou-se como numerador o número de participantes que desenvolveram dinapenia no período analisado e como denominador a soma do tempo de observação dos participantes em cada um dos três grupos (sem distúrbio ventilatório, com distúrbio ventilatório obstrutivo e com distúrbio ventilatório restritivo)<sup>105</sup>. Intervalos de confiança de 95% foram adotados para os cálculos de densidade de incidência. Ademais, o modelo de regressão de Poisson foi utilizado para analisar se os distúrbios ventilatórios obstrutivo e restritivo são fatores de risco para dinapenia durante oito anos de acompanhamento. Tal modelo foi escolhido, pois oferece melhor consistência e eficiência do que a regressão logística para estimar o risco relativo em estudos longitudinais<sup>105,106</sup>. O modelo final foi ajustado por características sociodemográficas, comportamentais, clínicas e medidas antropométricas.

Para corrigir o viés de sobrevivência e amenizar o impacto das perdas de seguimento, comuns em estudos longitudinais, foi utilizada a ponderação pela probabilidade inversa que calcula a probabilidade de participação e de sobrevivência dos participantes durante o acompanhamento do estudo incorporando-a às análises<sup>107-109</sup>.

O pacote estatístico *Stata* 14® (*StataCorp, College Station, TX*) foi utilizado para todas as análises.

#### **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os resultados e a discussão da presente dissertação serão apresentados na forma de artigo.

## 4.1 ARTIGO

**Título: Distúrbios ventilatórios obstrutivo e restritivo aumentam o risco de incidência de dinapenia em pessoas com mais de 50 anos de idade?**

**Introdução:** Apesar das evidências transversais de que o declínio da função pulmonar estaria associado à redução da força neuromuscular, nenhum estudo longitudinal analisou os distúrbios ventilatórios como fator de risco para dinapenia. **Objetivo:** Analisar se os distúrbios ventilatórios obstrutivo ou restritivo são fatores de risco para a incidência de dinapenia. **Métodos:** Estudo longitudinal envolvendo 4.975 participantes do *English Longitudinal Study of Aging (ELSA)* com 50 anos ou mais, sem dinapenia na linha de base, e acompanhados por oito anos. A função pulmonar foi avaliada pela espirometria (percentual previsto) e os participantes classificados em: sem distúrbio ventilatório ( $VEF_1 \geq 80\%$ ,  $CVF \geq 80\%$  e  $VEF_1/CVF \geq 70\%$ ); com distúrbio ventilatório obstrutivo ( $VEF_1 < 80\%$ ,  $VEF_1/CVF < 70\%$  e  $CVF$  normal ou  $< 80\%$ ) ou com distúrbio ventilatório restritivo ( $CVF < 80\%$ ,  $VEF_1/CVF > 70\%$  e  $VEF_1$  normal ou  $< 80\%$ ). A incidência de dinapenia foi definida pela força de prensão manual  $< 26$  kg para homens e  $< 16$  kg para mulheres. Modelos de regressão de Poisson foram ajustados por características sociodemográficas, comportamentais e clínicas. **Resultados:** A densidade de incidência de dinapenia foi de 14,2/1000 pessoas/ano (IC95% 12,6-15,9) naqueles sem distúrbio ventilatório, 25,1/1000 pessoas/ano (IC95% 21,2-29,7) naqueles com distúrbio ventilatório restritivo e 36,6/1000 pessoas/ano (IC95% 23,8-56,1) naqueles com distúrbio ventilatório obstrutivo. Apresentar distúrbio ventilatório

obstrutivo aumentou o risco de desenvolver dinapenia em 62% (IC95% 1,09-2,41) enquanto apresentar distúrbio ventilatório restritivo aumentou o risco em 37% (IC95% 1,13-1,64). **Conclusão:** Distúrbios ventilatórios obstrutivo e restritivo são fatores de risco para a maior incidência de dinapenia em pessoas com mais de 50 anos.

**Palavras-chaves:** Espirometria, Função pulmonar, Volume expiratório forçado no primeiro segundo, Capacidade vital forçada, Dinapenia, Força de prensão manual, Envelhecimento.

## Introdução

Dinapenia é a perda de força neuromuscular relacionada à idade sendo causada por alterações neurológicas, musculares, celulares e metabólicas<sup>1</sup>. A dinapenia vem sendo associada a diversos desfechos adversos em idosos como queda, incapacidade, institucionalização e morte<sup>2-4</sup>.

Além da dinapenia, outra condição importante que ocorre à medida que a idade avança é o declínio da função pulmonar, definida por reduções do volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), da capacidade vital forçada (CVF) e da relação  $VEF_1/CVF$ <sup>5-7</sup>. Tais alterações são resultantes de alterações anatômicas e fisiológicas sofridas pela caixa torácica, músculos respiratórios e parênquima pulmonar.

O declínio da função pulmonar reduz o aporte de oxigênio necessário para as funções corporais e gera disfunção mitocondrial. Ambas as condições induzem um aumento do estresse oxidativo, das vias proteolíticas e do catabolismo muscular<sup>8</sup> bem como morte dos neurônios motores que intensificam a via apoptótica intrínseca<sup>9</sup>. Todo esse mecanismo, em conjunto, potencializa o declínio da massa e da força neuromuscular podendo culminar com dinapenia.

Alguns estudos transversais demonstraram associações entre a força neuromuscular, o  $VEF_1$  e a CVF<sup>10-14</sup>. Por exemplo, Son e colaboradores<sup>11</sup> em estudo transversal analisando 605 mulheres coreanas de 65 anos ou mais verificaram que aquelas com menor força de preensão manual apresentavam

maior chance de declínio no VEF<sub>1</sub> e na CVF. Outros três estudos transversais, analisando amostras coreanas<sup>12</sup>, italianas<sup>13</sup> e chinesas<sup>14</sup>, verificaram uma associação positiva entre a força de preensão manual, o VEF<sub>1</sub> e a CVF tanto em homens quanto em mulheres.

No entanto, até o momento, não há estudos longitudinais que avaliaram se os distúrbios ventilatórios obstrutivo (VEF<sub>1</sub> < 80% e VEF<sub>1</sub>/CVF < 70% com CVF normal ou < 80%) e restritivo (CVF < 80% e VEF<sub>1</sub>/CVF > 70% com VEF<sub>1</sub> normal ou < 80%) seriam fatores de risco para a incidência de dispnéia. Dessa forma, a seguinte hipótese foi testada: os distúrbios ventilatórios obstrutivo e restritivo são fatores de risco para a incidência de dispnéia em pessoas com mais de 50 anos de idade.

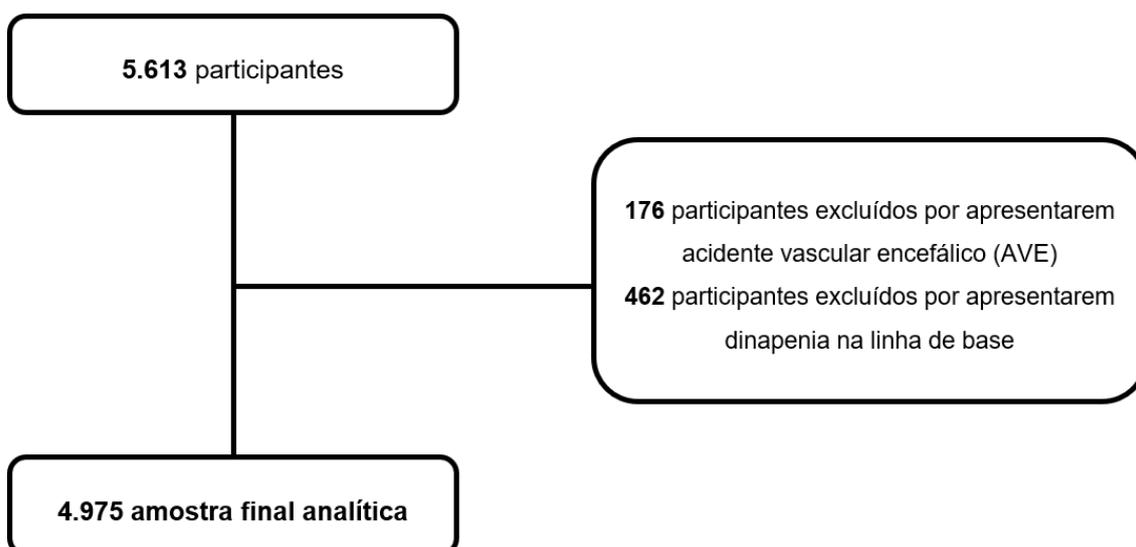
## **Método**

### **População do Estudo**

Os dados são provenientes do *English Longitudinal Study of Aging (ELSA)*, um estudo de coorte prospectivo composto por uma amostra representativa da população da Inglaterra com 50 anos ou mais calculada por probabilidade aleatória estratificada em diferentes estágios<sup>15,16</sup>. Os dados são obtidos por entrevistas e questionários que se referem à saúde e invalidez, circunstância econômica, participação social e redes de bem-estar com avaliações bianuais. Exames bioquímicos, medidas antropométricas, testes espirométricos e de desempenho físico são obtidos através de visitas de enfermagem e foram

