

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

LÉLIA ARANTES BONJORNI

**COMPLEXIDADE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NA
SÍNDROME DA FRAGILIDADE**

SÃO CARLOS

2014

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

LÉLIA ARANTES BONJORNI

COMPLEXIDADE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NA
SÍNDROME DA FRAGILIDADE

Dissertação sob orientação Profa. Dra. Anielle C. M. Takahashi apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de São Carlos, como requisito parcial para a obtenção do grau de mestre em Fisioterapia. Projeto desenvolvido com apoio FAPESP (Processo nº 2012/04146-7)

SÃO CARLOS

2014

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

B715cv

Bonjorni, Lélia Arantes.

Complexidade da variabilidade da frequência cardíaca na síndrome da fragilidade / Lélia Arantes Bonjorni. -- São Carlos : UFSCar, 2014.
60 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2014.

1. Fisioterapia. 2. Análise não-linear. 3. Complexidade. 4. Envelhecimento. 5. Fragilidade. 6. Variabilidade da frequência cardíaca. I. Título.

CDD: 615.82 (20ª)

FOLHA DE APROVAÇÃO

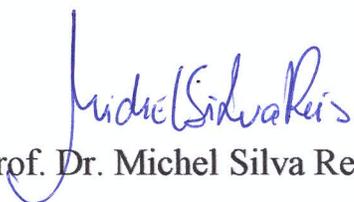
Membros da Banca Examinadora para Defesa de Dissertação de Mestrado de LELIA ARANTES BONJORNI, apresentada ao programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, em 18 de fevereiro de 2014.

Banca Examinadora



Profa. Dra. Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi

(UFSCar)



Prof. Dr. Michel Silva Reis

(UFRJ)



Prof. Dr. Eduardo Ferriolli

(USP)

Dedico este trabalho a Deus, pois sem ele, nada seria possível.

À minha Vó Mela, como exemplo de mulher que foi, com todo amor ao próximo, me fez ver que o sentido da vida é o Amor, compaixão e humildade. Assim, dedico-me a essa profissão, para que cada dia eu possa estar cada vez mais próxima das pessoas, e hoje contribuir com o pouco que sei, dedicando-me com amor às pessoas, à minha profissão e aos estudos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por iluminar os meus caminhos, confortar-me nas horas difíceis, dar-me coragem, sabedoria e discernimento para a realização deste trabalho, e fortalecer a minha FÉ, pois seus planos são perfeitos e eu creio e confio em Deus.

Agradeço aos meus pais Elianete Magalhães e Bleid Ramos de Paula, pela dedicação, motivação e orações, para que a distância ficasse cada vez menor, e meu coração se enchesse de amor e carinho, para que não me sentisse sozinha.

Agradeço aos meus irmãos pelo carinho e amor, em especial a Larissa, “meu bebê”.

Ao meu companheiro Fábio Castro, pelo incentivo, pela compreensão das minhas ausências, por não ter me abandonado nos momentos mais difíceis. Obrigada por estar comigo sempre que preciso e me apoiado em todas as minhas decisões.

Aos meus entes queridos que me olharam e me protegeram. Pai Tonho, obrigada estar ao meu lado, a sua presença nunca foi tão importante nessa caminhada. Agradeço ao Luz e Caridade pelos ensinamentos e aprendizado.

À minha segunda família, meus pais “postiços” Rose e Jairdes, e seus filhos Esther e Matheus Moraes, pelo acolhimento, apoio, carinho, preocupação nos dias de frio e amizade. E também a uma grande amiga e irmã Ivana Labadessa. A vocês a minha eterna gratidão.

Aos amigos que conheci em São Carlos, Renata Tibúrcio, Suzana Martins, Sara Hojaij, Alany Ribeiro, Marília Pires, Maira Inácio, Bruna Pessoa, Renata Basso. Com vocês aprendi a viver e conviver, respeitando as diferenças. A amizade de vocês foi essencial para lidar com a distância da minha família.

Agradeço em especial à minha orientadora Profa. Dra. Anielle Takahashi, pela oportunidade oferecida, dedicação, ensinamentos e paciência. A você o meu carinho, respeito e admiração.

Agradeço a todos os professores e funcionários do Departamento de Fisioterapia que contribuíram para a minha formação de Mestre, em especial Profa. Valéria e Prof. Mauricio Jamami, que me acolherem em seu laboratório assim que cheguei a São Carlos.

Aos meus colegas e amigos do LAPESI, Juliana, Léo, Verena, Thais, Raquel, Larissa, Marcelle e Zé (Fernando Augusto), pois sempre se mostraram disponíveis para ajudar-me, pelo companheirismo, apoio, por todos os momentos felizes que passamos juntos, e por muito apoiarem-me na finalização desta dissertação. Em especial uma companheira de laboratório e amiga Suzana Martins, que esteve ao meu lado nas coletas, seu companheirismo e apoio foram essenciais.

Aos idosos do Jardim São Carlos, por me receberem tão bem em seus lares. Levo comigo o carinho e respeito de todos, pois sem eles não seria possível a realização deste trabalho

Enfim, a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para esta dissertação tornar-se realidade, muito Obrigada!

“Ensinar não é ferir. É orientar o próximo, amorosamente, para o reino da compreensão e da paz” (Francisco Candido Xavier)

RESUMO

A fragilidade é um estado crítico de perda da complexidade fisiológica, que resulta em maior vulnerabilidade. Medidas de avaliação da complexidade poderiam contribuir para melhor compreensão sobre o processo de fragilização. Objetivo: avaliar a complexidade da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), em repouso e após mudança postural, na síndrome da fragilidade. Desenho experimental: estudo transversal. Ambiente de pesquisa: comunidade. Sujeitos: 100 idosos maiores de 60 anos, divididos em grupos, segundo o fenótipo da fragilidade: frágil (n=8), pré-frágil (n=46) e não-frágil (n=46). Métodos: O eletrocardiograma foi coletado na postura supina e ortostática, por 10 minutos em cada posição. Trechos de 256 intervalos RR foram analisados por metodologias lineares (análise espectral – baixa frequência em unidades normalizadas (BFun) e alta frequência em unidades absolutas (AFabs)), bem como não lineares (análise simbólica - 0V% e 2VD%, entropia de Shannon (ES), entropia condicional (índice de complexidade normalizado - ICN)). Resultados: o ICN não apresentou diferenças entre os grupos avaliados, no entanto teve seus valores reduzidos em todos os grupos após a mudança postural. Com exceção da AFabs, os demais índices não diferiram entre os grupos, na condição de repouso supino. Conclusão: Os resultados deste estudo indicam que não há redução da complexidade na síndrome da fragilidade, possivelmente pelo fato desta já apresentar valores reduzidos na senescência. A resposta da complexidade cardíaca à mudança postural não apresentou diferenças na presença da síndrome da fragilidade.

Palavras-chave: Análise não linear. Complexidade. Envelhecimento. Fragilidade. Variabilidade da frequência cardíaca.

ABSTRACT

Background: Frailty is a critical state of physiological complexity loss. Evaluation measures of complexity could contribute for a better comprehension regarding the frailty process. Objective: to evaluate complexity of HRV, at rest and after postural change, on frailty syndrome. Design: cross-sectional. Setting: community. Subjects: 100 individuals over 60 years old, distributed in groups according to the frailty phenotype: frail (n=8), pre-frail (n=46) and non-frail (n=46). Methods: The electrocardiogram was made in supine and orthostatic postures, for 10 minutes in each position. Sequences of 256 RR intervals were analyzed through linear (spectral analysis – low frequency in normalized units (LFnu) and high frequency in absolute units (HFabs)) and non-linear methods (symbolic analysis – 0V% and 2UV%, Shannon entropy (SE), conditional entropy (normalized complexity index – NCI)). Results: The NCI did not show difference among the evaluated groups in rest supine, however NCI presented reduced values in all 3 groups after orthostatic challenge. Except AFabs, other indices did not differ between groups at rest supine. Conclusion: The results of this study indicate that there is no decrease of complexity on frailty syndrome, possibly because it already presents decreased values with the senescence. The postural change was unable to detect any impairment in HRV complexity associated with the frailty process.

Key words: Non-linear analysis. Complexity. Aging. Frailty. Heart rate variability.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Declínio das reservas fisiológicas no envelhecimento saudável e na síndrome da fragilidade.....	16
Figura 2. Fluxograma do recrutamento da amostra.....	23
Figura 3. Ilustração do método de quantização uniforme utilizado para a análise não linear da VFC	26
Figura 4. Padrões agrupados em famílias segundo o tipo de variações	27
Figura 5. Média e variância dos intervalos RR em resposta a mudança postural.	32
Figura 6. Baixa frequência em unidades normalizadas (BFnu) e alta frequência em dados absolutos (AFabs) dos intervalos RR em resposta a mudança postural.	33
Figura 7. Padrões sem variações (0V%) e padrões com duas variações diferentes (2VD%) dos intervalos RR em resposta a mudança postural.	34
Figura 8. Índice de complexidade normalizado (ICN) e entropia de shannon (ES) dos intervalos RR em resposta a mudança postural.	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados antropométricos e características clínicas.....	29
Tabela 2. Comorbidades nos grupos grupos frágil, pré-frágil e não-frágil	29
Tabela 3. Análise linear e não linear da variabilidade da frequência cardíaca dos grupos frágil, pré-frágil e não-frágil na posição supina	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

0V	Sem variação
2VD	Duas variações diferentes
2VS	Duas variações similares
AFabs	Banda de alta frequência em unidades absolutas
AS	Análise Simbólica
BFun	Banda de baixa frequência em unidades normalizadas
CES-D	<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>
EC	Entropia Condicional
ECG	Eletrocardiograma
ES	Entropia de Shannon
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
Hz	Hertz
ICN	Índice de complexidade normalizado
IMC	Índice de massa corpórea
iR-R	Intervalo entre duas ondas R consecutivas do eletrocardiograma
PA	Pressão arterial
SNA	Sistema nervoso autônomo
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
vs	versus

SUMÁRIO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO	13
2. REVISÃO LITERÁRIA	14
2.1 Envelhecimento	14
2.2 Síndrome da Fragilidade.....	15
2.3 Complexidade.....	16
3. ESTUDO	20
3.1 INTRODUÇÃO	21
3.2 MATERIAIS E MÉTODOS	22
3.2.1 Casuística	22
3.2.2 Procedimentos experimentais	23
3.2.3 Anamnese	23
3.2.3.1 Fragilidade	24
3.2.3.2 Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	24
3.2.4 Aquisição do ECG	25
3.2.4.1 Métodos lineares.....	25
3.2.4.2 Métodos não lineares	26
3.2.5 Análise Estatística	28
3.3 RESULTADOS	29
3.4 DISCUSSÃO	36
3.5 LIMITAÇÃO DO ESTUDO	41
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS	42
5. OUTRAS ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O PERÍODO	43
REFERÊNCIAS	46
APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	53
APÊNDICE B- CRITÉRIOS USADOS PARA RASTREAR A SÍNDROME DA FRAGILIDADE	55
ANEXO A- APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	57
ANEXO B - AUTORIZAÇÃO DA PREFEITURA	59
ANEXO C- COMPROVANTE DE SUBMISSÃO À REVISTA CIENTIFICA	60

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

A população idosa aumenta progressivamente, e com isso a necessidade de se estudar a síndrome da fragilidade. (ROCKWOOD; HUBBARD, 2004; ROCKWOOD, 2005; VELLAS; CESTAC; MOLEY, 2012). Este tema deve ser considerado essencial na Geriatria e Gerontologia, uma vez que a síndrome está associada ao aumento da idade e a um risco maior de desfechos adversos, tais como: mortalidade, quedas, institucionalização, hospitalização e perda de independência (FRIED *et al.*, 2001, FRIED *et al.*, 2004).

Alguns estudos caracterizam a síndrome da fragilidade como um estado crítico de perda da complexidade fisiológica, que resultaria em maior vulnerabilidade (LIPSITZ, 2004; CHAVES *et al.*, 2008; VARADHAN *et al.*, 2009). Desse modo, medidas de avaliação da complexidade de sistemas fisiológicos poderiam contribuir para melhor compreensão sobre o processo de fragilização (MANOR; LIPSITZ, 2012).

O estudo da complexidade cardiovascular tem sido tema de várias pesquisas no Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos (TAKAHASHI *et al.*, 2012; PERSEGUINI *et al.*, 2011; KUNZ *et al.*, 2011; REBELO *et al.*, 2011; NEVES *et al.*, 2012), e conta com a colaboração dos Prof. Dr. Alberto Porta e Prof. Dr. Nicola Montano, ambos da *Università degli Studi di Milano/Itália*. Destaca-se que um estudo prévio apontou redução na complexidade da variabilidade da frequência cardíaca com o envelhecimento (TAKAHASHI *et al.*, 2012). Diante da importância do tema síndrome da fragilidade, a relação desta com a complexidade de sinais biológicos e a escassez de estudos no cenário nacional, foi desenvolvida a hipótese que a redução das interações dinâmicas entre os sistemas fisiológicos, que estão relacionados à fisiopatologia da síndrome da fragilidade, poderia ser identificada por meio de medidas de complexidade da variabilidade da frequência cardíaca.

A seguir, apresenta-se uma breve revisão da literatura sobre o tema abordado, com posterior apresentação do estudo propriamente dito, o qual foi submetido ao periódico *Age and Aging*.

2. REVISÃO LITERÁRIA

2.1 Envelhecimento

O envelhecimento populacional é uma realidade mundial. Espera-se que até o ano de 2050 as populações de diversos países tenham mais de 30% de pessoas com idade acima de 60 anos (PARAHYBA; SIMÕES, 2006; BURLÁ *et al.* 2013). A diminuição da taxa de fecundidade, os avanços na medicina e na biotecnologia geraram um aumento na expectativa de vida, que leva ao processo de modificação da pirâmide etária também no Brasil (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2008). Atualmente, a população idosa no Brasil ultrapassa os 20 milhões (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010). Em 2050, idosos com idade acima de 80 anos corresponderão a aproximadamente 28% da população (CARVALHO, 2008; INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2009).