realizados pela primeira vez em 2004. A partir deste momento, esses exames acontecem a cada quatro anos<sup>15</sup>. Uma descrição mais detalhada do Estudo *ELSA* e do seu plano amostral pode ser consultada em outra publicação<sup>17</sup>.

A amostra do presente estudo foi composta por 5.613 participantes com 50 anos ou mais avaliados em 2004. Este ponto no tempo foi considerado como linha de base, pois foi a primeira vez em que a avaliação da função pulmonar e da força de prensão manual foram realizadas. Dos 5.613 participantes, 176 foram excluídos por relatarem acidente vascular encefálico (AVE) e 462 por já apresentarem dinapenia na linha de base. Dessa forma, a amostra analítica final foi de 4.975 participantes. A incidência de dinapenia foi mensurada em quatro (2008) e oito (2012) anos de acompanhamento. O processo de seleção da amostra é mostrado na Figura 1.



**Figura 1.** Amostra do estudo (2004–2012).

### **Aprovação ética e consentimento informado**

O Estudo *ELSA* foi aprovado pelo Comitê Multicêntrico de Pesquisa e Ética (MREC/01/2/91) e todos os entrevistados concederam seu consentimento informado para participar do estudo.

### **Força Neuromuscular**

A força de preensão manual foi avaliada pelo dinamômetro '*Smedley's for Hand*' (variação de 0 – 100 kg). Após a demonstração do avaliador e ajuste do dispositivo ao tamanho da mão, o participante foi instruído a apertar o dinamômetro o mais forte possível por alguns segundos. Foram realizados três testes máximos com o participante na posição sentada, com um intervalo de um minuto entre cada teste. O maior valor alcançado na mão dominante foi considerado nas análises<sup>15,18</sup>.

Por tratar-se de um estudo de incidência, na linha de base foram incluídos somente os participantes que não apresentavam dinapenia, ou seja, com força de preensão manual  $\geq 26$  kg para homens e  $\geq 16$  kg para mulheres<sup>3</sup>. Foram considerados casos incidentes aqueles que, durante os oito anos de acompanhamento, desenvolveram dinapenia, ou seja, apresentaram força de preensão manual  $< 26$  kg para homens e  $< 16$  kg para mulheres<sup>19,20</sup>.

## Função Pulmonar

A função pulmonar foi avaliada sem broncodilatador pelo espirômetro portátil da marca *Vitalograph* sendo obtidos o VEF<sub>1</sub>, a CVF e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF. Três testes consecutivos foram realizados por uma enfermeira para VEF<sub>1</sub> e CVF seguindo as recomendações da *American Thoracic Society* e o *European Respiratory Society (ATS/ERS)*<sup>5</sup>.

O VEF<sub>1</sub>, a CVF bem como a relação VEF<sub>1</sub>/CVF em valores absolutos (em litros) foram transformados em percentual previsto (%) através das equações do *Global Lung Function Initiative (GLI – 2012)*<sup>21</sup>.

Utilizando o VEF<sub>1</sub>, a CVF e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF de acordo os critérios da *ATS*<sup>22</sup> os participantes foram classificados em: 1) Sem distúrbio ventilatório quando o VEF<sub>1</sub> ≥ 80%, CVF ≥ 80% do valor previsto e relação VEF<sub>1</sub>/CVF ≥ 70%; 2) Com distúrbio ventilatório obstrutivo (VEF<sub>1</sub> < 80% e VEF<sub>1</sub>/CVF < 70% com CVF normal ou < 80%) e 3) Com distúrbio ventilatório restritivo (CVF < 80% e VEF<sub>1</sub>/CVF > 70% com VEF<sub>1</sub> normal ou < 80%)<sup>23,24</sup>.

## Covariáveis

As covariáveis incluídas na presente análise constituem um amplo espectro de fatores associados a dispnéia e à função pulmonar<sup>25</sup>.

As variáveis socioeconômicas foram sexo, idade (50 – 59; 60 – 69; 70 – 79; 80 anos ou mais); estado civil (com vida conjugal *versus* sem vida conjugal), riqueza familiar, incluindo riqueza financeira, habitacional e física, como joias e obras de arte (divididas em quintis) e escolaridade seguindo a classificação inglesa (0 – 11 anos; 12 – 13 anos e  $\geq$  14 anos de escolaridade)<sup>26,27</sup>.

Os hábitos de vida foram avaliados pelo hábito de fumar, consumo de álcool e prática de atividade física. Quanto ao hábito de fumar os participantes foram classificados como não tabagistas, ex-tabagistas e tabagistas. Quanto ao consumo de álcool os participantes foram classificados como não bebedores ou bebedores raros (até uma vez por semana), bebedores frequentes (2 a 6 vezes por semana) ou bebedores diários<sup>28</sup>. Quanto à prática de atividade física os participantes foram classificados como inativos (atividade física vigorosa ou moderada uma vez por semana, uma a três vezes por mês, quase nunca ou nunca ou qualquer atividade física leve) ou ativos (atividade física vigorosa ou moderada mais de uma vez por semana)<sup>29</sup>. A prática de atividade física foi mensurada por um instrumento validado pelo *Health Survey for England (HSE)* que avalia a frequência da realização de exercícios físicos vigorosos (corrida, natação, ciclismo, musculação), moderados (caminhadas com passos moderados, dança ou alongamentos) e leves (passar aspirador de pó na casa e lavar as roupas)<sup>30</sup>.

As condições de saúde foram avaliadas pelo autorrelato do diagnóstico médico de diabetes, câncer, doença cardíaca, osteoartrite, osteoporose e história de queda nos últimos 12 meses. A presença de hipertensão arterial sistêmica foi

considerada pelo autorrelato e/ou uso de medicamentos e pelos valores de pressão arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg e/ou diastólica  $\geq 90$  mmHg<sup>31,32</sup>.

A presença de sintomas depressivos foi avaliada pelo instrumento *Center for Epidemiological Studies Depression Scale* (CES-D) de oito itens<sup>33,34</sup> e a nota de corte estabelecida foi  $\geq 3$  pontos<sup>35</sup>. A memória foi avaliada utilizando o teste da lista de palavras, que avalia a memória imediata e tardia. Neste teste, o participante ouve dez palavras comuns e é solicitado a lembrá-las imediatamente e após três minutos. O somatório das palavras proferidas corretamente gera uma pontuação que varia de 0 a 20, onde o mais alto escore indica melhor desempenho da memória<sup>26,36</sup>.

Foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC) [peso (kg)/altura ao quadrado (m)] à partir da altura mensurada por estadiômetro portátil Leicester padronizado com placa deslizante<sup>37</sup> e do peso mensurado por balança digital portátil Tanita (THD-305 – precisão de 0,1 kg) com o participante descalço e vestindo roupas leves. Os participantes foram, então, classificados segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) como apresentando baixo peso (IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>), peso normal ( $\geq 18,5$  kg/m<sup>2</sup> IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso ( $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>) e obesidade (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)<sup>38</sup>.

### **Análise estatística**

Para a caracterização da amostra, as variáveis contínuas foram expressas como médias e desvios-padrão e as variáveis categóricas foram expressas

como porcentagens. As diferenças das características dos participantes em função do estado da função pulmonar foram analisadas usando o teste qui-quadrado e a análise de variância com o teste post hoc de Tukey.

Para o cálculo das densidades de incidência entre aqueles sem distúrbio ventilatório, com distúrbios ventilatórios obstrutivo e restritivo, considerou-se como numerador o número de participantes que desenvolveram dinapenia no período analisado e o denominador como a soma do tempo de observação dessa população em cada um dos grupos. Intervalos de confiança de 95% foram utilizados nos cálculos de densidade de incidência. Ademais, o modelo de regressão de Poisson foi utilizado para analisar se o distúrbio ventilatório obstrutivo e restritivo são fatores de risco para dinapenia em oito anos de acompanhamento, pois tal modelo oferece melhor consistência e eficiência do que a regressão logística para estimar o risco relativo em estudos longitudinais<sup>39</sup>. O modelo final foi ajustado por características sociodemográficas, comportamentais, clínicas e medidas antropométricas.

Para corrigir o viés de sobrevivência e amenizar o impacto das perdas de seguimento, comuns em estudos longitudinais, foi utilizada a ponderação pela probabilidade inversa (*Inverse Probability Weighting - IPW*) que calcula e incorpora as probabilidades de participação e de sobrevivência dos participantes durante o acompanhamento do estudo<sup>40-42</sup>. O pacote estatístico Stata 14® (StataCorp, College Station, TX, EUA) foi utilizado para a análise dos dados.

## Resultados

A amostra inicial foi composta por 4.975 participantes livres de dispnéia na linha de base, sendo que 74.0% não apresentava distúrbio ventilatório, 23.0% apresentava distúrbio ventilatório restritivo e 3.0% apresentava distúrbio ventilatório obstrutivo.

Quando os participantes com distúrbio ventilatório obstrutivo e restritivo foram comparados àqueles sem distúrbio ventilatório, os dois primeiros grupos eram mais velhos, apresentavam menor riqueza e escolaridade, eram mais inativos fisicamente, mais tabagistas, apresentavam mais sintomas depressivos e pior desempenho da memória. Comparados àqueles sem distúrbio ventilatório os participantes com distúrbio ventilatório obstrutivo apresentavam menor IMC enquanto os que apresentavam distúrbio ventilatório restritivo apresentavam maior IMC (Tabela 1).

Além disso, os participantes com distúrbio ventilatório restritivo consumiam menos álcool diariamente, apresentavam maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica, diabetes, doença cardíaca, osteoporose e obesidade bem como menor prevalência de sobrepeso e menor média de força de preensão manual do que aqueles sem distúrbio ventilatório. Os participantes com distúrbio ventilatório obstrutivo eram na maioria mulheres e apresentavam maior prevalência de eutrofia do que os sem distúrbio ventilatório. Ao compararmos os participantes com distúrbio ventilatório obstrutivo e restritivo, o

primeiro grupo era mais tabagista, mais eutróficos e menos obesos bem como tinham menor prevalência de diabetes (Tabela 1).

**Tabela 1.** Análise comparativa das características sociodemográficas, comportamentais, condições de saúde e medidas antropométricas dos 4.975 participantes não dinapênicos na linha de base, de acordo com a presença e tipo de distúrbio ventilatório em participantes do Estudo *ELSA* (2004 - 2012).

	Total (n = 4.975)	Sem distúrbio ventilatório (n = 3.699)	Distúrbio Ventilatório Restritivo (n = 1.125)	Distúrbio Ventilatório Obstrutivo (n = 151)
<b>Aspectos Socioeconômicos</b>				
Sexo (feminino, %)	53.0	54.3	50.4	41.7 <sup>a</sup>
Idade, anos (DP)	64.5 ± 8.5	63.9 ± 8.4	65.9 ± 8.7 <sup>a</sup>	67.6 ± 8.6 <sup>a,b</sup>
Idade (%)				
50 – 59	36.3	39.1	28.8	23.8
60 – 69	35.3	35.0	37.2	30.5
70 – 79	22.3	20.7	25.6	37.1 <sup>b</sup>
80 ou mais	6.1	5.2	8.4 <sup>a</sup>	8.6
Estado civil (sem vida conjugal) (%)	28.1	26.0	34.4	34.4
Riqueza, quintis, (%)				
Quintil mais elevado de riqueza	25.6	28.3	17.8 <sup>a</sup>	18.5 <sup>a</sup>
2° Quintil de riqueza	22.7	23.8	19.9 <sup>a</sup>	16.6
3° Quintil de riqueza	20.6	20.4	20.4	25.2
4° Quintil de riqueza	17.1	15.9	20.8 <sup>a</sup>	19.2
Quintil mais baixo de riqueza	12.4	10.0	19.5 <sup>a</sup>	20.5 <sup>a</sup>
Não reportado	1.6	1.6	1.6	0.0
Escolaridade (%)				
> 13 anos	27.8	30.2	21.5 <sup>a</sup>	17.2 <sup>a</sup>
12 – 13 anos	26.5	27.1	25.0	23.8
0 – 11 anos	45.7	42.7	53.5 <sup>a</sup>	59.0 <sup>a</sup>

<b>Comportamentais</b>				
Nível de atividade física (%)				
Ativo	69.9	73.6	59.4 <sup>a</sup>	57.6 <sup>a</sup>
Inativo	30.1	26.4	40.6 <sup>a</sup>	42.4 <sup>a</sup>
Consumo semanal de álcool (%)				
Nunca ou raramente	15.0	13.7	18.7 <sup>a</sup>	19.2
Frequentemente	42.0	42.8	40.3	34.4
Diariamente	35.3	37.0	29.3 <sup>a</sup>	35.8
Não reportado	7.7	6.5	11.7	10.6
Hábito de fumar (%)				
Não tabagista	39.0	42.0	32.1 <sup>a</sup>	17.2 <sup>a,b</sup>
Ex-tabagista	48.1	48.3	47.3	50.3
Tabagista	12.9	9.7	20.6 <sup>a</sup>	32.5 <sup>a,b</sup>
<b>Condições de saúde</b>				
Hipertensão arterial, sim (%)	40.2	38.1	46.4 <sup>a</sup>	43.7
Diabetes, sim (%)	7.6	6.5	11.9 <sup>a</sup>	3.3 <sup>b</sup>
Câncer, sim (%)	7.3	6.8	9.3	9.9
Doença Cardíaca, sim (%)	18.4	16.2	25.1 <sup>a</sup>	20.5
Osteoartrite, sim (%)	33.2	32.2	36.3	33.8
Osteoporose, sim (%)	4.9	4.3	6.8 <sup>a</sup>	5.3
Sintomas depressivos, sim (%)	11.8	10.5	15.6 <sup>a</sup>	17.2 <sup>a</sup>
Lista de palavras, (DP)	10.5 ± 3.3	10.7 ± 3.2	9.9 ± 3.4 <sup>a</sup>	9.6 ± 3.4 <sup>a</sup>
<b>Medidas Antropométricas</b>				
Índice de Massa Corporal, kg/m <sup>2</sup> (DP)	28.1 ± 4.8	27.8 ± 4.6	29.1 ± 5.4 <sup>a</sup>	27.1 ± 5.0 <sup>a</sup>
Eutrofia (%)	25.3	26.3	20.7	35.1 <sup>a,b</sup>
Baixo peso (%)	0.7	0.6	0.7	2.0
Sobrepeso (%)	44.5	46.1	40.0 <sup>a</sup>	37.7
Obesidade (%)	29.5	27.0	38.6 <sup>a</sup>	25.2 <sup>b</sup>
Força de preensão manual, kg (DP)	33.4 ± 10.7	33.8 ± 10.8	32.1 ± 10.4 <sup>a</sup>	32.8 ± 9.2

**Nota:** Os dados foram expressos em médias e desvios padrão para as variáveis quantitativas e porcentagens para as qualitativas. <sup>a</sup> Significativamente diferente do grupo sem distúrbio ventilatório; <sup>b</sup> significativamente diferente do grupo com distúrbio ventilatório restritivo (p<0,05).