A mudança do perfil demográfico e epidemiológico repercute em diferentes esferas, gera uma preocupação com a necessidade de suporte ao idoso e o aumento dos gastos com a saúde (BERENSTEIN; WAJNMAN, 2008; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2005). A presença de doenças crônicas aumenta duas vezes a taxa de internação e uso de serviços de saúde (BERENSTEIN; WAJNMAN, 2008). Os cuidados de longa duração, o aumento do número de consultas médicas, o uso de medicamentos, exames complementares e hospitalizações criam a necessidade de gerar políticas na prevenção de saúde no tratamento dos idosos (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2009).

No Brasil, cerca de 40% dos idosos com 65 anos ou mais de idade precisam de algum tipo de ajuda para realizar tarefas do dia a dia. (KARSCH, 2003; INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2009). A longevidade e a alta prevalência das doenças crônicas são as principais causas do aumento de incapacidades entre os idosos (KARSCH, 2003). Homens e mulheres passam aproximadamente 40% do tempo vivido com alguma incapacidade (KARSCH, 2003; BURLÁ *et al.* 2013), o que causa um impacto negativo na qualidade de vida. Além disso, quanto mais avançada a idade, maior a perda de autonomia (PARAHYBA; SIMÕES, 2006; BURLÁ *et al.*, 2013).

O envelhecimento e o surgimento de patologias, associados à idade avançada e à incapacidade, podem estar relacionados ao processo de fragilização (FRIED *et al.*, 2001). Em países em desenvolvimento, uma alta prevalência da síndrome é observada, sendo esta

associada à idade avançada, gênero feminino, afrodescendentes, condições desfavoráveis na saúde e socioeconômicas e maior número de comorbidades (VEIRA *et al.*, 2013; NERI *et al.*, 2013).

2.2 Síndrome da Fragilidade

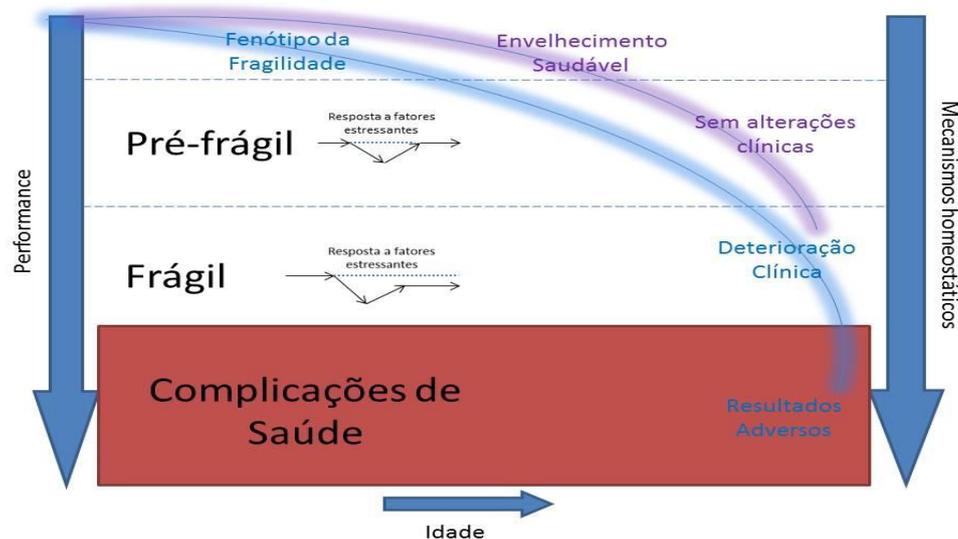
Em 1978, o *Federal Council on Aging* descreveu “idoso frágil” como um indivíduo que apresenta idade acima de 75 anos, e com necessidade de cuidados (GOBBENS *et al.*, 2010). Entretanto, as definições se modificaram ao longo do tempo. O conceito “idoso frágil” foi substituído por “tornar-se frágil”, e a fragilidade e incapacidade foram consideradas conceitos distintos (FRIED *et al.*, 2001; FRIED *et al.*, 2004). A importância de se estudar a síndrome da fragilidade se deve ao fato de indivíduos que cursam o processo de fragilização apresentarem maior risco para desfechos adversos, tais como: quedas, declínio funcional, incapacidade, hospitalizações, institucionalização e morte (FRIED *et al.*, 2001). Fried *et al.* (2001) observaram associação desta síndrome à mortalidade, o grupo de idosos frágeis apresentou taxa de óbito de 43% enquanto que o grupo não frágil obteve uma taxa de 12% num período de acompanhamento de sete anos.

A fragilidade tem sido descrita como um estado clínico de vulnerabilidade ao estresse, resultado do declínio da resiliência e de reservas fisiológicas associadas ao envelhecimento, e progressivo declínio na capacidade de manutenção da homeostase (LIPSITZ, 2004; CLEGG *et al.*, 2013). A Figura 1 mostra o curso do envelhecimento saudável, indicado pela linha lilás, e do envelhecimento cursado com fragilidade, indicado pela linha azul. No envelhecimento saudável, o organismo responde de maneira adequada aos fatores estressores (ex. gripe, infecção urinária, pneumonia, queda, entre outros), conseguindo retornar ao estado prévio ao evento. No entanto, no curso da fragilidade o indivíduo não consegue restabelecer o equilíbrio fisiológico, entra em um quadro de deterioração clínica que torna a fragilidade evidente, com representações características, incluindo a perda de massa muscular, fraqueza, perda de peso e baixa tolerância ao exercício (LIPSITZ, 2004; LANG; MICHEL; ZEKRY, 2009).

Essas representações são resultado de alterações cumulativas em múltiplos sistemas fisiológicos e moleculares, agindo em sinergia com mudanças biológicas decorrentes do processo de envelhecimento (FRIED *et al.*, 2009; GRUENEWALD *et al.*, 2009; LANG; MICHEL; ZEKRY, 2009). Destaca-se nesse processo uma tríade de alterações em que os principais componentes se manifestam por sarcopenia, desregulação neuroendócrina e

disfunção imunológica. Essa tríade interage de forma deletéria (ex. inflamação e alterações hormonais favorecem a sarcopenia, esta por sua vez leva à inatividade física, que contribui para promover maior alteração hormonal e inflamatória), ocasionando um ciclo auto-sustentado de redução de energia, perda de peso, inatividade, baixa ingestão alimentar e sarcopenia. Outros fatores, como doenças agudas e crônicas, quedas e depressão podem servir como ponto de entrada ou evento acelerador no ciclo de fragilidade. (WALSTON *et al.*, 2006)

Figura 1. Declínio das reservas fisiológicas no envelhecimento saudável e na síndrome da fragilidade.



Fonte: Adaptado de LANG;MICHEL;ZEKRY, 2009.

Outro aspecto da síndrome da fragilidade é a sua relação com a complexidade de sinais biológicos. Essa síndrome tem sido descrita como um estado crítico de perda da complexidade fisiológica que seria responsável pela maior vulnerabilidade aos eventos estressores (LIPSITZ, 2004). Sendo assim, medidas de avaliação da complexidade poderiam contribuir para a discriminação de idosos frágeis ou em risco de se tornarem frágeis (pré-frágeis) e também para melhor compreensão sobre o processo de fragilização.

2.3 Complexidade

As funções fisiológicas normais requerem a integração de redes complexas de sistemas de controle. Os sistemas biológicos (nervoso central, cardiovascular, respiratório, controle motor, neuroendócrino, imune, metabólico) possuem uma organização integrada,

caracterizada pela interação de subsistemas, oscilações autossustentáveis e circuitos de retroalimentação que respondem a estímulos internos e externos, incluindo o comando central, mecanismos reflexos e controle humoral (LIPSITZ, 2004; PORTA *et al.*, 2007a; PORTA *et al.*, 2007b; DI RIENZO; PORTA, 2009; FRIED *et al.*, 2009; GRUENEWALD *et al.*, 2009; LANG; MICHEL; ZEKRY, 2009; MANOR; LIPSITZ, 2012). Essa complexa rede, que interage de forma não linear, é que mantém a homeostase frente a mecanismos estressores internos e externos. O processo de envelhecimento está associado à redução da habilidade desses subsistemas interagirem, reduzindo a complexidade (PIKKUJÄMSÄ *et al.*, 1999; MANOR; LIPSITZ, 2012). Uma regulação homeostática prejudicada é refletida pela perda de complexidade, compromete uma resposta apropriada a estressores (KAPLAN *et al.*, 1991; LIPSITZ; GOLDBERGER, 1992; PIKKUJÄMSÄ *et al.*, 1999; VARADHAN *et al.*, 2009; MANOR; LIPSITZ, 2012) e se relaciona ao processo de fragilidade (LIPSITZ, 2004).

Nos últimos anos, o estudo da complexidade fisiológica, utilizando-se de teorias e ferramentas quantitativas derivadas da complexidade de sistemas biológicos, tem se mostrado promissor para auxiliar o entendimento do processo de envelhecimento, avaliar novos tipos de intervenções e promover o envelhecimento saudável (TASK FORCE, 1996; MANOR; LIPSITZ, 2012). Existem diferentes medidas para quantificar diferentes aspectos da complexidade. Para a análise das propriedades não lineares de uma série temporal fisiológica, podemos citar a entropia (PINCUS, 1991), *detrended fluctuation analysis* (PENG *et al.*, 1995), análise de mapas de retorno (WEBBER; ZBILUT, 1994), medidas simbólicas (PORTA *et al.* 2001) entre outros.

De forma geral, essas medidas se diferenciam das medidas tradicionais (lineares), pois conseguem extrair informações de caráter dinâmico e qualitativo, como organização, sequenciamento e previsibilidade da série temporal. Enquanto as medidas tradicionais apenas caracterizam magnitude global da flutuação em torno de um valor médio (no caso do domínio do tempo), ou a magnitude de flutuação em torno de frequências predeterminadas (no domínio da frequência) (MAKIKALLIO *et al.* 2002;. HUIKURI; MÄKIKALLIO; PERKIÖMÄKI, 2003;. HUIKURI *et al.*, 1999). Essas medidas de complexidade vêm sendo utilizadas com sucesso para avaliar diferentes sistemas: cardiovascular, nervoso central, controle motor (controle postural produção manual de força, locomoção) (MANOR; LIPSITZ, 2012).

Dentre os sistemas biológicos citados, um dos mais explorados em relação ao estudo de complexidade é o sistema cardiovascular, uma vez que este pode ser explorado de modo não invasivo e com ferramentas de baixo custo. O controle autonômico da frequência

cardíaca (FC) apresenta uma dinâmica complexa de organização e funcionamento, sendo que a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) pode distinguir indivíduos saudáveis de portadores de patologia, e prever eventos adversos como maior risco de mortalidade (BIGGER *et al*, 1992).

A VFC pode ser analisada por métodos tradicionais ou lineares, no domínio do tempo (DT) e no domínio da frequência (DF). No DT, a partir de métodos estatísticos, obtêm-se índices, como o RMSSD e o SDNN dos intervalos R-R que apresentam relação com a atuação vagal e com a variabilidade total. No DF, por meio da análise espectral, a VFC é decomposta em componentes oscilatórios fundamentais, sendo os principais: a) componente de alta frequência (AF) com faixa de variação de 0,15 a 0,4Hz, corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração; b) componente de baixa frequência (BF), com faixa de variação entre 0,04 a 0,15Hz, decorrente da ação conjunta do componente vagal e simpático sobre o coração, sendo o componente simpático predominante, portanto esta banda de frequência tem sido utilizada como um marcador da modulação simpática atuante no coração; c) componente de muito baixa frequência (MBF), com faixa de variação entre 0 e 0,04Hz, cuja explicação fisiológica não está bem definida e parece estar relacionada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, termoregulação e tônus vasomotor periférico. (TASK FORCE, 1996).

Com relação aos métodos não lineares para avaliação da VFC, pode-se citar a análise simbólica e as medidas de complexidade (entropia condicional). A análise simbólica consegue distinguir determinados padrões, ou seja, sequências de batimentos numa série de intervalos RR (iRR) e relacioná-los às modulações simpática e parassimpática (PORTA, A *et al* 2007b). A vantagem desse método em relação à análise espectral é que ele não necessita adotar faixas fixas de frequências, nem possui problemas de convenções matemáticas sobre balanço simpatovagal, quando se utiliza as unidades normalizadas, superando as limitações desse algoritmo linear (GUZZETTI *et al*, 2005; PORTA *et al*, 2007b). A entropia condicional, por sua vez, fornece informações sobre a organização dos batimentos cardíacos, ou seja, se as sequências de batimentos se repetem ao longo do tempo ou não. Se as sequências se repetem ao longo da série de iRR, com base nas informações obtidas por batimentos cardíacos prévios, o sinal é mais previsível e menos complexo. No caso oposto, mesmo conhecendo informações sobre as sequências de batimentos anteriores, não é possível prever o valor do próximo iRR. Assim, o sinal é considerado imprevisível e complexo, ou seja, a série de iRR em questão, recebe grande número de informações, decorrentes de vários subsistemas de controle da FC, o que gera esta imprevisibilidade e também a maior complexidade (PORTA *et al*, 2007a).

No que diz respeito à complexidade e envelhecimento, Takahashi *et al.* (2012) avaliaram a complexidade dos intervalos RR em indivíduos jovens e idosos e observaram que no grupo idoso, apesar de apresentar distribuição de padrões de sequência de batimentos cardíacos similares aos jovens (valores de entropia de Shannon semelhantes), esses padrões foram mais repetitivos e previsíveis (valores de entropia condicional reduzidos). Deve-se ressaltar que os idosos do estudo de Takahashi *et al.* (2012) eram aparentemente saudáveis, sem nenhuma comorbidade presente e todos fisicamente ativos, informação baseada na anamnese, avaliação clínica, exames clínicos, laboratoriais, espirometria, teste ergométrico e ergoespirométrico.

Com relação à variabilidade da frequência cardíaca e à síndrome da fragilidade, os estudos que abordam essa relação são escassos. Varadhan *et al.* (2009) utilizaram uma análise multivariada, baseada em índices lineares da VFC e constataram um comprometimento do controle autonômico cardíaco na fragilidade. Chaves *et al.* (2008) avaliaram a complexidade e a fragilidade por meio da entropia aproximada e relataram que a redução na complexidade da VFC é um marcador da fragilidade. Ressaltamos que ambos os estudos citados (CHAVES *et al.*, 2008; VARADHAN *et al.*, 2009) foram obtidos em exames de monitorização do eletrocardiograma em 24 horas (Holter), sendo a sua viabilidade e aplicação clínica de custo elevado.

Outra questão relevante no estudo da complexidade na síndrome da fragilidade seria a avaliação da complexidade das dinâmicas presentes nas oscilações cardiovasculares após uma perturbação no sistema. Esses estímulos seriam importantes para tentar elucidar a capacidade de resposta e/ou adaptação do sistema. No que diz respeito ao sistema cardiovascular, a mudança postural (supino para ortostático) é um teste experimental evidente na literatura para avaliar condições de aumento da modulação simpática (WEIMER *et al.*, 2010). No entanto, não foram encontrados estudos na literatura que envolvam a questão de mudança postural, síndrome da fragilidade e complexidade da variabilidade da frequência cardíaca.

Dessa forma, apesar da síndrome da fragilidade ser um tema essencial e altamente relevante da Geriatria/Gerontologia, não está clara a relação da complexidade da VFC com esta síndrome. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi comparar a complexidade da VFC, obtida em coletas de curta duração, em repouso e após mudança postural, entre três grupos distintos: frágeis, pré-frágeis e não-frágeis.

3.1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, pesquisadores e profissionais ligados à saúde do idoso têm reconhecido a fragilidade como uma síndrome geriátrica distinta (ROCKWOOD; HUBBARD, 2004; VELLAS *et al.*, 2012), com alta prevalência com o aumento da idade e associada a maior risco de desfechos adversos como: mortalidade, quedas, institucionalizações, hospitalizações e perda da independência (FRIED *et al.*, 2001; FRIED *et al.* 2005).

A fragilidade tem sido descrita como um estado clínico de vulnerabilidade ao estresse, resultado do declínio da resiliência e de reservas fisiológicas associadas ao envelhecimento, e progressivo declínio na capacidade de manutenção da homeostase (LIPSITZ, 2004; CLEGG *et al.* 2013). Uma regulação homeostática prejudicada é refletida pela perda de complexidade dos sistemas fisiológicos, e compromete uma resposta apropriada a estressores (KAPLAN *et al.*, 1991; LIPSITZ; GOLDBERGER, 1992; PIKKUJÄMSÄ *et al.*, 1999; VARADHAN, *et al.* 2009; MANOR e LIPSITZ, *et al.* 2012). Uma vez que a fragilidade é um estado crítico de perda da complexidade fisiológica, que resulta em maior vulnerabilidade (LIPSITZ, 2004), medidas de avaliação da complexidade poderiam contribuir para melhor compreensão sobre o processo de fragilização (MANOR; LIPSITZ, 2012).

O sistema cardiovascular é um dos sistemas biológicos mais explorados em relação ao estudo de complexidade, já que o controle autonômico da frequência cardíaca (FC) apresenta uma dinâmica complexa de organização e funcionamento (MALLIANI; MONTANO, 2002; PORTA *et al.*, 2001; PORTA *et al.*, 2007a; DIRIENZO; PORTA, 2009). Sendo assim, a hipótese deste estudo é que o declínio nas interações dinâmicas entre os sistemas fisiológicos envolvidos na regulação da homeostase, e que estão relacionados à fisiopatologia da fragilidade, serão detectados pelo uso da avaliação de complexidade no sistema cardiovascular, tanto na condição de repouso quanto na mudança postural. O objetivo deste estudo foi comparar a complexidade da VFC, obtida em coletas de curta duração, em repouso e após mudança postural, entre três grupos distintos: frágeis, pré-frágeis e não-frágeis.

3.2 MATERIAIS E MÉTODOS

3.2.1 Casuística

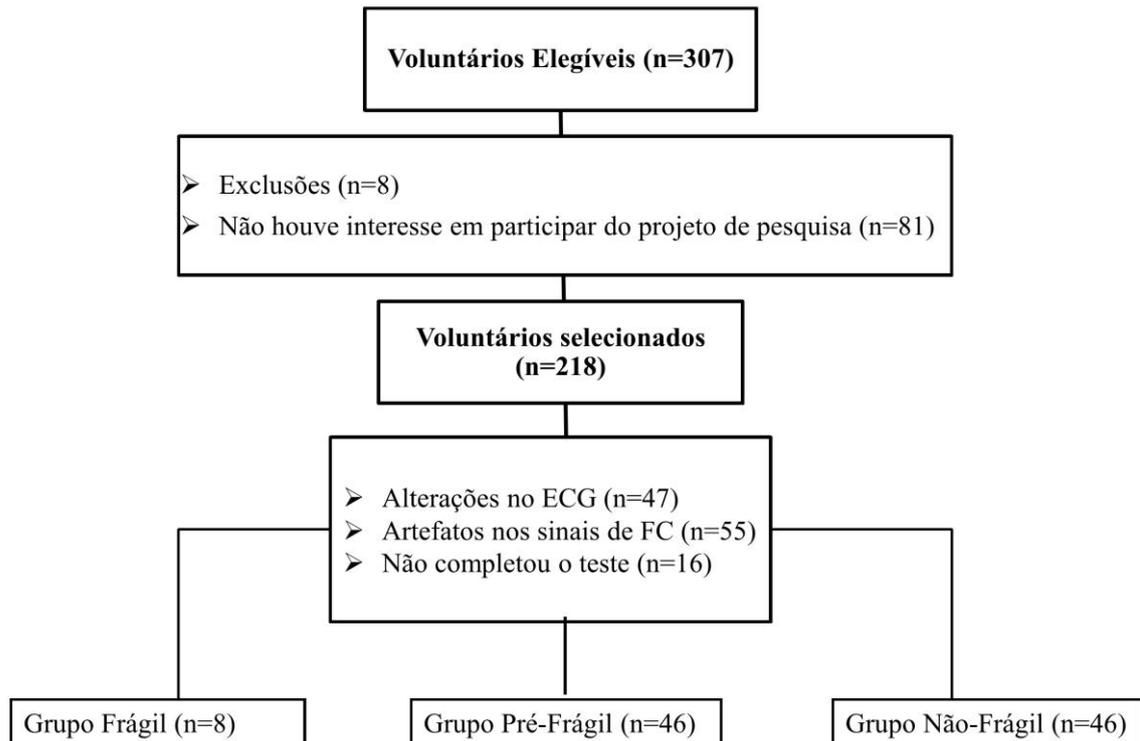
A amostra do estudo foi composta por idosos da comunidade inscritos na Unidade da Saúde da Família (USF) do Jardim São Carlos, procedentes da região de São Carlos – SP. Foi realizada uma busca ativa de idosos cadastrados na unidade de saúde, por meio do prontuário da família, que identificou 707 idosos cadastrados.

Para a divulgação do projeto foi realizado confecções de pôsteres e panfletos. Os pôsteres foram alocados em pontos estratégicos da comunidade, e a divulgação com panfletos foi realizada nas ruas do bairro. O agendamento foi realizado durante a panfletagem nas ruas e através de ligações telefônicas.

Foram contatados 307 idosos, com idade superior a 60 anos. Destes, somente 218 cumpriram os critérios de inclusão descritos a seguir: (a) ter idade igual ou superior a 60 anos, (b) compreender as instruções, (c) concordar em participar, (d) deambular de forma independente, permitindo-se uso de bengala ou andador, mas não de cadeira de rodas, (e) não ter déficits de audição, fala ou visão graves e que dificultassem a comunicação, (h) não apresentar obesidade mórbida, (i) não ser portador de marca-passo.

Como critérios de exclusão deste estudo foram adotados: (a) presença de fibrilação atrial, batimentos ventriculares ectópicos complexos, taquicardia sinusal ou supraventricular, bloqueios atrioventriculares de segundo e terceiro grau no ECG; (b) não permanência na postura ortostática por no mínimo 10 minutos; (c) frequência respiratória menor ou igual a nove durante a avaliação da VFC.

A amostra final foi composta de 100 voluntários, que foram submetidos a duas avaliações, em dias não consecutivos, em seus domicílios. O fluxograma de recrutamento amostral é apresentado na figura 2.

Figura 2. Fluxograma do recrutamento da amostra

Fonte: Elaborada pela autora

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição (ANEXO A) (parecer nº 7640/2012) e todos os voluntários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A).

3.2.2 Procedimentos experimentais

No primeiro dia de avaliação foi realizada anamnese e classificação segundo o fenótipo para fragilidade, e no segundo dia, a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca.

3.2.3 Anamnese

Foi realizada por meio de um questionário estruturado que avaliou estado de saúde geral, as medicações prescritas, as comorbidades presentes, os dados demográficos e antropométricos, e o minixame do estado mental (BRUCKI *et al*, 2003). Foram consideradas

doenças cardiovasculares: arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, doenças valvares, doença da artéria coronária e histórico de infarto do miocárdio.

3.2.3.1 Fragilidade

A identificação da síndrome da fragilidade foi realizada segundo os critérios do fenótipo, proposto por Fried *et al.* (2001), sendo: 1) perda de peso não intencional (acima de 4,5 kg referidos ou 5% do peso corporal, no último ano); 2) sensação de exaustão auto referida: (questões da CES-D); 3) redução da força de preensão palmar (abaixo do percentual 20 da população, corrigido por gênero e índice de massa corporal); 4) lentidão da marcha (abaixo do percentual 20 da população, em teste de caminhada de 4,6m, corrigido por gênero e estatura) e 5) baixo nível de atividade física, segundo o *Minnesota Leisure Time Activity Questionary*, versão traduzida e adaptada para o uso no Brasil (LUSTOSA *et al.*, 2011). O detalhamento dos procedimentos adotados para avaliação de cada critério, bem como as notas de corte adotadas para a população do estudo se encontram no APÊNDICE B.

Idosos que apresentaram três ou mais desses critérios foram classificados como frágeis, idosos com um ou dois critérios, pré-frágeis e idosos sem a presença destes critérios, não-frágeis.

3.2.3.2 Variabilidade da Frequência Cardíaca

Anteriormente à avaliação, os voluntários foram orientados a não ingerir bebidas alcoólicas e estimulantes (café, chá, chocolate, refrigerante e energéticos), ter uma boa noite de sono e evitar exercício moderado e/ou intenso na véspera da avaliação. No dia da avaliação, os voluntários foram familiarizados com os procedimentos, equipamentos a serem utilizados, questionados quanto às suas condições de saúde, e orientados a permanecer em repouso supino durante 10 minutos. Após isso, foram iniciadas as coletas do eletrocardiograma (ECG) por 10 minutos nessa mesma posição. Depois desse período, os indivíduos realizaram a mudança postural de supino para ortostatismo, permanecendo 10 minutos nessa nova posição. Durante todo o tempo, os voluntários foram orientados a não falar desnecessariamente e a respirar espontaneamente. A pressão arterial (PA) foi mensurada no início do teste, na mudança de postura e no término da captação da VFC para fins de monitoramento. A frequência respiratória foi avaliada por meio de inspeção visual durante

toda a captação da VFC. O ambiente foi mantido em silêncio e foram monitoradas a temperatura e umidade do local por meio de um termohigrômetro (Mimipa-MT242 Campinas-Brasil), ainda foi mantido um trânsito mínimo de pessoas no local da avaliação. Todas as avaliações da VFC foram realizadas no período da tarde, respeitando as influências do ciclo circadiano.

3.2.4 Aquisição do ECG

O ECG foi captado nas 12 derivações, sendo que os intervalos RR foram obtidos a partir da derivação DII, por meio de um eletrocardiógrafo de repouso digital (WINCARDIO - Micromed Biotecnologia Ltda, Brasília – Brasil) conectado a um notebook. Para todas as análises foram selecionados trechos estacionários de 256 pontos. O sinal não foi filtrado e foi editado manualmente até no máximo dois batimentos ectópicos, quando necessário (MALIK, 1995). Todas as análises foram realizadas por rotinas específicas em ambiente DOS que foram desenvolvidas pelo Prof. Dr. Alberto Porta (PORTA *et al*, 2006)

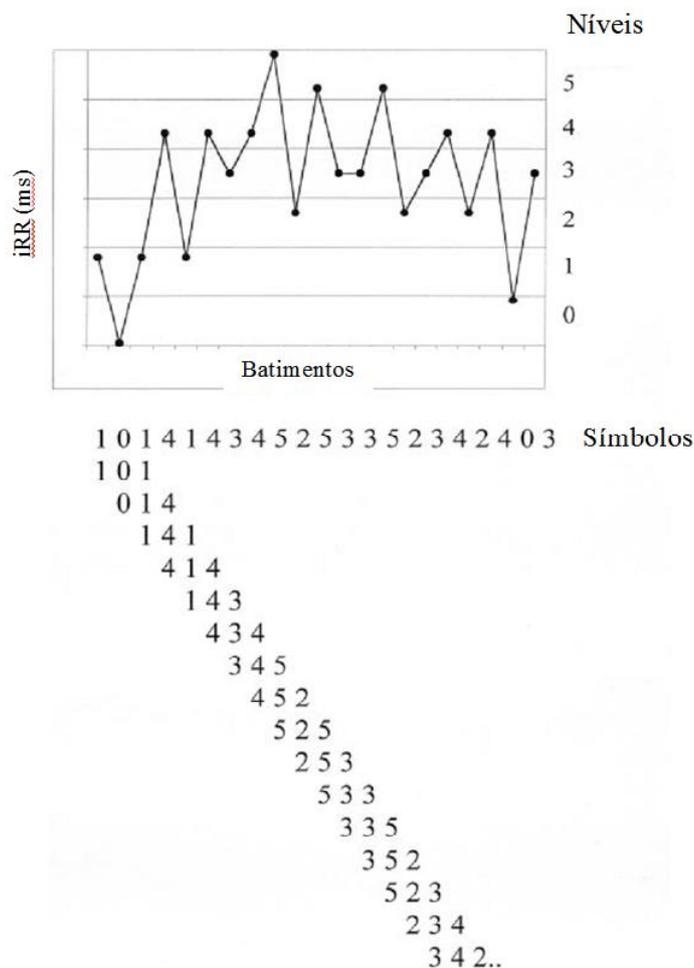
3.2.4.1 Métodos lineares

A média e a variância dos iR-R foram calculadas, assim como foi realizada a análise espectral, pelo modelo autorregressivo. Essa análise decompõe a VFC em componentes oscilatórios fundamentais: a) baixa frequência (BF) (0,04 a 0,15Hz), que é decorrente da ação conjunta do componente vagal e simpático, sendo o componente simpático predominante, portanto, considerada um marcador da modulação simpática; b) alta frequência (AF) (0,15 a 0,4Hz), que corresponde à modulação respiratória, indicador de atuação do nervo vago, considerada um marcador da modulação parassimpática (TASK FORCE, 1996). Neste estudo são apresentadas a AF em unidades absolutas (AFabs) e a BF é em unidades normalizadas (BFun). A normalização consiste na divisão da potência de uma componente espectral pela potência total menos a potência abaixo de 0,04Hz, e multiplicando esta razão por 100 (TASK FORCE, 1996).