A densidade de incidência de dinapenia nos oito anos de acompanhamento foi de 14,2/1000 pessoas/ano (IC 95% 12,6 – 15,9) para aqueles que não apresentavam distúrbio ventilatório na linha de base, de 25,1/1000 pessoas/ano (IC 95% 21,2 – 29,7) para aqueles com distúrbio ventilatório restritivo e de 36,6/1000 pessoas/ano (IC 95% 23,8 – 56,1) para aqueles com distúrbio ventilatório obstrutivo (Tabela 2).

**Tabela 2.** Densidade de Incidência de dinapenia de acordo com a presença e tipo de distúrbio ventilatório dos participantes após oito anos de acompanhamento - Estudo *ELSA* (2004 – 2012)

<b>Distúrbio Ventilatório</b>	<b>DI [95% IC]</b>
Sem distúrbio ventilatório	14.2 [12.6 - 15.9]
Distúrbio Ventilatório Restritivo	25.1 [21.2 - 29.7]
Distúrbio Ventilatório Obstrutivo	36.6 [23.8 - 56.1]

**Nota:** DI: Densidades de incidência de dinapenia (por 1.000 pessoas/ano).

Independentemente dos fatores socioeconômicos, comportamentais, clínicos e antropométricos, os participantes com distúrbio ventilatório obstrutivo apresentaram um risco 62% maior de incidência de dinapenia (IRR: 1,62; IC 95% 1,09 – 2,41) do que aqueles sem distúrbio ventilatório enquanto os participantes com distúrbio ventilatório restritivo apresentaram um risco 37% maior de incidência de dinapenia (IRR: 1,37; IC 95% 1,13 – 1,64) do que aqueles sem distúrbio ventilatório (Tabela 3).

**Tabela 3.** Modelo de regressão de Poisson para incidência de dinapenia durante oito anos de acompanhamento Estudo *ELSA* (2004 – 2012)

<b>Distúrbio Ventilatório</b>	<b>IRR</b>	<b>95% IC</b>
Sem distúrbio ventilatório	1,00	
Distúrbio Ventilatório Restritivo	1.37	1.13 - 1.64
Distúrbio Ventilatório Obstrutivo	1.62	1.09 - 2.41

IRR: risco de incidência; IC: intervalo de confiança. Modelos ajustados por sexo, idade, estado civil, escolaridade, hábito de fumar, consumo de álcool, nível de atividade física, diabetes mellitus, câncer, doença cardíaca, osteoartrite, osteoporose, hipertensão arterial sistêmica, sintomas depressivos, memória e índice de massa corporal - Estudo *ELSA* 2004–2012.

## **Discussão**

Nesta amostra nacionalmente representativa evidenciamos que pessoas com 50 anos ou mais com distúrbio ventilatório obstrutivo e restritivo apresentam maior risco de desenvolverem dinapenia em oito anos de acompanhamento.

Estudos transversais têm demonstrado a associação entre a força neuromuscular, o VEF<sub>1</sub> e a CVF<sup>11–14</sup>. Por exemplo, Landi e colaboradores<sup>13</sup> analisaram 925 italianos com 55 anos ou mais e observaram uma associação linear positiva entre a função pulmonar e a força neuromuscular, ou seja, o aumento da CVF e do VEF<sub>1</sub> foram associados à maiores valores da força de preensão manual. No entanto, por tratar-se de uma análise de correlação, os resultados obtidos não foram controlados por importantes características sociodemográficas, comportamentais e clínicas. Chen e colaboradores<sup>14</sup> avaliando 1.519 chineses de 57 anos ou mais também mostraram que cada aumento de 0,02 L na CVF e 0,03 L no VEF<sub>3</sub>, nos homens, e cada aumento de 0,01 L na CVF e na VEF<sub>3</sub>, nas mulheres, resultaram em um aumento de 1 kg na força de preensão manual. Entretanto, tais resultados são provenientes de

modelos brutos que também não foram ajustados por importante características sociodemográficas, comportamentais e clínicas.

Da mesma forma, Son e colaboradores<sup>11</sup>, em estudo transversal, analisando 605 mulheres coreanas de 65 anos ou mais verificaram que aquelas com menor força de preensão manual apresentavam maior chance de declínio no VEF<sub>1</sub> e CVF. Contudo, a amostra restrita às mulheres dificulta que se verifique se esse mesmo fenômeno ocorreria entre os homens. Já Han e colaboradores<sup>12</sup>, também em estudo transversal, tinham como objetivo investigar a associação entre força de preensão manual e parâmetros espirométricos numa amostra de 5.303 coreanos de ambos os sexos com idade acima de 40 anos. Inicialmente, os autores classificaram os participantes de acordo com a espirometria como segue: com espirometria normal; apresentando distúrbio ventilatório obstrutivo ou apresentando distúrbio ventilatório restritivo. Contudo, as análises apresentadas evidenciaram uma associação positiva entre a força de preensão manual, o VEF<sub>1</sub> e a CVF, sem levar em consideração a classificação dos indivíduos nos três grupos supracitados. Isso prejudica que tais resultados sejam comparados aos nossos.

Dessa forma, diferentemente do presente estudo, que classifica os distúrbios ventilatórios em obstrutivos e restritivos, todos os estudos prévios verificaram uma associação entre a função pulmonar, medida pelo CVF ou pela VEF<sub>1</sub>, de forma isolada. Todavia, nosso estudo dá um passo à frente, pois demonstra que pessoas com mais de 50 anos de idade com distúrbios ventilatórios restritivos ou obstrutivos têm maior risco de desenvolverem dinapenia do que aqueles sem distúrbio

ventilatório num acompanhamento de oito anos de e em modelos controlados por variáveis sociodemográficas, comportamentais e clínicas.

Os distúrbios ventilatórios restritivos são caracterizados por uma distensibilidade reduzida dos pulmões, comprometendo a expansão pulmonar, enquanto distúrbios ventilatórios obstrutivos são caracterizados por aumento da resistência ao fluxo devido à obstrução parcial ou completa em qualquer nível, desde a traqueia até os bronquíolos terminais<sup>43</sup>. Em última instância, em ambos os distúrbios, os participantes cursam com uma função ventilatória prejudicada que por sua vez pode diminuir o aporte de oxigênio necessário para as funções corporais e gerar uma disfunção mitocondrial. O efeito deletério na mitocôndria, como a diminuição da capacidade oxidativa mitocondrial, induz um processo inflamatório com aumento de citocinas que elevam o estresse oxidativo e aumentam a susceptibilidade à fadiga<sup>44,45</sup>, intensificando as vias proteolíticas e o catabolismo muscular<sup>8</sup>. Além disso, o estresse oxidativo aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio que atuam na apoptose dos neurônios motores predispondo-os à excitotoxicidade mediada pelo cálcio e iniciando a via apoptótica intrínseca<sup>9</sup>. Tais eventos têm o potencial de gerar danos musculoesqueléticos como a atrofia muscular, diminuição das fibras tipo II e o comprometimento do reparo dos neurônios motores que predispones os indivíduos à dinapenia<sup>46-48</sup>.

O presente estudo tem pontos fortes. Primeiro, ao que se sabe, este é o único estudo a avaliar longitudinalmente a relação entre os distúrbios ventilatórios e a incidência de dinapenia. Segundo, essa análise faz uso de uma grande amostra nacional inglesa acompanhada por longo período. Terceiro, o presente estudo ajusta

os modelos de Poisson por um amplo espectro de variáveis associadas tanto à dinapenia quanto aos distúrbios ventilatórios restritivos e obstrutivos, o que fortalece a qualidade dos nossos resultados.

Nosso estudo apresenta algumas limitações que precisam ser consideradas. O estudo *ELSA* incluiu apenas participantes da comunidade, o que impede a validação externa de nossos achados para pessoas idosas institucionalizadas. A limitação sobre perdas de acompanhamento, que inevitavelmente são fontes de viés em estudos longitudinais, foi corrigida aqui pelo cálculo do *IPW* que calcula e atribui aos participantes pesos em função da sua probabilidade de participação e sobrevivência ao longo do tempo. Limitações também podem ser atribuídas à etnia e ao nível de atividade física. Na população estudada, os participantes são majoritariamente brancos, o que dificulta a comparação de nossos resultados que analisaram outras etnias. O nível de atividade física não foi medido por gasto energético (METs) ou acelerometria. No entanto, a classificação adotada já foi utilizada em outros estudos e foi obtido por meio do *HSE*, um instrumento validado e amplamente utilizado em pesquisas<sup>4</sup>. Outra fonte possível de viés é a ausência do uso de broncodilatadores na realização da espirometria, uma vez que a sua utilização permitiria uma identificação mais precisa dos casos de DPOC e asma. Contudo, tal viés pode ser minimizado uma vez que o presente estudo não tem a intenção de distinguir essas doenças dentro dos distúrbios ventilatórios obstrutivos.