3.2.4.2 Métodos não lineares

Para a análise de métodos não lineares, a série de iRR foi quantizada em uma sequência de números inteiros que variam de 0 a 5 (símbolos) (Figura 3). A partir desta foram construídos padrões de três símbolos sequenciais (ex. 2,0,1). A Entropia de Shannon (ES) foi calculada para fornecer uma qualificação de complexidade da distribuição dos padrões. A ES é alta se a distribuição dos padrões é mais uniforme e se reduz se um subconjunto de padrões é mais comum, enquanto outros estão ausentes ou são pouco frequentes (PORTA *et al*, 2001).

Figura 3. Ilustração do método de quantização uniforme utilizado para a análise não linear da VFC

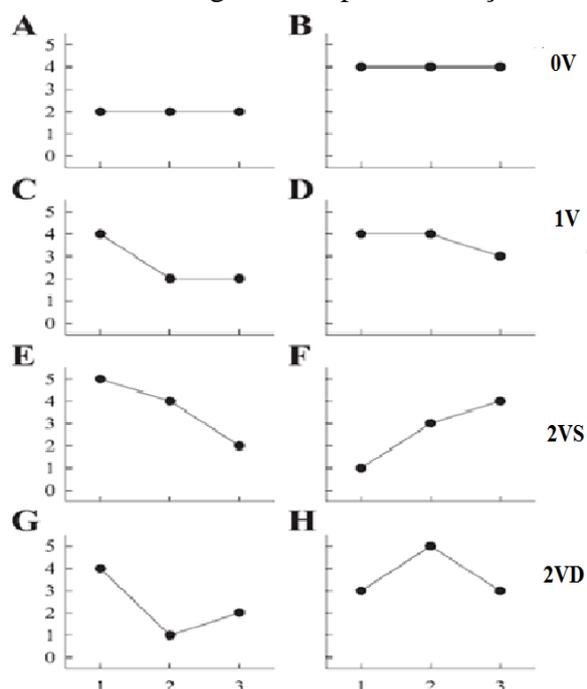


Fonte: Adaptado de Guzzetti, 2005- Análise Simbólica- As séries RR foram distribuídas em seis níveis (de 0 a 5), cada nível foi identificado por um símbolo (número) e padrões com comprimento de três símbolos foram construídos.

Para a análise simbólica (PORTA *et al*, 2001), os padrões foram agrupados em quatro famílias, baseadas no número de variações apresentadas: a) 0V - não há variações nos símbolos ex. 2,2,2 ou 4,4,4 (Figura 4. A e B), b) 1V - padrões com uma variação (ex. 4,2,2 ou

4,4,3) (Figura 4. C e D), c) 2VS - padrões com duas variações similares (ex. 5,4,2 ou 1,3,4) (Figura 4. E e F) e d) 2VD - padrões com duas variações diferentes (ex. 4,1,2 ou 3,5,3) (figura 4. G e H). Foram avaliadas as taxas de ocorrência das famílias 0V% e 2VD%, indicadas como porcentagem para detectar os padrões 0V e 2UV. Estudos com bloqueio farmacológico (GUZZETTI *et al*, 2005) e testes autonômicos (GUZZETTI *et al*, 2005; PORTA *et al*, 2007b) indicaram que 0V% e 2UV% são índices capazes de avaliar modulações simpática e parassimpática, respectivamente.

Figura 4. Padrões agrupados em famílias segundo o tipo de variações



Fonte: Adaptado de Porta *et al*, 2007b - Exemplos de padrões, sem variação (0V) A e B; uma variação (1V) C e D; duas variações (2V) E e F; duas variações diferentes (2VD) G e H.

A entropia condicional fornece informações sobre a organização dos batimentos cardíacos. Se as sequências de batimentos cardíacos são regulares, ou seja, os padrões RR se repetem ao longo do tempo, com base nas informações obtidas por batimentos cardíacos prévios, o sinal é mais previsível e menos complexo. No caso oposto, a série de iRR em questão, recebe grande número de informações, decorrentes de vários subsistemas de controle da FC, o que gera imprevisibilidade e maior complexidade, ou seja, os padrões de RR são menos repetitivos ao longo do tempo (PORTA *et al*, 2007a). Para esta análise foi utilizado o índice de complexidade normalizado que varia de 0 (informação nula, previsibilidade máxima) a 1 (máxima informação, previsibilidade mínima) (PORTA *et al*, 1998; PORTA *et al*, 2007b).

3.2.5 Análise Estatística

Foi realizada no aplicativo SPSS 17.0. Foi testada a normalidade dos dados com o teste de Kolmogorov–Smirnov, Os dados relativos à VFC que apresentaram distribuição não normal foram transformados. Para a comparação de dados demográficos e clínicos foi utilizado o teste chi quadrado para as variáveis categóricas, e a ANOVA ou Kruskal Wallis, (dependendo da normalidade dos dados) para as variáveis contínuas, seguidos quando necessário do post hoc de Tukey ou Mann Withney (com correção de Bonferroni). Para a análise da VFC entre os três grupos foi utilizada a ANCOVA, com ajuste para a covariável idade. Para comparação intragrupo foi utilizado teste t pareado para dados paramétrico e Wilcoxon para dados não paramétricos. Os dados são apresentados em média e intervalo de confiança de 95%. Para todas as análises foi considerado nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

3.3 RESULTADOS

Na tabela 1 estão apresentados os dados antropométricos e características clínicas dos voluntários do estudo. Cem idosos (30 homens e 70 mulheres), com idade entre 60 e 94 anos, foram divididos em três grupos de acordo com o fenótipo da síndrome da fragilidade: frágil (n=8), pré-frágil (n=46) e não-frágil (n=46). As características antropométricas: gênero, altura, massa corporal, índice de massa corpórea (IMC) não diferiram significativamente entre os grupos. A proporção idade foi expressivamente mais elevada no grupo frágil. Não houve diferença estatística no uso de betabloqueadores entre os grupos avaliados, ressalta-se que outras classes de antiarrítmicos não eram utilizadas pelos voluntários. O número de comorbidades foi significativamente mais elevado no grupo frágil em relação ao grupo não frágil.

Tabela 1. Dados antropométricos e características clínicas

	Frágil (n=8)	Pré-frágil (n=46)	Não-frágil (n=46)	Valor de p
Gênero (feminino)	50%	63%	78,3%	0,138 [#]
Idade (anos)	80,9 (74,0-87,8)	71,6 (69,2-74,1)*	66,9 (64,9-68,9)***	0,000
Altura (m)	1,56 (1,47-1,66)	1,60 (1,56-1,63)	1,59 (1,56-1,61)	0,636
Massa corporal (Kg)	64,7 (52,4-76,9)	70,6 (66,3-75,0)	71,5 (66,8-76,02)	0,502
IMC (Kg/m ²)	26,7 (21,1-32,2)	27,7 (26,3-29,2)	28,2 (26,9-29,5)	0,682
Comorbidades (n)	2,5 (1,3-3,7)	2,0 (1,5-2,4)	1,4 (1,0-1,8)*	0,040
Uso de beta bloqueador	25	19,6	19,6	0,934 [#]

Valores expressos em média e intervalo de confiança a 95%. IMC = índice de massa corpórea. *(p<0,05) em comparação com o grupo frágil. **(p<0,05) em comparação com grupo pré-frágil. # teste chi-quadrado. Fonte: Elaborado pela autora

Na tabela 2 estão apresentados os dados de comorbidades apresentadas pelos três grupos avaliados. A incidência de Diabetes Mellitus, acidente vascular encefálico (AVE) e hipertensão arterial sistólica (HAS) apresentaram diferença estatística entre os grupos.

Tabela 2. Comorbidades nos grupos frágil, pré-frágil e não-frágil

	Frágil (%)	Pré-frágil (%)	Não-frágil (%)	Valor p
Doenças cardíacas	25	19,6	13,0	0,581
Diabetes Mellitus	0	30,4	8,7	0,010[#]
Depressão	12,5	28,3	15,3	0,254
Osteoporose	25	17,4	17,4	0,866
AVE	25	0	2,2	0,001[#]
HAS	87,5	58,7	41,3	0,031[#]
Câncer	25	13	10,9	0,548
Reumatismo	50	28,3	30,4	0,468
Pulmonar	0	4,3	2,2	0,725

Valores expressos em percentual. AVE: acidente vascular encefálico, HAS: hipertensão arterial sistólica.

[#] p < 0,05 no teste chi-quadrado.

Fonte: Elaborado pela autora

Na tabela 3 estão apresentados os dados de repouso supino, da análise linear e não linear da VFC, dos três grupos avaliados. Observa-se que os índices não lineares não marcaram o processo de fragilização, uma vez que não houve diferença significativa entre os grupos frágil, pré-frágil e não-frágil nos índices simbólicos (0V% e 2VD%) e nas medidas de complexidade (entropia de Shannon e condicional). Com relação à análise linear, o grupo frágil apresentou maiores valores de AF, em unidades absolutas, em relação aos demais grupos avaliados.

Tabela 3. Análise linear e não linear da variabilidade da frequência cardíaca dos grupos frágil, pré-frágil e não-frágil na posição supina.

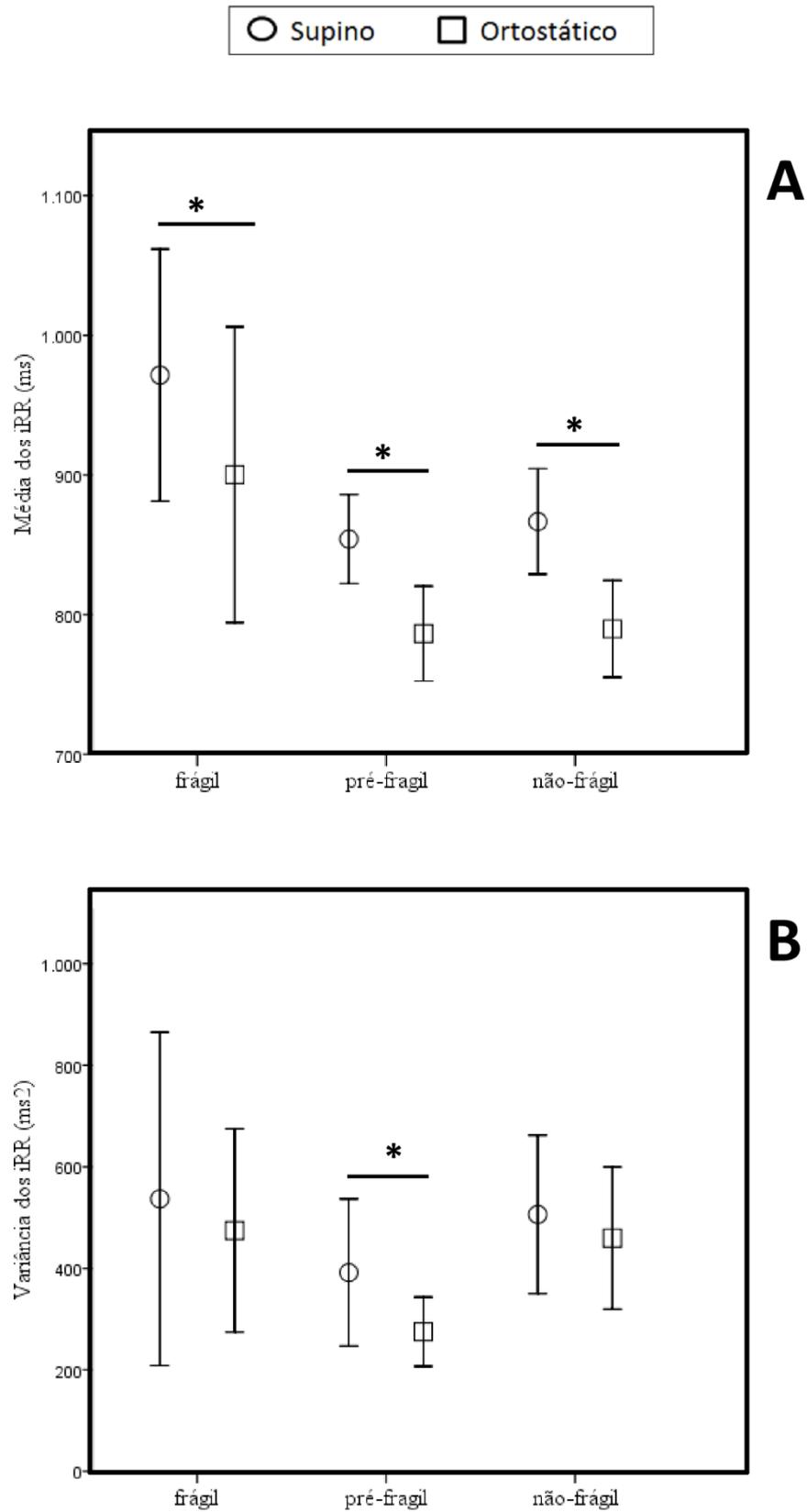
	Frágil	Pré-Frágil	Não-frágil	valor de p
Análise linear				
Média iRR (ms)	971 (881-1062)	854 (822-886)	867 (829-904)	0,059
Variância iRR (ms ²)	537 (208-865)	392 (247-536)	506 (350-662)	0,089 [#]
BFun	23,2 (14,3-32,1)	45,0 (39,0-51,0)	45,7 (39,6-51,8)	0,085
AFabs (ms ²)	176 (66,8-285,3)	86,6 (62,4-110,8)*	127,9 (84,8-171,1)*	0,022[#]
Análise não linear				
0V%	15,1 (8,8-21,4)	21,7 (18,0-25,4)	21,6 (18,2-25,2)	0,492
2VD%	25,0 (17,3-32,6)	20,8 (18,0-23,6)	20,9 (18,0-23,9)	0,457
ES	3,7 (3,5-4,0)	3,5 (3,4-3,6)	3,6 (3,5-3,7)	0,318
ICN	0,80 (0,74-0,87)	0,74 (0,72-0,77)	0,74 (0,72-0,77)	0,106

Valores apresentados em média e intervalo de confiança 95%. iRR: intervalo R-R, BFun: baixa frequência em unidades normalizadas, AFabs: alta frequência em dados absolutos, 0V%: padrões sem variações, 2VD%: padrões com duas variações diferentes, ES: Entropia de Shannon, ICN: índice de complexidade normalizado [#]influência da covariável idade (p<0,05). * diferença significativa para o grupo frágil (p<0,05).

Fonte: Elaborado pela autora

Na figura 5, 6, 7 e 8 estão apresentados os dados de mudança postural nos diferentes grupos. Pode-se observar que a mudança postural provocou redução significativa da média do iR-R (5A) em todos os grupos, no entanto a variância dos iRR (5B) apresentou redução apenas no grupo pré frágil. Com relação aos índices que representam a modulação simpática, a BFun (6A) mostrou aumento significativo apenas para o grupo não-frágil, já o índice simbólico 0V% (7A) apresentou aumento significativo para os grupos frágil e não-frágil, no entanto o grupo pré-fragil apresentou valor de p = 0,051. Com relação aos índices representativos da modulação parassimpática: AFabs (6B) apresentou uma redução significativa para todos os grupos, já o índice simbólico 2VD% (7B) mostrou redução significativa somente para os grupos pré-frágil e não-frágil. No que diz respeito às entropias, a ES (8B) não mostrou diferenças em nenhum dos grupos avaliados. Por sua vez, a entropia condicional por meio do ICN (8A) mostrou redução significativa em todos os grupos em resposta à mudança postural.

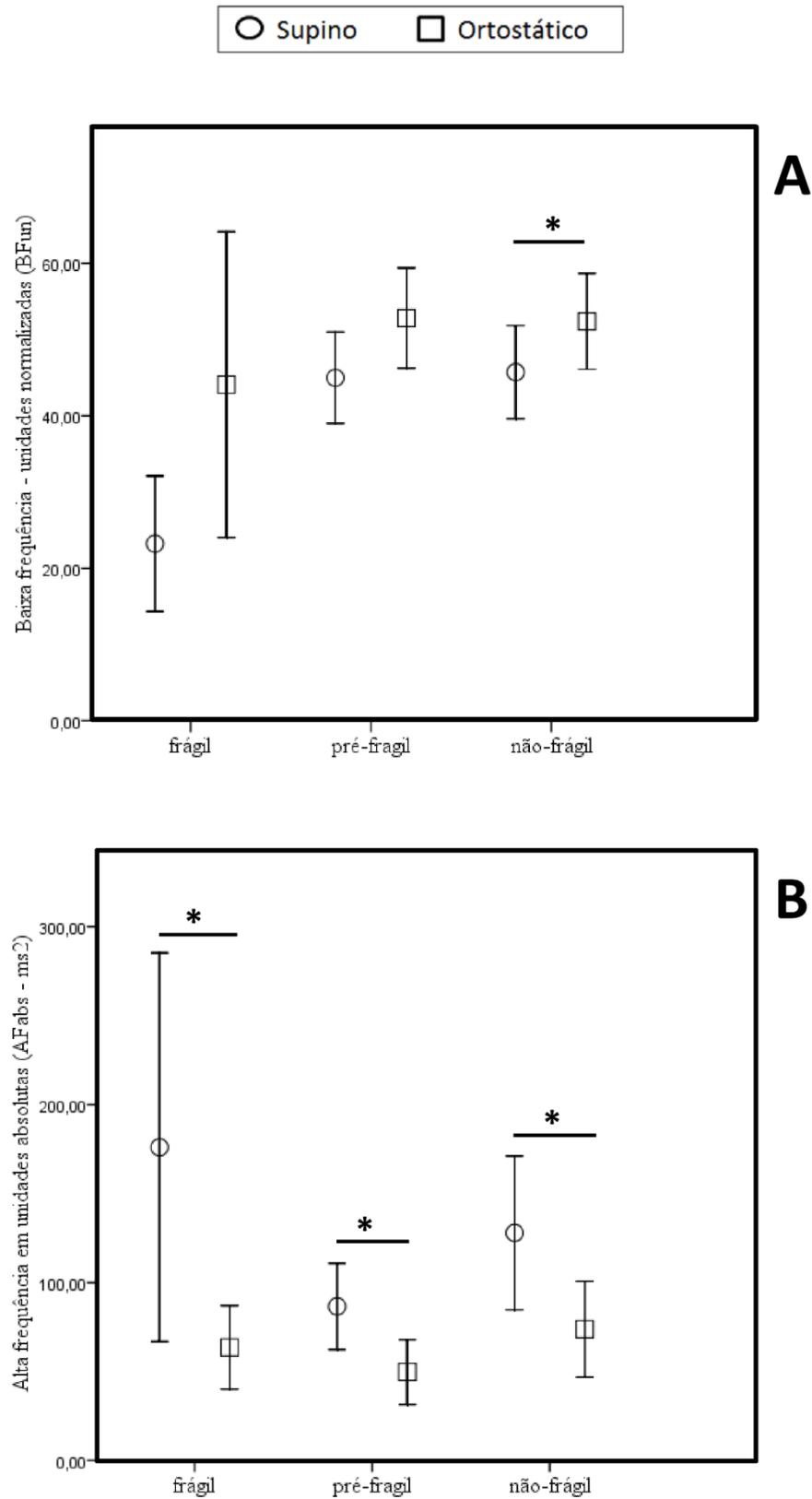
Figura 5. Média e variância dos intervalos RR em resposta a mudança postural.



Variáveis Média dos iRR (A), Variância dos iRR(B) dos grupos frágil, pré-frágil e não-frágil. Dados em média e intervalo de confiança 95%. * $p < 0,05$ na comparação intergrupo.

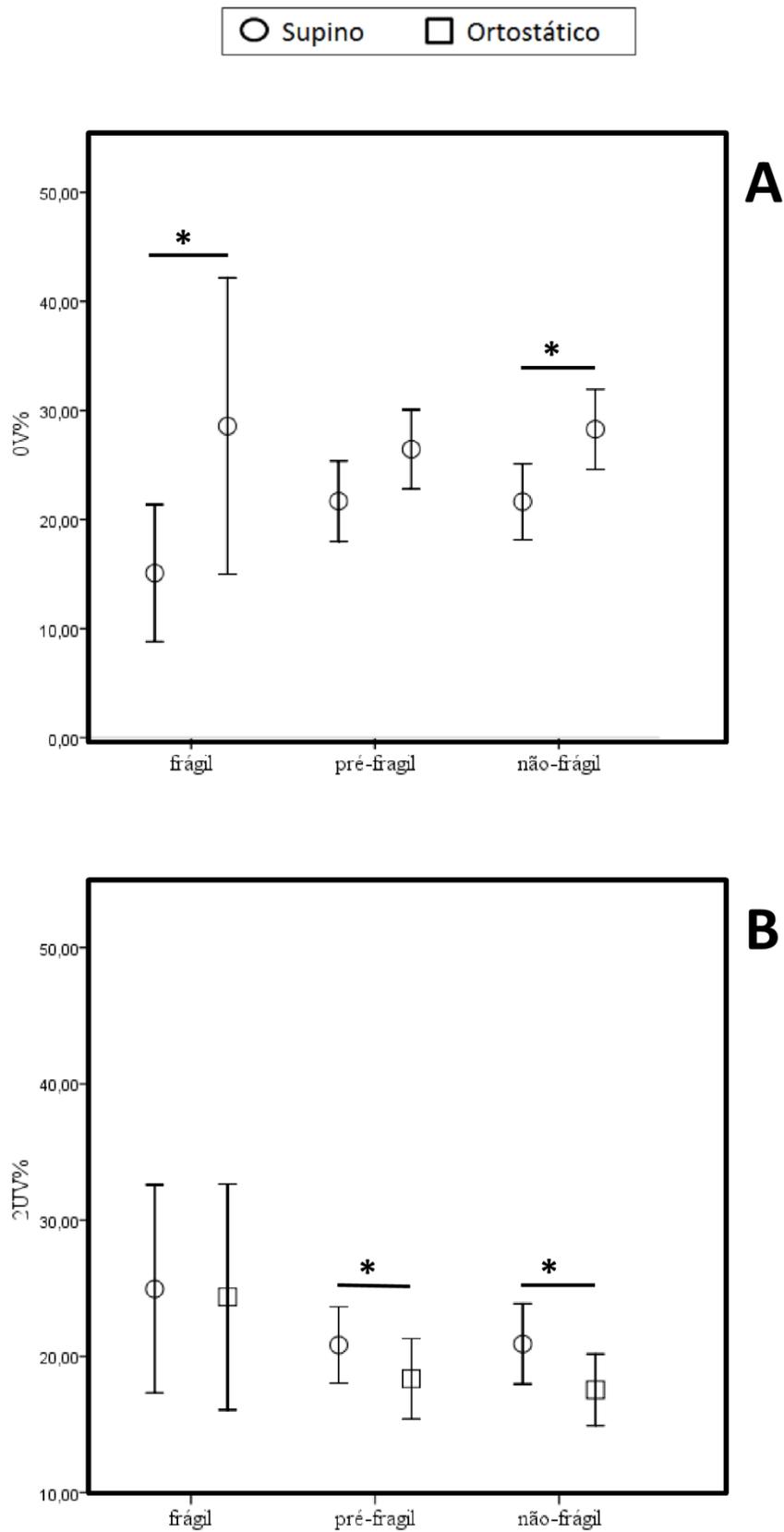
Fonte: Elaborada pela autora

Figura 6. Baixa frequência em unidades normalizadas (BFnu) e alta frequência em dados absolutos (AFabs) dos intervalos RR em resposta à mudança postural.



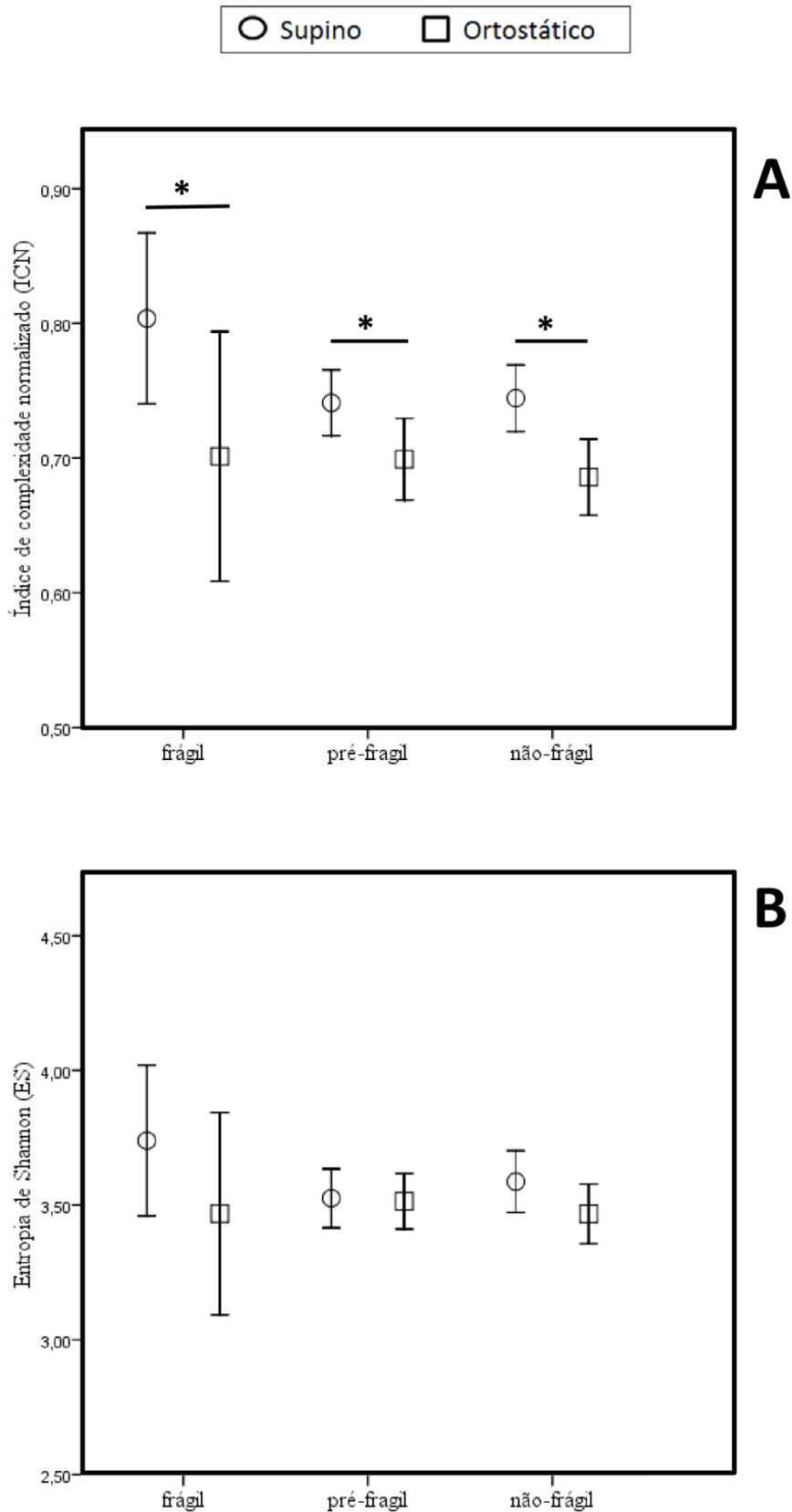
Variáveis BFnu: baixa frequência em unidades normalizadas (A), AFabs: alta frequência em dados absolutos (B) dos grupos frágil, pré-frágil e não-frágil. Dados em média e intervalo de confiança 95%. * $p < 0,05$ na comparação intergrupo. Fonte: Elaborado pela autora

Figura 7. Padrões sem variações (0V%) e padrões com duas variações diferentes (2VD%) dos intervalos RR em resposta à mudança postural.