Nossos principais achados mostraram que distúrbios pulmonares restritivos e obstrutivos são fatores de risco para maior incidência de dinapenia em indivíduos com 50 anos ou mais. Nosso estudo destaca a importância de monitorar a função

pulmonar para preservar a força neuromuscular e a saúde respiratória à medida que envelhecemos.

## Referências

1. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia ≠ Dynapenia. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2008;63:829–34.
2. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Strength, But Not Muscle Mass, Is Associated With Mortality in the Health, Aging and Body Composition Study Cohort. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2006;61:72–7.
3. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2014;69:547–58.
4. Alexandre TDS, Duarte YADO, Santos JLF, Lebrão ML. Prevalência e fatores associados à sarcopenia, dinapenia e sarcodinapenia em idosos residentes no Município de São Paulo - Estudo SABE. *Rev bras epidemiol*. 2018;21:e180009.
5. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:e70–88.
6. Buchman AS, Boyle PA, Leurgans SE, Evans DA, Bennett DA. Pulmonary Function, Muscle Strength, and Incident Mobility Disability in Elders. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2009;6:581–7.
7. Gallucci M, Carbonara P, Pacilli AMG, Di Palma E, Ricci G, Nava S. Use of Symptoms Scores, Spirometry, and Other Pulmonary Function Testing for Asthma Monitoring. *Front Pediatr*. 2019;7:54.
8. Zuo, Prather, Stetskiv, Garrison, Meade, Peace, et al. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments. *IJMS*. 2019;20:4472.
9. García ML, Fernández A, Solas MT. Mitochondria, motor neurons and aging. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;330:18–26.
10. Qaisar R, Karim A, Muhammad T. Circulating Biomarkers of Handgrip Strength and Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD*. 2020;Volume 15:311–21.
11. Son D, Yoo J, Cho M, Lee Y. Relationship Between Handgrip Strength and Pulmonary Function in Apparently Healthy Older Women. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66:1367–71.
12. Han CH, Chung JH. Association between hand grip strength and spirometric parameters: Korean National health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *J Thorac Dis*. 2018;10:6002–9.
13. Landi F, Salini S, Zazzara MB, Martone AM, Fabrizi S, Bianchi M, et al. Relationship between pulmonary function and physical performance among community-living people: results from Look-up 7+ study. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2020;11:38–45.

14. Chen L, Liu X, Wang Q, Jia L, Song K, Nie S, et al. Better pulmonary function is associated with greater handgrip strength in a healthy Chinese Han population. *BMC Pulm Med*. 2020;20:114.
15. Steptoe A, Breeze E, Banks J, Nazroo J. Cohort Profile: The English Longitudinal Study of Ageing. *International Journal of Epidemiology*. 2013;42:1640–8.
16. Alexandre T da S, Scholes S, Santos JLF, de Oliveira C. Dynapenic Abdominal Obesity as a Risk Factor for Worse Trajectories of ADL Disability Among Older Adults: The ELSA Cohort Study. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2019;74:1112–8.
17. Großbritannien, The Institute for Fiscal Studies. Health, wealth and lifestyles of the older population in England: The 2002 English Longitudinal Study of Ageing. Marmot M, Banks J, Blundell R, Lessof C, organizadores. London: Hrsg; 2003. 374 p.
18. Banks J, Breeze E, Lessof C, Nazroo J. Retirement, health and relationships of the older population in England: ELSA 2004 (Wave 2). Retirement , health and relationships of the older population in England: The 2004 English Longitudinal Study of Ageing. 2006.
19. McLean RR, Shardell MD, Alley DE, Cawthon PM, Fragala MS, Harris TB, et al. Criteria for clinically relevant weakness and low lean mass and their longitudinal association with incident mobility impairment and mortality: The Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) sarcopenia project. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2014;69 A:576–83.
20. Alexandre TDS, Scholes S, Ferreira Santos JL, Duarte YADO, De Oliveira C. The combination of dynapenia and abdominal obesity as a risk factor for worse trajectories of IADL disability among older adults. *Clinical Nutrition*. 2018;37:2045–53.
21. Cheval B, Boissongtier MP, Orsholits D, Sieber S, Guessous I, Gabriel R, et al. Association of early- and adult-life socioeconomic circumstances with muscle strength in older age. *Age and Ageing*. 2018;47:398–407.
22. Lino VTS, Rodrigues NCP, O'Dwyer G, Andrade MKDN, Mattos IE, Portela MC. Handgrip Strength and Factors Associated in Poor Elderly Assisted at a Primary Care Unit in Rio de Janeiro, Brazil. *Alway SE, organizador. PLoS ONE*. 2016;11:e0166373.
23. Barreiro TJ, Perillo I. An approach to interpreting spirometry. *Am Fam Physician*. 2004;69:1107–14.
24. Benjumea AM, Curcio CL, Duque G, Gomez F. Dynapenia and Sarcopenia as a Risk Factor for Disability in a Falls and Fractures Clinic in Older Persons. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6:344–9.
25. Adam CT, Schneider IJC, Vieira DSR, Schmidt TP, Wehrmeister FC, de Oliveira C. Are elevated plasma fibrinogen associated with lung function? An 8-year follow-up of the ELSA study. *Giardina E, organizador. PLoS ONE*. 2021;16:e0259498.
26. de Oliveira Máximo R, de Oliveira DC, Ramírez PC, Luiz MM, de Souza AF, Delinocente MLB, et al. Dynapenia, abdominal obesity or both: which accelerates the gait speed decline most? *Age and Ageing*. 2021;50:1616–25.
27. Banks J, Kumari M, Smith JP, Zaninotto P. What explains the American disadvantage in health compared with the English? The case of diabetes. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66:259–64.
28. da Silva Alexandre T, Scholes S, Ferreira Santos JL, de Oliveira Duarte YA, de Oliveira C. Dynapenic Abdominal Obesity Increases Mortality Risk Among English and Brazilian Older Adults: A 10-Year Follow-Up of the ELSA and SABE Studies. *J Nutr Health Aging*. 2018;22:138–44.

29. Moushumi Chaudhury et al. Health Survey for England - 2007: Healthy lifestyles: knowledge, attitudes and behaviour. Published by The NHS Information Centre for health and social care. 2008;Volume 1:355.
30. Mindell J, Biddulph JP, Hirani V, Stamatakis E, Craig R, Nunn S, et al. Cohort Profile: The Health Survey for England. *International Journal of Epidemiology*. 2012;41:1585–93.
31. World Health. A global brief on Hypertension Silent killer, global public health crisis [Internet]. Dr Margaret Chan Director-General World Health Organization; 2013. Disponível em: ([www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html)).
32. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–104.
33. Karim J, Weisz R, Bibi Z, Ur Rehman S. Validation of the Eight-Item Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) Among Older Adults. *Curr Psychol*. 2015;34:681–92.
34. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*. 1977;1:385–401.
35. Steffick DE, Wallace RB, Herzog AR. Documentation of affective functioning measures in the Health and Retirement Study. Ann Arbor, MI: University of Michigan. 2000;
36. Gallagher D, Kiss A, Lanctot K, Herrmann N. Depressive symptoms and cognitive decline: A longitudinal analysis of potentially modifiable risk factors in community dwelling older adults. *Journal of Affective Disorders*. 2016;190:235–40.
37. Banks J, Institute for Fiscal Studies, organizadores. Retirement, health and relationships of the older population in England: the 2004 English longitudinal study of ageing (wave 2). London: Institute for Fiscal Studies; 2006. 383 p.
38. World Health Organization, organizador. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. 253 p. (WHO technical report series).
39. Zou G. A Modified Poisson Regression Approach to Prospective Studies with Binary Data. *American Journal of Epidemiology*. 2004;159:702–6.
40. Cole SR, Hernan MA. Constructing Inverse Probability Weights for Marginal Structural Models. *American Journal of Epidemiology*. 2008;168:656–64.
41. Daza EJ, Hudgens MG, Herring AH. Estimating Inverse-probability Weights for Longitudinal Data with Dropout or Truncation: The Xtrccipw Command. *The Stata Journal*. 2017;17:253–78.
42. Avagyan V, Vansteelandt S. Stable inverse probability weighting estimation for longitudinal studies. *Scand J Statist*. 2021;48:1046–67.
43. Lee SH, Yim SJ, Kim HC. Aging of the respiratory system. *KMJ*. 2016;31:11–8.
44. Thompson CH, Davies RJ, Kemp GJ, Taylor DJ, Radda GK, Rajagopalan B. Skeletal muscle metabolism during exercise and recovery in patients with respiratory failure. *Thorax*. 1993;48:486–90.
45. Sillanpää E, Stenroth L, Bijlsma AY, Rantanen T, McPhee JS, Maden-Wilkinson TM, et al. Associations between muscle strength, spirometric pulmonary function and mobility in healthy older adults. *AGE*. 2014;36:9667.
46. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on Limb Muscle

- Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:e15–62.
47. Taivassalo T, Hepple RT. Integrating Mechanisms of Exacerbated Atrophy and Other Adverse Skeletal Muscle Impact in COPD. *Front Physiol.* 2022;13:861617.
  48. Kapchinsky S, Vuda M, Miguez K, Elkrief D, De Souza AR, Baglolle CJ, et al. Smoke-induced neuromuscular junction degeneration precedes the fibre type shift and atrophy in chronic obstructive pulmonary disease: Neurological contributions to fast fibre shift and atrophy in COPD. *J Physiol.* 2018;596:2865–81.

## **Agradecimentos**

Os autores agradecem a todos os colaboradores e participantes do *English Longitudinal Study of Ageing*. O Estudo Longitudinal Inglês do Envelhecimento recebeu aprovação do Serviço Nacional de Ética em Pesquisa [Comitê de Ética em Pesquisa Multicêntrico de Londres (MREC/01/2/91)] e todos os participantes assinaram uma declaração de consentimento informado.

Conflitos de interesse: os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Financiamento: este estudo foi realizado com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (processos 2021/11142-7 e 2018/13917- 3), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES (código 001 e processo número 88887.570076/2020-00) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Brasil – CNPQ (números 303577/2020-7 e 303981/2017-2). Este trabalho foi apoiado pelo Conselho de Investigação Económica e Social [processo n.º 56 ES/T008822/1]. O *ELSA* é financiado pelo *National Institute on Aging USA* (número de concessão R01AG017644) e um consórcio do governo do Reino Unido coordenado pelo *Economic and Social Research Council (ESRC)*.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, investigou-se a relação entre distúrbios ventilatórios e a incidência de dinapenia em uma amostra representativa de idosos com mais de 50 anos. Os resultados fornecem evidências sólidas que distúrbios ventilatórios, tanto obstrutivos quanto restritivos, são fatores de risco para o desenvolvimento de dinapenia ao longo de um período de oito anos de acompanhamento independentemente de características socioeconômicas, comportamentais e clínicas.

Foi possível verificar que os participantes com distúrbios ventilatórios obstrutivos tinham um risco 62% maior de desenvolvimento de dinapenia, enquanto aqueles com distúrbios ventilatórios restritivos tinham um risco 37% maior, em comparação com aqueles sem distúrbios ventilatórios.

A dinapenia, perda de força neuromuscular relacionada à idade, é uma condição preocupante, frequentemente associada a desfechos adversos como quedas, incapacidade e até mesmo morte em idosos.

Ao identificar os distúrbios ventilatórios como um fator de risco para dinapenia, destacamos a importância de monitorar a saúde respiratória como parte da avaliação de idosos.

A presente descoberta abre oportunidades para futuras pesquisas que investiguem os mecanismos subjacentes e desenvolvam estratégias de intervenção direcionadas.

Em resumo, o presente estudo contribui para o entendimento da relação entre função pulmonar e força neuromuscular em pessoas idosas, com implicações significativas para a prática clínica.

Assim a identificação precoce de distúrbios ventilatórios pode, então, ser fundamental para prevenir a dinapenia e melhorar a qualidade de vida em pessoas idosas.

## REFERÊNCIAS

1. World Population Ageing. New York: United Nations Publication; 2020.
2. Cho SJ, Stout-Delgado HW. Aging and Lung Disease. *Annu Rev Physiol.* 2020;82:433–59.
3. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *The Journal of Nutrition.* 1997;127:990S-991S.
4. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing.* 2010;39:412–23.
5. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia != Dynapenia. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2008;63:829–34.
6. Enoka RM, Christou EA, Hunter SK, Kornatz KW, Semmler JG, Taylor AM, et al. Mechanisms that contribute to differences in motor performance between young and old adults. *J Electromyogr Kinesiol.* 2003;13:1–12.
7. Janssen I, Heymsfield SB, Wang Z, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. *Journal of Applied Physiology.* 2000;89:81–8.
8. C. Clark B, L. Taylor J. Age-Related Changes in Motor Cortical Properties and Voluntary Activation of Skeletal Muscle. *CAS.* 2011;4:192–9.
9. C. Kostek M, J. Delmonico M. Age-Related Changes in Adult Muscle Morphology. *CAS.* 2011;4:221–33.
10. Zuo, Prather, Stetskiv, Garrison, Meade, Peace, et al. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments. *IJMS.* 2019;20:4472.
11. Chahal H, Drake W. The endocrine system and ageing. *J Pathol.* 2007;211:173–80.
12. Aagaard P, Suetta C, Caserotti P, Magnusson SP, Kjaer M. Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: strength training as a countermeasure. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports.* 2010;20:49–64.
13. Rolland Y, Czerwinski S, van Kan GA, Morley JE, Cesari M, Onder G, et al. Sarcopenia: Its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging.* 2008;12:433–50.
14. Kara M, Kaymak B, Frontera W, Ata A, Ricci V, Ekiz T, et al. Diagnosing sarcopenia: Functional perspectives and a new algorithm from the ISarcoPRM. *J Rehabil Med.* 2021;53:jrm00209.
15. Geraci A, Calvani R, Ferri E, Marzetti E, Arosio B, Cesari M. Sarcopenia and Menopause: The Role of Estradiol. *Front Endocrinol.* 2021;12:682012.
16. Villareal DT, Morley JE. Trophic Factors in Aging: Should Older People Receive Hormonal Replacement Therapy? *Drugs & Aging.* 1994;4:492–509.
17. Marcus RL, Addison O, Kidde JP, Dibble LE, Lastayo PC. Skeletal muscle fat infiltration: Impact of age, inactivity, and exercise. *J Nutr Health Aging.* 2010;14:362–6.
18. C. Clark B, L. Taylor J. Age-Related Changes in Motor Cortical Properties and Voluntary Activation of Skeletal Muscle. *CAS.* 2011;4:192–9.