Índices simbólicos 0V%(A) e 2VD% (B) dos grupos frágil, pré-frágil e não-frágil. Dados em média e intervalo de confiança 95%. * $p < 0,05$ na comparação intergrupo. Fonte: Elaborado pela autora

Figura 8. Índice de complexidade normalizado (ICN) e entropia de shannon (ES) dos intervalos RR em resposta a mudança postural.



Variáveis ICN: índice de complexidade normalizado (A); ES: Entropia de Shannon (B), dos grupos frágil, pré-frágil e não-frágil. Dados em média e intervalo de confiança 95%. * $p > 0,05$ na comparação intergrupo.

Fonte: Elaborado pela autora

3.4 DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo foram: a) as medidas de complexidade avaliadas na condição de repouso, não demonstraram ser eficazes para diferenciar idosos não-frágeis daqueles que cursam o processo de fragilização; b) a mudança postural promoveu alterações significativas no índice de complexidade normalizado em todos os grupos avaliados, mas foi incapaz de sugerir qualquer comprometimento do controle cardiovascular em relação ao processo de fragilidade.

Estudos indicam que o processo de fragilização está relacionado com a perda de complexidade fisiológica em alguns sistemas fisiológicos, como o cardiovascular e o controle motor (CHAVES *et al.*, 2008; VARADHAN *et al.*, 2009; KANG *et al.*, 2009). A hipótese deste estudo era que medidas de complexidade do sistema cardiovascular seriam capazes de evidenciar diferenças entre os grupos não-frágil, frágil e em processo de fragilização. No entanto, tais medidas não foram efetivas para diferenciar o processo de Fragilidade.

Há de se ressaltar que essa perda de complexidade é inerente e está presente também no processo de senescência, sem a presença da fragilidade (PIKKUJAMSA *et al.*, 1999; TAKAHASHI *et al.*, 2012; LIPSITZ; GOLDBERGER, 1992; MANOR; LIPSITZ, 2012). Takahashi *et al* (2012) compararam a complexidade da VFC entre jovens e idosos saudáveis e observaram redução significativa do índice de complexidade normalizado. Deve-se ressaltar que os idosos avaliados no referido estudo não apresentavam nenhuma comorbidade associada, não faziam uso de nenhuma medicação, e apresentaram resultados dentro do limite de normalidade para testes bioquímicos sanguíneos (hemograma, glicemia de jejum, ureia, creatinina, colesterol total e frações), raio-x do tórax, ECG de repouso, teste ergométrico e teste ergoespirométrico. Já em nosso estudo, mesmo os indivíduos que não apresentavam o fenótipo da fragilidade possuíam em média 1,4 doenças associadas. A não diferenciação do índice de complexidade, na síndrome da fragilidade, pode ser em decorrência do fato deste já estar reduzido na senescência. Dessa forma, esse índice de complexidade não se mostrou efetivo para evidenciar maiores reduções de complexidade da VFC no processo de fragilização, na condição de repouso supino.

Em nosso conhecimento, apenas um estudo explorou a questão da complexidade da VFC na síndrome da fragilidade. Chaves *et al* (2008) indicaram que complexidade reduzida, evidenciada por baixos valores de entropia aproximada (ApEn), está associada a maior probabilidade de o indivíduo ser frágil. No entanto, o estudo citado difere em questões metodológicas importantes em comparação ao nosso. Chaves *et al* (2008) avaliaram a VFC

em coleta Holter de 2 a 3 horas durante atividades diversas (mudanças posturais, testes físicos como caminhada e exercício isométrico), somente mulheres idosas com incapacidade moderada à severa foram incluídas no estudo, e a classificação de fragilidade, apesar de ser baseada no fenótipo proposto por Fried *et al.* (2001), teve caráter dicotômico apresentando apenas dois grupos: frágil e não-frágil. O presente estudo avaliou indivíduos de ambos os gêneros, divididos em três categorias diferentes (frágil, pré- frágil e não- frágil), com registros de iRR de curta duração, na qual foi padronizado o repouso em duas diferentes posturas. Sendo assim, atribuímos a essas diferenças metodológicas a discordância entre os resultados obtidos.

No que diz respeito à modulação da VFC na fragilidade, os resultados do presente trabalho evidenciam que, na situação de repouso supino, apenas a alta frequência em unidades absolutas, índice de análise linear que é representativo da modulação parassimpática, se encontra mais elevada no grupo frágil. Essa maior modulação vagal pode ser explicada pelo fato do grupo frágil fazer uso de betabloqueadores com maior frequência que os demais grupos (25% vs 19,6%). Apesar de não ter sido evidenciada diferença estatística significativa no uso de terapia betabloqueadora, esta pode apresentar efeitos no controle autonômico cardíaco no nó sinusal (CHOO *et al.*, 2013). Tal resultado se contrapõe ao estudo de Varadhan *et al* (2009) que avaliaram a relação fragilidade e VFC utilizando índices lineares separadamente, e por meio de análise de componentes principais. Os autores relataram que a banda de muito baixa frequência (MBF), a razão BF/AF, e um índice de componente principal foram associados à fragilidade. No entanto, voltamos a destacar a questão da coleta ter sido realizada com Holter (2 a 3 horas), sem padronização do repouso e com divisão dicotômica de grupos em relação à fragilidade, o que difere da metodologia empregada no nosso estudo. Enfatizamos que a banda de MBF foi apontada como uma das variáveis com associação mais forte com a fragilidade. Contudo, as oscilações desta banda são resultados de diversos mecanismos, ainda não muito esclarecidos: renina-angiotensina-aldosterona, termoregulação e tônus vasomotor periférico (TASK FORCE, 1996), os quais são muito sensíveis a não estacionariedade da série de iRR. Este fato é frequente em gravações de Holter, muitas vezes causado pelo fato de não padronização de repouso, o que causa dificuldade na interpretação dos resultados relativos a essa faixa de frequência.

No que diz respeito a BFun, aos índices simbólicos 0V% e 2VD% e à entropia de Shannon, essas variáveis não evidenciaram diferenças entre os grupos avaliados, na condição de repouso supino, assim como ocorreu com o índice de complexidade normalizado. Do mesmo modo que ocorre redução da complexidade com o processo normal de envelhecimento

(LIPSITZ, 1992; PIKKUJAMSA *et al.*, 1999; TAKAHASHI *et al.*, 2012), estudos apontam também um aumento da modulação simpática (MELO, 2005; TAKAHASHI *et al.*, 2012) e redução da modulação parassimpática com envelhecimento (PIKKUJAMSA *et al.* 1999; MELO, 2005; TAKAHASHI *et al.*, 2012). Entretanto, nossos resultados indicam que estas alterações com a senescência se sobrepõem às possíveis alterações adicionais que a síndrome da fragilidade poderia causar nesses índices.

Adicionalmente, em nosso conhecimento, este estudo é o primeiro que abordou complexidade cardiovascular, síndrome da fragilidade e mudança postural. Este teste experimental está estabelecido na literatura (WEIMER *et al.* 2010, ROMERO-ORTUNO *et al.* 2011, PORTA *et al.*, 2007a; PORTA *et al.*, 2007b) e traz informações sobre a capacidade de resposta e/ou adaptação do sistema cardiovascular após uma perturbação, que seria interessante na avaliação da síndrome da fragilidade. Somente a entropia de Shannon não demonstrou alterações com a mudança postural em nenhum dos grupos avaliados, essa entropia é mais robusta e também não foi capaz de marcar diferenças no processo de envelhecimento (TAKAHASHI *et al.*, 2012) e nem de fragilização no repouso supino.

O grupo não-frágil respondeu à manobra de mudança postural ativa em quase todos os índices avaliados, exceto a variância do iRR. Desse modo, os idosos que não apresentam o fenótipo da fragilidade responderam adequadamente à manobra, com aumento da modulação simpática em resposta ao estímulo gravitacional, e redução da modulação parassimpática, assim como redução da complexidade, avaliada pela entropia condicional. Esses dados corroboram com estudos anteriores, que obtiveram resultados similares avaliando tanto indivíduos jovens, como idosos saudáveis (FAGARD *et al.*, 1999, PORTA *et al.*, 2007a, PORTA *et al.*, 2007b, PERSEGUINI *et al.*, 2011).

O grupo pré frágil apresentou redução de média e variância do iRR, com a mudança postural. Porém, um aumento da modulação simpática, em resposta ao estímulo gravitacional, não foi evidenciado pelo índice linear (0V%), nem pelo não linear (BFun). Somente o índice de complexidade normalizado e os índices que refletem a modulação parassimpática sofreram alterações. Observa-se que mesmo com redução da modulação autonômica com envelhecimento (PIKKUJAMSA *et al.* 1999; MELO, 2005; TAKAHASHI *et al.*, 2012), os idosos em processo de fragilização respondem à mudança postural. No entanto, a modulação simpática não marca a mudança postural, tanto quanto nos idosos não frágeis.

Já os idosos frágeis parecem apresentar uma resposta diferente dos demais grupos, sendo que a análise linear evidencia uma redução da modulação parassimpática, não acompanhado de aumento da modulação simpática. Por sua vez, a análise não linear apresenta

aumento da modulação simpática, não acompanhado da redução parassimpática. Essa aparente discrepância entre as análises pode ocorrer devido a limitações matemáticas da análise espectral. Os índices baseados na densidade espectral de potência são úteis apenas em condições caracterizadas por alterações recíprocas da modulação simpática e parassimpática. Assim, mudanças não recíprocas da modulação neural cardíaca permanecem indeterminadas. De fato, a BF e AF expressas em unidades normalizadas foram propostas sob a hipótese de que o aumento da modulação simpática corresponde a uma diminuição da modulação vagal equivalente (PORTA *et al*, 2007b). Devido a esse fato, neste estudo optou-se por analisar a BF em unidades normalizadas e a AF em unidades absolutas. Um estudo avaliou a manobra postural passiva gradual e demonstrou, por análise simbólica, que havia um aumento na modulação simpática (OV%) com o aumento da inclinação da mesa de tilt, porém este não foi acompanhado de redução da modulação parassimpática (2VD%), que somente ocorria nos primeiros graus de inclinação e depois se estabilizava (PORTA *et al*, 2007b).

Ressalta-se que os três grupos apresentaram redução do índice de complexidade normalizado na mudança postural. O uso deste índice como medida do balanço simpátovagal supera as desvantagens da análise espectral apontadas anteriormente, pois parte de um paradigma diferente: na presença de ambas as modulações — simpática e parassimpática —, a série de iRR é mais complexa e imprevisível, do que na presença apenas da modulação simpática (PORTA *et al*, 2007b). No entanto, na síndrome da fragilidade o estímulo da mudança postural parece não ser suficiente para comprometer a resposta adequada da modulação autonômica, avaliada pelo índice de complexidade normalizado. São necessárias pesquisas adicionais para avaliar o efeito de estímulos estressores mais significativos, como o exercício.

Estudos futuros devem ser direcionados para quantificar a complexidade cardiovascular, não somente na série de iRR, mas também na PAS e sinal respiratório e nas interações e troca de informações entre estas séries (PORTA *et al*, 2012). Essa análise multivariada pode fornecer novas informações sobre a síndrome da fragilidade.

Os resultados deste estudo indicam que não há redução da complexidade na síndrome da fragilidade no repouso supino, possivelmente pelo fato desta já apresentar valores reduzidos com o processo “normal” de envelhecimento. A mudança postural não foi capaz de indicar diminuição do desempenho dos mecanismos reguladores cardiovasculares ligados ao processo de fragilidade, uma vez que todos os grupos apresentaram redução da complexidade com a manobra postural.

3.5 LIMITAÇÃO DO ESTUDO

O número reduzido no grupo frágil foi uma limitação do estudo. Isto ocorreu devido à necessidade de excluir voluntários com alterações cardíacas como batimentos ventriculares ectópicos complexos, taquicardia sinusal ou supraventricular, bloqueios atrioventriculares, e fibrilação atrial, que são muito prevalentes nos idosos, mas inviabilizam a avaliação adequada da VFC. No entanto, ressalta-se que a incidência de frágeis na população brasileira é pequena, no estudo da rede FIBRA nos pólos de Campinas-SP, NERI *et al.* (2013) relatam incidência de 7,68%, já o estudo de VIEIRA *et al.* (2013) da cidade de Belo Horizonte-MG apresentou incidência de 8,7%.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS

O presente estudo forneceu contribuições importantes quanto à complexidade da VFC na fragilidade em três grupos distintos: frágeis, pré-frágeis e não-frágeis, por meio de coletas de curta duração, em repouso e após mudança postural. Não há diminuição da VFC na síndrome de fragilidade, possivelmente porque esta já se encontra reduzida com a senescência. A alteração postural não foi capaz de detectar qualquer alteração avaliada pelo índice de complexidade normalizado.

Possíveis desdobramentos para este trabalho seriam: 1) acompanhamento longitudinal dos indivíduos que apresentaram baixa complexidade de VFC e correlacionar com o desenvolvimento da fragilidade; 2) pesquisar estímulos estressores mais significativos como o exercício físico; 3) avaliar a questão da complexidade após a intervenção com exercício físico na população frágil e pré-frágil.