19. Delmonico MJ, Harris TB, Visser M, Park SW, Conroy MB, Velasquez-Mieyer P, et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;90:1579–85.
20. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, et al. The Loss of Skeletal Muscle Strength, Mass, and Quality in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2006;61:1059–64.
21. De Carvalho DHT, Scholes S, Santos JLF, De Oliveira C, Alexandre TDS. Does Abdominal Obesity Accelerate Muscle Strength Decline in Older Adults? Evidence From the English Longitudinal Study of Ageing. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2019;74:1105–11.
22. Snih SA, Markides KS, Ottenbacher KJ, Raji MA. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging Clin Exp Res*. 2004;16:481–6.
23. Da Silva Alexandre T, De Oliveira Duarte YA, Ferreira Santos JL, Wong R, Lebrão ML. Sarcopenia according to the European Working Group on Sarcopenia in older people (EWGSOP) versus dynapenia as a risk factor for disability in the elderly. *J Nutr Health Aging*. 2014;18:547–53.
24. Rantanen T, Volpato S, Luigi Ferrucci M, Eino Heikkinen M, Fried LP, Guralnik JM. Handgrip Strength and Cause-Specific and Total Mortality in Older Disabled Women: Exploring the Mechanism. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51:636–41.
25. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Strength, But Not Muscle Mass, Is Associated With Mortality in the Health, Aging and Body Composition Study Cohort. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2006;61:72–7.
26. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2014;69:547–58.
27. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, McLean RR, Dam TTL, Kenny AM, et al. Grip Strength Cutpoints for the Identification of Clinically Relevant Weakness. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2014;69:559–66.
28. Rijk JM, Roos PR, Deckx L, Van Den Akker M, Buntinx F. Prognostic value of handgrip strength in people aged 60 years and older: A systematic review and meta-analysis: Prognostic value of handgrip strength. *Geriatrics & Gerontology International*. 2016;16:5–20.
29. Bohannon RW. Hand-Grip Dynamometry Predicts Future Outcomes in Aging Adults: *Journal of Geriatric Physical Therapy*. 2008;31:3–10.
30. McGrath RP, Ottenbacher KJ, Vincent BM, Kraemer WJ, Peterson MD. Muscle weakness and functional limitations in an ethnically diverse sample of older adults. *Ethnicity & Health*. 2020;25:342–53.
31. Borges VS, Lima-Costa MFF, Andrade FB de. A nationwide study on prevalence and factors associated with dynapenia in older adults: ELSI-Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2020;36:e00107319.
32. Syddall HE, Westbury LD, Shaw SC, Dennison EM, Cooper C, Gale CR. Correlates of Level and Loss of Grip Strength in Later Life: Findings from the English Longitudinal Study of Ageing and the Hertfordshire Cohort Study. *Calcif Tissue Int*. 2018;102:53–63.

33. Cheval B, Boisgontier MP, Orsholits D, Sieber S, Guessous I, Gabriel R, et al. Association of early- and adult-life socioeconomic circumstances with muscle strength in older age. *Age and Ageing*. 2018;47:398–407.
34. Lino VTS, Rodrigues NCP, O'Dwyer G, Andrade MK de N, Mattos IE, Portela MC. Handgrip Strength and Factors Associated in Poor Elderly Assisted at a Primary Care Unit in Rio de Janeiro, Brazil. *Alway SE, organizador. PLoS ONE*. 2016;11:e0166373.
35. Benjumea AM, Curcio CL, Duque G, Gomez F. Dynapenia and Sarcopenia as a Risk Factor for Disability in a Falls and Fractures Clinic in Older Persons. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6:344–9.
36. Alexandre T da S, Duarte YA de O, Santos JLF, Lebrão ML. Prevalência e fatores associados à sarcopenia, dinapenia e sarcodinapenia em idosos residentes no Município de São Paulo - Estudo SABE. *Rev bras epidemiol*. 2018;21:e180009.
37. Simsek H, Meseri R, Sahin S, Kilavuz A, Bicakli DH, Uyar M, et al. Prevalence of sarcopenia and related factors in community-dwelling elderly individuals. *SMJ*. 2019;40:568–74.
38. Legrand D, Vaes B, Matheï C, Swine C, Degryse JM. The prevalence of sarcopenia in very old individuals according to the European consensus definition: insights from the BELFRAIL study. *Age and Ageing*. 2013;42:727–34.
39. Donini LM, Scardella P, Piombo L, Neri B, Asprino R, Proietti AR, et al. Malnutrition in elderly: Social and economic determinants. *J Nutr Health Aging*. 2013;17:9–15.
40. Pascual-Fernández J, Fernández-Montero A, Córdova-Martínez A, Pastor D, Martínez-Rodríguez A, Roche E. Sarcopenia: Molecular Pathways and Potential Targets for Intervention. *IJMS*. 2020;21:8844.
41. Chen L, Liu X, Wang Q, Jia L, Song K, Nie S, et al. Better pulmonary function is associated with greater handgrip strength in a healthy Chinese Han population. *BMC Pulm Med*. 2020;20:114.
42. Ruivo S, Viana P, Martins C, Baeta C. Efeito do envelhecimento cronológico na função pulmonar. Comparação da função respiratória entre adultos e idosos saudáveis. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2009;15:629–53.
43. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:e70–88.
44. Buchman AS, Boyle PA, Leurgans SE, Evans DA, Bennett DA. Pulmonary Function, Muscle Strength, and Incident Mobility Disability in Elders. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2009;6:581–7.
45. Gallucci M, Carbonara P, Pacilli AMG, di Palmo E, Ricci G, Nava S. Use of Symptoms Scores, Spirometry, and Other Pulmonary Function Testing for Asthma Monitoring. *Front Pediatr*. 2019;7:54.
46. Matarese A, Sardu C, Shu J, Santulli G. Why is chronic obstructive pulmonary disease linked to atrial fibrillation? A systematic overview of the underlying mechanisms. *International Journal of Cardiology*. 2019;276:149–51.
47. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40:1324–43.

48. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J bras pneumol.* 2007;33:397–406.
49. Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, Casaburi R, Jensen RL, MacIntyre N, et al. Phenotype of Normal Spirometry in an Aging Population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:817–25.
50. Thomas ET, Guppy M, Straus SE, Bell KJL, Glasziou P. Rate of normal lung function decline in ageing adults: a systematic review of prospective cohort studies. *BMJ Open.* 2019;9:e028150.
51. Holmes S, Allen S, Roberts H. Relationship between lung function and grip strength in older hospitalized patients: a pilot study. *COPD.* 2017;Volume 12:1207–12.
52. Tran D, Rajwani K, Berlin DA. Pulmonary effects of aging. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2018;31:19–23.
53. Lima TRL, Almeida VP, Ferreira AS, Guimarães FS, Lopes AJ. Handgrip Strength and Pulmonary Disease in the Elderly: What is the Link? *Aging and disease.* 2019;10:1109.
54. David S, Edwards CW. Forced Expiratory Volume. Em: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 24 de março de 2021]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540970/>
55. Ren WY, Li L, Zhao RY, Zhu L. Age-associated changes in pulmonary function: a comparison of pulmonary function parameters in healthy young adults and the elderly living in Shanghai. *Chin Med J (Engl).* 2012;125:3064–8.
56. Barreiro TJ. *An Approach to Interpreting Spirometry.* 2004;69:8.
57. Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clinical Interventions in Aging.* 2006;1:253–60.
58. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J.* 1999;13:197–205.
59. Verbeken EK, Cauberghs M, Mertens I, Clement J, Lauweryns JM, Van de Woestijne KP. The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs. 1. Structural aspects. *Chest.* 1992;101:793–9.
60. Kovacs E, Lowery E, Kuhlmann E, Brubaker A. The aging lung. *CIA.* 2013;1489.
61. Winter DH. Envelhecimento pulmonar: aspectos observados à tomografia computadorizada de alta resolução do tórax em uma população urbana [Internet] [Doutorado em Pneumologia]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2012 [citado 14 de março de 2021]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5150/tde-01032013-111853/>
62. Tolep K, Higgins N, Muza S, Criner G, Kelsen SG. Comparison of diaphragm strength between healthy adult elderly and young men. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:677–82.
63. Polkey MI, Harris ML, Hughes PD, Hamnegård CH, Lyons D, Green M, et al. The contractile properties of the elderly human diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1560–4.
64. Bianchi PL. Alterações fisiológicas da força muscular respiratória decorrente do envelhecimento sobre a funcionalidade de idosos. *Fisioter Bras.* 2016;15:16–21.
65. Bartling B. Cellular senescence in normal and premature lung aging. *Z Gerontol Geriat.* 2013;46:613–22.