5. OUTRAS ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O PERÍODO

Durante o período de realização do mestrado (2012-2013) foram desenvolvidas diversas atividades relacionadas no LAPESI- Laboratório de Pesquisa em Saúde do Idoso.

- 1) Participação em Simpósio, Congresso e Fórum.
 - 8º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, São Carlos-SP. 2013.
 - V Simpósio de Transtornos Cognitivos e Demências. Liga de Neurologia Cognitiva e Comportamento da UFSCar, 2013.
 - XIII Simpósio Anual do SGHC-FMUSP, XXX Curso de Atualização em Geriatria e Gerontologia. 2012.
 - III Fórum de Geriatria - Abordagem do Idoso Frágil. UNICAMP, 2012.
- 2) Participação no projeto de extensão “Revitalização geriátrica: novos desafios”.
- 3) Palestrante no Mini Curso realizado na 10ª Jornada Científica da UFSCar- São Carlos, 2013, Intitulado: “Avaliação Multidimensional no idoso: novas perspectivas”.
- 4) Ouvinte no Curso “*Quantifying complexity of the cardiovascular control via spontaneous variability of physiological variables*”, ministrado pelo Prof. Dr. Alberto Porta, 2013. (Carga horária: 12h). Universidade Federal de São Carlos, UFSCAR, Brasil.
- 5) Participação em banca examinadora do trabalho de conclusão de curso de Graduação em Fisioterapia-UFSCar, da Aluna Suzana Martins de Almeida Rocha, intitulado “Síndrome da Fragilidade em idosos de uma USF da cidade de São Carlos-SP”, 2013.
- 6) Participação como avaliadora na comissão científica do XIX Simpósio de Fisioterapia da UFSCar, como avaliadora de trabalhos, 2012.
- 7) Apresentação de resumos em simpósios e congressos:
 - RIBEIRO, FHM; Vassimon-Barroso,V; BONJORNI, LA; ROCHA, SMA; BUTO, MSS; TAKAHASHI, ACM. Associação entre a Síndrome da Fragilidade e cognição em idosos de uma USF da Cidade de São Carlos. V Simpósio de Geriatria e Gerontologia e XI Jornada Gerontológica. 2013.
 - ROCHA, S. M. A.; BONJORNI, L. A.; BUTO, M. S. S.; CARMELO, V. V. B.; RIBEIRO, F.; TAKAHASHI, A. C. M. Fragilidade em idosos na USF do Jardim São Carlos. X Simpósio de Fisioterapia. 2013.

- ROCHA, S. M. A.; TAKAHASHI, A. C. M.; BONJORNI, L. A. Levantamento da Prevalência de Fragilidade em Idosos do jardim São Carlos, na cidade de São Carlos-SP: Dados Preliminares. XX Congresso de Iniciação Científica as UFSCar, 2013.
- BONJORNI, L. A.; ROCHA, S. M. A.; BUTO, M. S. S.; CARMELO, V. V. B.; RIBEIRO, F.; TAKAHASHI, A. C. M. Síndrome da fragilidade em idosos usuários da USF Jardim São Carlos, São Carlos-SP. 8º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, 2013.
- ROCHA, S. M. A.; BONJORNI, L. A.; BUTO, M. S. S.; CARMELO, V. V. B.; RIBEIRO, F.; TAKAHASHI, A. C. M. Adequação da pontuação do fenótipo da fragilidade para idosos usuários de uma USF em São Carlos-SP. 8º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, 2013.
- BUTO, M. S. S.; CARMELO, V. V. B.; BONJORNI, L. A.; ROCHA, S. M. A.; RIBEIRO, F.; TAKAHASHI, A. C. M. Fragilidade e Depressão em Idosos de uma comunidade de São Carlos-SP. 8º Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia, 2013.
- BONJORNI, L. A.; ANSAI, J. H. Percepção da Qualidade de vida e capacidade física em idosos com doença de Parkinson. In: XIII Simpósio Anual do Serviço de Geriatria do HC-FUSP e do XXX Curso de Atualização em Geriatria e Gerontologia, 2012, São Paulo. Percepção da Qualidade de vida e capacidade física em idosos com doença de Parkinson, 2012.
- BONJORNI, L. A.; ANSAI, J. H. Dispneia e qualidade de vida em idosos com doença de Parkinson. In: XIII Simpósio Anual do Serviço de Geriatria do HC-FUSP e do XXX Curso de Atualização em Geriatria e Gerontologia, 2012, São Paulo. Dispneia e qualidade de vida em idosos com doença de Parkinson, 2012.

8) Avaliadora de Monografias de Cursos de Aperfeiçoamento/Especialização em Especialização em Fisioterapia Geriátrica da Universidade Federal de São Carlos-UFSCar, nos anos de 2012 e 2013.

Ainda destaco que durante a minha coleta de dados, participei de reuniões de equipe na USF do Jardim São Carlos, com o objetivo de promover melhorias no atendimento aos idosos,

o acesso dos idosos à USF e também com divulgação de atividades que são desenvolvidas na USF.

REFERÊNCIAS

- BERENSTEIN, C.K.N; WAJNMAN, S. Efeitos da estrutura etária nos gastos com internação no Sistema Único de Saúde: uma análise de decomposição para duas áreas metropolitanas brasileiras. *Cad. Saúde Pública*, v.24, n.10, p. 2301-2313, 2008.
- BIGGER, J. T et al, Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*. v.85, p.164-171, 1992.
- BINDER, E. F., et al. Effects of Exercise Training on frailty in community-dwelling older adults: results of a randomized, controlled trial. *J. Am Geriatr Soc*. v.50, p.1921-1928, 2002.
- BRUCKI, S. M. D., et al. Sugestões para o uso do miniexame de estado mental no Brasil. *Arquivos de neuropsiquiatria*. n.3, v. 61, 2003.
- BURLÁ, C. et al. Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.18, n. 10, p. 2949-2956, 2013.
- CARVALHO, J.A.M.; RODRÍGUEZ-WONG, L.L. A transição da estrutura etária da população brasileira na primeira metade do século XXI. *Cad Saúde Pública*. v.175, n.1, p.597-605, 2008.
- CATAI, AM; SILVA, E. Influence of third-generation oral-contraceptives on the complexity analysis and symbolic dynamics of heart rate variability. *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. v. 16, p. 289-297, 2011.
- CHAVES, P.H.M. et al. Physiological complexity underlying heart rate dynamics and frailty status in community-dwelling older women. *J Am Geriatr Soc*. v.56, p.1698–1703, 2008.
- CHOO, H.E. Benefit of β -blocker treatment for patients with acute myocardial infarction and preserved systolic function after percutaneous coronary intervention. *Heart*.v.4, n.0, p.1–8, 2013.
- CLARK, B.C.; MANINI, T.M. Sarcopenia≠Dynapenia. *Journal of Gerontology: Medical Sciences*. v.63A, n.8, p.829-834, 2008.
- CLEGG, A. et al. Frailty in elderly people. *Lancet*. v. 381, p.752–62, 2013.

DE MEERSMAN, R.E; STEIN, P.K. Vagal modulation and aging. *Biological Psychology*. v.74, p.165–173, 2007.

DI RIENZO M, PORTA A. Cardiovascular variability. *IEEE Eng Med Biol Mag*. v.28, n.6, p.16-7, 2009.

FAGARD, R.H.; PARDAENS, K.; STAESSEN, J.A. Influence of demographic, anthropometric and lifestyle characteristics on heart rate and its variability in the population. *J Hypertens*. v.17, p.1589-1599, 1999.

FRIED LP. et al. From bedside to bench: research agenda for frailty. *Sci Aging Knowledge Environ*. v.3, p.24, 2005.

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

FRIED, L.P. et al. Nonlinear Multisystem Physiological Dysregulation Associated With Frailty in Older Women: Implications for Etiology and Treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. v. 64A, n.10, p.1049–1057, 2009.

FRIED, L.P. et al. Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. *J Gerontol*. v. 59, n.3, p. 255–263, 2004.

GOBBENS, R.J. et al. Toward a conceptual definition of frail community dwelling older people. *Nurs. Outlook*. v.58, p.76–86, 2010.

GRUENEWALD,T.L. Allostatic Load and Frailty in Older Adults. *JAGS*. v. 57, n. 9, 2009.

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

HUIKURI, H. V. et al. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J Am Coll Cardiol*. v. 34, p.1878–83, 1999.

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

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA- IBGE. *Projeção da População do Brasil por sexo e idade – 1980 a 2050 – Revisão 2008.*

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, *Resultados Preliminares do Universo do Censo Demográfico 2010.* Disponível em: (http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/resultados_preliminares/preliminar_tab_uf_zip.shtm) – tabela 8>. Acesso em: agosto, 2013.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA-IBGE. *Sobre a condição de saúde do idoso: indicadores selecionados.* Brasil, 2009.

KANG, H.G. et al. Frailty and the Degradation of Complex Balance Dynamics During a Dual-Task Protocol. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* v.64, n.12, p.1304-1311, 2009.

KAPLAN, D.T. et al. Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. *Biophys J.* v.59, p.945-949, 1991.

KARSCH, U.M. Idosos dependentes: famílias e cuidadores. *Cad. Saúde Pública.* v.19, n.3, p.861-866, 2003.

KUNZ, V.C. et al. The relationship between cardiac autonomic function and clinical and angiographic characteristics in patients with coronary artery disease. *Revista Brasileira de Fisioterapia.* v.15, n.6, p. 503-510, 2011.

LANG, P. O.; MICHEL, J.P.; ZEKRY, D. Frailty Syndrome: A Transitional State in a Dynamic Process. *Gerontology.* v.55, p.539-549, 2009.

LANGLOIS, F. et al. The multiple dimensions of frailty: Physical capacity, cognition and quality of life. *Int Psychogeriatr.* v. 24, n. 9, p. 1429-1436, 2012.

LIPSITZ, L.A; GOLDBERGER, A.L. Loss of “complexity” and aging: potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *JAMA.* v.267, p.1806-1809, 1992.

LIPSTIZ, L.A. Physiological complexity, aging, and the path to frailty. *Sci Aging Knowl Environ.* v.16, p.16, 2004.

LIPSTIZ, L.A. Understanding health care as a complex system: the foundation for unintended consequences. *JAMA.* v.308.n.3,p.243-4, 2012.

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

MACEDO, C.; GAZZOLA, J.M.; NAJAS, M. Síndrome da fragilidade no idoso: importância da fisioterapia. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde*. v.33, n. 3, p. 177-84, 2008.

MACEDO, C; GAZZOLA, JM; NAJAS, M. Síndrome da fragilidade no idoso: importância da fisioterapia. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde*. v.33, n. 3, p. 177-84, 2008.

MÄKIKALLIO, T.H. Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics. *Card Electrophysiol Rev*.v.6, n.3,p.250-5, 2002.

MALLIANI, A., MONTANO, N. Heart rate variability as a clinical tool. *Italian Heart Journal*. v.3, p.439-445, 2002.

MANOR, B.; LIPSITZ, L.A. Physiologic complexity and aging: Implications for physical function and rehabilitation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. v.45, p.287-93, 2012.

MELO, R.C. et al. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. *Braz J Med Biol Res*. v.38, p.1331-1338, 2005.

MÜHLBERG, W.; SIEBER, C. Sarcopenia and frailty in geriatric patients: Implications for training and prevention. *Z Gerontol Geriat*. v.37, p.2-8 ,2004.

VIEIRA, R.A. et al. Prevalência de fragilidade e fatores associados em idosos comunitários de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: dados do Estudo FIBRA. *Cad. Saúde Pública*. v. 29, n.8, p.1631-1643, 2013.

NERI, A. L. et al, Metodologia e perfil sociodemográfico, cognitivo e de fragilidade de idosos comunitários de sete cidades brasileiras: Estudo FIBRA. *Cad Saúde Pública*. v. 29. n.4, p. 778-792, 2013.

NEVES,V.R. et al. Linear and nonlinear analysis of heart rate variability in coronary disease. *Clinical Autonomic Research*, v.22, n.4, p. 175-183,2012.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE- OMS. *Envelhecimento ativo: uma política de saúde*, Brasília, 2005.

PARAHYBA, M.I.; SIMÕES, C.C.S. A prevalência de incapacidade funcional em idosos no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. v.11, n.4, p.967-974, 2006.

PENG, C.K. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in non stationary heartbeat time series". *Chaos*, v. 5, p. 82-87, 1995.

PERSEGUINI, N.M. et al. Spectral and symbolic analysis of the effect of gender and postural change on cardiac autonomic modulation in healthy elderly subjects. *Braz J Med Biol Res*. v.44, n.1, p.29-37, 2011.

PIKKUJÄMSÄ, S.M. et al. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence: comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation*. v.100, p.393-399, 1999.

PINCUS, SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Mathematics*. v.88, p.2297-2301, 1991.

PORTA, A. et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. v.293, p.H702-H708, 2007b.

PORTA, A. et al. Entropy, entropy rate and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng*. v.48, p.1282-1291, 2001.

PORTA, A. et al. Measuring regularity by means of a corrected conditional entropy in sympathetic outflow. *Biol Cybern*. v.78, p.71-7, 1998.

PORTA, A. et al. Progressive decrease of heart period variability entropy-based complexity during graded head-up tilt. *J Appl Physiol*. v.103, p.1143-1149, 2007a.

PORTA, A. et al. Short-term complexity indexes of heart period and systolic arterial pressure variabilities provide complementary information. *J Appl Physiol*. v.113, p.1810-1820, 2012

REBELO, A.C. et al. Influence of third-generation oral-contraceptives on the complexity analysis and symbolic dynamics of heart rate variability. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. v.16, n.4, p.289-297, 2011.

ROCKWOOD, K. et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMA*. v.30,n.5, p.173, 2005.

ROCKWOOD, K.; MITNITSKI, A.B.; MACKNIGHT, C. Some mathematical models of frailty and their clinical implications. *Reviews in Clinical Gerontology*. v.12, n.2, p.109-117, 2002.