66. Schneider JL, Rowe JH, Garcia-de-Alba C, Kim CF, Sharpe AH, Haigis MC. The aging lung: Physiology, disease, and immunity. *Cell*. 2021;184:1990–2019.
67. Roman MA, Rossiter HB, Casaburi R. Exercise, ageing and the lung. *Eur Respir J*. 2016;48:1471–86.
68. Martinez-Pitre PJ, Sabbula BR, Cascella M. Restrictive Lung Disease. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 6 de agosto de 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560880/>
69. Xiao J, organizador. Physical Exercise for Human Health [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2020 [citado 1º de agosto de 2023]. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1228). Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-15-1792-1>
70. Gea J, Agustí A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *Journal of Applied Physiology*. 2013;114:1222–34.
71. Thompson CH, Davies RJ, Kemp GJ, Taylor DJ, Radda GK, Rajagopalan B. Skeletal muscle metabolism during exercise and recovery in patients with respiratory failure. *Thorax*. 1993;48:486–90.
72. Sillanpää E, Stenroth L, Bijlsma AY, Rantanen T, McPhee JS, Maden-Wilkinson TM, et al. Associations between muscle strength, spirometric pulmonary function and mobility in healthy older adults. *AGE*. 2014;36:9667.
73. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update on Limb Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:e15–62.
74. Taivassalo T, Hepple RT. Integrating Mechanisms of Exacerbated Atrophy and Other Adverse Skeletal Muscle Impact in COPD. *Front Physiol*. 2022;13:861617.
75. Kapchinsky S, Vuda M, Miguez K, Elkrief D, De Souza AR, Baglolle CJ, et al. Smoke-induced neuromuscular junction degeneration precedes the fibre type shift and atrophy in chronic obstructive pulmonary disease: Neurological contributions to fast fibre shift and atrophy in COPD. *J Physiol*. 2018;596:2865–81.
76. Landi F, Salini S, Zazzara MB, Martone AM, Fabrizi S, Bianchi M, et al. Relationship between pulmonary function and physical performance among community-living people: results from Look-up 7+ study. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2020;11:38–45.
77. Chen L, Liu X, Wang Q, Jia L, Song K, Nie S, et al. Better pulmonary function is associated with greater handgrip strength in a healthy Chinese Han population. *BMC Pulm Med*. 2020;20:114.
78. Son D, Yoo J, Cho M, Lee Y. Relationship Between Handgrip Strength and Pulmonary Function in Apparently Healthy Older Women. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66:1367–71.
79. Han CH, Chung JH. Association between hand grip strength and spirometric parameters: Korean National health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *J Thorac Dis*. 2018;10:6002–9.
80. Steptoe A, Breeze E, Banks J, Nazroo J. Cohort Profile: The English Longitudinal Study of Ageing. *International Journal of Epidemiology*. 2013;42:1640–8.
81. Gale CR, Allerhand M, Sayer AA, Cooper C, Deary IJ. The dynamic relationship between cognitive function and walking speed: the English Longitudinal Study of Ageing. *AGE*. 2014;36:9682.

82. Gale CR, Cooper C, Deary IJ, Aihie Sayer A. Psychological well-being and incident frailty in men and women: the English Longitudinal Study of Ageing. *Psychol Med*. 2014;44:697–706.
83. Marmot M, Banks J, Blundell R, Lessof C, Nazroo J. Health, wealth and lifestyles of the older population in England: The 2002 English Longitudinal Study of Ageing Technical Report. London Institute for Fiscal Studies. 2003;
84. Großbritannien, The Institute for Fiscal Studies, Marmot M, Banks J, Blundell R, Lessof C, organizadores. Health, wealth and lifestyles of the older population in England: The 2002 English Longitudinal Study of Aging. London: Hrsg; 2003. 374 p.
85. Banks J, Batty GD, Breedvelt J, Coughlin K, Studies (IFS) C R, Institute For Fiscal, Marmot M, et al. ELSAEnglish Longitudinal Study of AgeingEnglish Longitudinal Study of Ageing: Waves 0-9, 1998-2019 [Internet]. UK Data Service; 2021 [citado 19 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://beta.ukdataservice.ac.uk/datacatalogue/doi/?id=5050#24>
86. Banks J, Institute for Fiscal Studies, organizadores. Retirement, health and relationships of the older population in England: the 2004 English longitudinal study of ageing (wave 2). London: Institute for Fiscal Studies; 2006. 383 p.
87. Park H, Lee S, Lee S, Kim S, Park H. Relationships between lung function decline and skeletal muscle and fat mass changes: a longitudinal study in healthy individuals. *J cachexia sarcopenia muscle*. 2021;12:2145–53.
88. McLean RR, Shardell MD, Alley DE, Cawthon PM, Fragala MS, Harris TB, et al. Criteria for clinically relevant weakness and low lean mass and their longitudinal association with incident mobility impairment and mortality: The Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) sarcopenia project. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2014;69 A:576–83.
89. Alexandre TDS, Scholes S, Ferreira Santos JL, Duarte YADO, De Oliveira C. The combination of dynapenia and abdominal obesity as a risk factor for worse trajectories of IADL disability among older adults. *Clinical Nutrition*. 2018;37:2045–53.
90. Barreiro TJ, Perillo I. An approach to interpreting spirometry. *Am Fam Physician*. 2004;69:1107–14.
91. Adam CT, Schneider IJC, Vieira DSR, Schmidt TP, Wehrmeister FC, de Oliveira C. Are elevated plasma fibrinogen associated with lung function? An 8-year follow-up of the ELSA study. Giardina E, organizador. *PLoS ONE*. 2021;16:e0259498.
92. de Oliveira Máximo R, de Oliveira DC, Ramírez PC, Luiz MM, de Souza AF, Delinocente MLB, et al. Dynapenia, abdominal obesity or both: which accelerates the gait speed decline most? *Age and Ageing*. 2021;50:1616–25.
93. Banks J, Kumari M, Smith JP, Zaninotto P. What explains the American disadvantage in health compared with the English? The case of diabetes. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66:259–64.
94. da Silva Alexandre T, Scholes S, Ferreira Santos JL, de Oliveira Duarte YA, de Oliveira C. Dynapenic Abdominal Obesity Increases Mortality Risk Among English and Brazilian Older Adults: A 10-Year Follow-Up of the ELSA and SABE Studies. *J Nutr Health Aging*. 2018;22:138–44.
95. Moushumi Chaudhury et al. Health Survey for England - 2007: Healthy lifestyles: knowledge, attitudes and behaviour. Published by The NHS Information Centre for health and social care. 2008;Volume 1:355.

96. Mindell J, Biddulph JP, Hirani V, Stamatakis E, Craig R, Nunn S, et al. Cohort Profile: The Health Survey for England. *International Journal of Epidemiology*. 2012;41:1585–93.
97. World Health. A global brief on Hypertension Silent killer, global public health crisis [Internet]. Dr Margaret Chan Director-General World Health Organization; 2013. Disponível em: ([www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html)).
98. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–104.
99. Karim J, Weisz R, Bibi Z, Ur Rehman S. Validation of the Eight-Item Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) Among Older Adults. *Curr Psychol*. 2015;34:681–92.
100. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*. 1977;1:385–401.
101. Steffick DE, Wallace RB, Herzog AR. Documentation of affective functioning measures in the Health and Retirement Study. Ann Arbor, MI: University of Michigan. 2000;
102. Gallagher D, Kiss A, Lanctot K, Herrmann N. Depressive symptoms and cognitive decline: A longitudinal analysis of potentially modifiable risk factors in community dwelling older adults. *Journal of Affective Disorders*. 2016;190:235–40.
103. Banks J, Institute for Fiscal Studies, organizadores. Retirement, health and relationships of the older population in England: the 2004 English longitudinal study of ageing (wave 2). London: Institute for Fiscal Studies; 2006. 383 p.
104. World Health Organization, organizador. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. 253 p. (WHO technical report series).
105. Zou G. A Modified Poisson Regression Approach to Prospective Studies with Binary Data. *American Journal of Epidemiology*. 2004;159:702–6.
106. Maldonado G, Greenland S. Simulation Study of Confounder-Selection Strategies. *American Journal of Epidemiology*. 1993;138:923–36.
107. Cole SR, Hernan MA. Constructing Inverse Probability Weights for Marginal Structural Models. *American Journal of Epidemiology*. 2008;168:656–64.
108. Daza EJ, Hudgens MG, Herring AH. Estimating Inverse-probability Weights for Longitudinal Data with Dropout or Truncation: The Xtrccipw Command. *The Stata Journal*. 2017;17:253–78.
109. Avagyan V, Vansteelandt S. Stable inverse probability weighting estimation for longitudinal studies. *Scand J Statist*. 2021;48:1046–67.