ROMERO-ORTUNO, R. et al. Orthostatic haemodynamics may be impaired in frailty. *Age Ageing*. v.40, n.5, p.576-83, 2011.

TAKAHASHI, A.C. et al. Aging reduces complexity of heart rate variability assessed by conditional entropy and symbolic analysis. *Intern Emerg Med*. v.7, n.3, p.229-35, 2012.

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

VARADHAN, R. et al. Frailty and Impaired Cardiac Autonomic Control: New Insights From Principal Components Aggregation of Traditional Heart Rate Variability Indices. *J Gerontol*. v.64, n.6, p.682-7, 2009.

VIEIRA, R.A et al. Prevalência de fragilidade e fatores associados em idosos comunitários de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: dados do Estudo FIBRA. *Cad. Saúde Pública*. v.29, n.8, p.1631-1643, 2013.

VELLAS, B; CESTAC P.; MOLEY, J.E. Implementing frailty into clinical practice: we cannot wait. *J Nutr Health Aging*. v.16, n.7, p.599-600, 2012.

WALSTON, J. et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. v.54, p.991-1001, 2006.

WEBBER JR; ZBILUT, Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies. *J Appl Physiol*. v.76, n.2, p.965-73,1994.

WEIMER, L.H. Autonomic testing: common techniques and clinical applications. *Neurologist*. v.16, n.4, p.215-22, 2010.

WEISS, C.O. et al. Relationships of Cardiac, Pulmonary, and Muscle Reserves and Frailty to Exercise Capacity in Older Women. *J Gerontol A Biol Sci Med.* v.65A, n.3, p.287–294, 2010.

XUE, Qian-Li. The Frailty Syndrome: Definition and Natural History. *Clin Geriatr Med.* v.27, n.1, p.1–15, 2011.

YANG, Y.; LEE, L.C. Dynamics and Heterogeneity in the process of human frailty and aging: evidence from the U.S. older adult population. *Journal of Gerontology:Social Sciences.* v.65B, p.246-255, 2009.

APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DE PARTICIPAÇÃO NO PROJETO DE PESQUISA: “FRAGILIDADE E SUA INTERFACE NA REGULAÇÃO DA HOMEOSTASE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA”

RESPONSÁVEIS PELO PROJETO

Pesquisadora Responsável: Profa. Dra. Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi

Mestranda: Lélia Arantes Bonjorni

Aluno de graduação: Suzana Martins de Almeida Rocha

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário, da pesquisa: “Fragilidade e sua interface na regulação da homeostase da frequência cardíaca”, sendo que sua participação não é obrigatória. Após ser esclarecido sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável.

O recrutamento dos voluntários está sendo realizado visitas domiciliares nas casas dos idosos (acima de 60 anos) inscritos no Programa da Saúde da Família do Jardim São Carlos, no município de São Carlos.

O objetivo deste trabalho é identificar os idosos frágeis ou em risco de fragilização nesta comunidade e avaliar se a análise das oscilações cardiovasculares nos permitirá aprimorar a identificação destes indivíduos.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em ser submetido (a) às seguintes avaliações: anamnese (entrevista e aplicação de um questionário específico) e exame físico, que terão como objetivo verificar os hábitos de vida e alimentar, histórico de doenças cardiovasculares e existência passada e/ou atual de doenças de outros sistemas, medicação, percepção de saúde, sensação de exaustão e nível de atividade física. Ainda, serão realizados testes físicos: será avaliada a força de preensão manual e a velocidade para caminhar 4,6 metros. Ainda será realizado o eletrocardiograma (ECG – exame para análise da atividade elétrica do seu coração). Caso seja constatada alguma alteração, como: tontura, vista embaçada, náuseas, dor, cansaço e respostas inadequadas de pressão arterial e frequência cardíaca; o fisioterapeuta responsável lhe informará e serão tomadas as devidas providências quanto ao seu tratamento. O objetivo destas avaliações é detectar como está o funcionamento do seu coração, sua força, capacidade física e saber se o senhor se encontra em risco de fragilização.

Após essas avaliações, será feito o registro de sua frequência cardíaca (FC) batimento a batimento. Para isso, você ficará em repouso na posição supina (deitado (a) de barriga para cima) por 10 minutos e, após isso, o registro será realizado por 15 minutos na posição supina (deitada) e 15 minutos na posição em pé.

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

O projeto de pesquisa acima mencionado será realizado no próprio domicílio do voluntário ou na Unidade da Saúde da Família do Jardim São Carlos, pela equipe responsável pela pesquisa.

Todos os esclarecimentos necessários, antes e durante a execução dos procedimentos, são oferecidos e garantidos pela equipe responsável pela pesquisa. A qualquer momento, você poderá desistir de participar ou retirar o seu

consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

As informações obtidas nessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. Todas as informações obtidas durante as avaliações e execução do protocolo não poderão ser consultadas por pessoas não envolvidas nesta pesquisa sem sua expressa autorização por escrito, mas poderão ser utilizadas para fins estatísticos ou científicos, sempre resguardando a sua privacidade.

Esta pesquisa não prevê nenhuma remuneração ou ressarcimento de gastos aos sujeitos da pesquisa.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone, o endereço e o e-mail do pesquisador responsável pela pesquisa, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto ou sua participação, agora ou a qualquer momento.

Declaro que li e entendi os objetivos, riscos e benefícios da minha participação na pesquisa e concordo livremente em participar.

O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar que funciona na Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, localizada na Rodovia Washington Luiz, Km 235 – Caixa Postal 676 – CEP: 13565-905 – São Carlos – SP – Brasil. Fone: (16) 3351-8028. Endereço eletrônico: cephumanos@power.ufscar.br

São Carlos, _____ de 20__

Assinatura do sujeito da pesquisa

Profa. Dra. Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi
Pesquisadora Responsável pela Pesquisa
E-mail: anielle@ufscar.br

LABORATÓRIO MULTIDISCIPLINAR DE PESQUISA EM SAÚDE DO IDOSO E
REVITALIZAÇÃO GERIÁTRICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
– Departamento de Fisioterapia: Rodovia Washington Luiz, Km. 235 – Caixa Postal
676 - CEP 13.565-905 - São Carlos - SP - Brasil. Telefone (16) 3351-8704.

APÊNDICE B- CRITÉRIOS USADOS PARA RASTREAR A SÍNDROME DA FRAGILIDADE

Segundo a avaliação do fenótipo de fragilidade, proposta por Fried (2001), as manifestações da síndrome da fragilidade, são: perda de peso não intencional, fraqueza muscular, fadiga, redução da velocidade de marcha e redução do nível de atividade física. Para a adequação das notas de corte para velocidade de marcha, força de preensão manual e gasto calórico semanal, foram avaliados 307 voluntários idosos, com idade igual ou superior a 60 anos de idade. Idosos com três ou mais desses critérios foram considerados como frágeis, idosos com um ou dois critérios pré-frágeis, e idosos sem presença a presença destes critérios não- frágeis.

Perda de peso: foi avaliada por meio de da pergunta, “Você perdeu peso, sem intenção (sem fazer dieta ou exercício), no último ano?”. Resposta positiva relatando perda maior que 4,5kg ou correspondente a 5% do peso corporal, foi considerado como critério positivo para a síndrome.

Fadiga: Foram utilizadas duas questões da escala de depressão do Center for Epidemiological Studies (CES-D); O indivíduo foi orientado a responder as questões “pensando na última semana, diga com que frequência as o/a senhor/a). a) Senti que tive que fazer esforço para fazer tarefas habituais, b) não consegui levar adiante minhas coisas”. Se os voluntários respondessem “na maioria das vezes” ou “sempre” a qualquer uma das seguintes questões, este critério era considerado positivo para a síndrome.

Nível de Atividade Física: o nível de atividade física foi investigado pelo questionário Minnesota Leisure Time Physical Questionnaire (MLTPAQ), que teve versão adaptada para a população brasileira (LUTOSA et al, 2011). Os voluntários respondiam as questões segundo as duas últimas semanas. Foi calculado o gasto calórico semanal e a nota de corte foi realizada, segundo o primeiro quintil por gênero.

Homens: gasto calórico semanal ≤ 189 kcal/semana pontuaram positivamente para este critério.

Mulheres: gasto calórico= 0 kcal/semana pontuaram para positivamente para este critério.

Velocidade de Marcha: o idoso foi orientado a caminhar, com calçado confortável, em velocidade habitual e em terreno plano por 8,6 metros. Foram excluídos 2 metros de aceleração e 2 metros de desaceleração, resultando num tempo final para percorrer 4,6 metros. Os valores do tempo gasto para percorrer esta distância, situados no quintil superior da

amostra, ajustados pela média da altura para homens e para mulheres, foi considerado como pontuação positiva para este critério.

Homens	Nota de corte para percorrer 4,6 metros
Altura \leq 167 cm	$t \geq 5,65$ s
Altura $>$ 167 cm	$t \geq 6,26$ s
Mulheres	
Altura \leq 154 cm	$t \geq 6,66$ s
Altura $>$ 154 cm	$t \geq 9,36$ s

Força de Preensão Manual: para calcular a força de preensão manual, o idoso foi orientado a segurar com a mão dominante um dinamômetro, e então aperta-lo, com sua máxima força, três vezes, intervaladas por tempo de um minuto de descanso. Ainda, recebeu orientações quanto à postura e principalmente, quanto à respiração, a fim de evitar que a manobra de Valsalva ocorresse. Obtiveram pontuação os indivíduos que apresentaram valores no quintil inferior da distribuição das médias das três medidas realizadas, médias essas ajustadas por gênero e quartis de índice de massa corpórea (IMC), a saber:

Homens:	Nota de corte para força de preensão manual
IMC \leq 25	≤ 24
IMC 25,1 – 28	≤ 27
IMC 28,1 – 30	≤ 28
IMC $>$ 30	≤ 31
Mulheres	
IMC \leq 25	≤ 14
IMC 25,1 – 28	≤ 16
IMC 28,1 – 30	≤ 14
IMC $>$ 31	≤ 16

ANEXO A- APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Universidade Federal de São Carlos/UFSCar

PROJETO DE PESQUISA

Título: Fragilidade e sua interface na regulação da homeostase da frequência cardíaca

Pesquisador: Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi

Versão: 1

Instituição: Universidade Federal de São Carlos/UFSCar

CAAE: 00898612.9.0000.5504

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 7640

Data da Relatoria: 13/03/2012

Apresentação do Projeto:

A fragilidade cardíaca que é uma síndrome geriátrica distinta, com alta prevalência com o aumento da idade e associada com maior risco de desfechos adversos. Ela tem sido descrita como um estado clínico de vulnerabilidade ao estresse, resultado do declínio da resiliência e de reservas fisiológicas associadas ao envelhecimento. A hipótese do estudo é que o declínio nas interações dinâmicas entre os sistemas fisiológicos envolvidos na regulação da homeostase da frequência cardíaca (FC) estão relacionados com a fragilidade, sendo assim algoritmos não lineares de análise da variabilidade da FC seriam capazes de discriminar os indivíduos em risco de fragilização. Para isto serão avaliados os idosos inscritos na Unidade da Saúde da Família do Jardim São Carlos (cerca de 640 indivíduos) que serão divididos em três grupos (frágeis, pré frágeis e não frágeis) de acordo com o fenótipo de fragilidade proposto por Fried et al (2001). Será coletado o ECG por 15 minutos na postura supina, logo após será realizada a mudança postural ativa de supino para ortostatismo, permanecendo 15 minutos nesta posição. Serão utilizadas metodologias lineares (análise espectral), bem como não lineares (análise simbólica, entropia de Shannon, entropia condicional) para análise das séries de intervalos R-R. Com este estudo, espera-se fornecer dados relativos ao controle autonômico cardíaco no processo de fragilização, com a aplicação de algoritmos de caráter não linear e metodologia de menor custo, mais prática e de fácil acesso, possibilitando maior aplicabilidade clínica.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo deste trabalho é identificar os idosos frágeis ou em risco de fragilização nesta comunidade e avaliar se a análise das oscilações cardiovasculares nos permitirá aprimorar a identificação destes indivíduos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Quanto aos riscos, destaca-se que este projeto não possui uma intervenção experimental. Sendo assim, os riscos estariam relacionados à fase de avaliação dos sujeitos. Ressalta-se que os testes que serão realizados são amplamente utilizados em pesquisa não sendo relatados na literatura intercorrências durante e após a realização dos mesmos. Na fase de avaliação os voluntários serão submetidos a um teste de caminhada de 4,6m realizado na velocidade habitual de caminhada, assim como o teste de força de prensão manual. Uma vez que estes testes envolvem esforço físico os voluntários estarão sujeitos a riscos ligados à execução deste, como: eventual queda, cansaço, fadiga e respostas inadequadas de pressão arterial e frequência cardíaca. Porém esses riscos serão minimizados, na medida em que os testes serão realizados sob a supervisão de equipe treinada para o reconhecimento de sinais e sintomas de intolerância ao esforço, bem como normas de procedimentos de segurança: não execução do teste caso a pressão arterial sistólica esteja elevada acima de 160 mmHg e pressão arterial diastólica igual ou superior a 100 mmHg, frequência cardíaca de repouso acima de 100 bpm, presença de arritmias. Além disso, o teste de caminhada de 4,6m será realizado em local adequado assim minimizando o risco de eventual queda durante sua execução.

Benefícios:

Em relação aos benefícios do referido projeto, pode-se dizer que: os voluntários serão submetidos à uma avaliação a partir de anamnese, exame físico, ECG 12 derivações, teste de velocidade de caminhada de 4,6 m e teste de força de prensão manual, avaliação do controle autonômico cardíaco e serão rastreados com relação a fragilização. Este levantamento sobre a fragilidade nesta unidade de saúde da família será apresentado à secretaria municipal de saúde. Ressalta-se que ainda não há nenhum levantamento deste tipo realizado no município de São Carlos, e que somente a partir deste estudo de rastreamento de fragilidade poderão ser planejados e iniciados programas de intervenção em saúde voltados para esta população específica. Destaca-se ainda que o pesquisador responsável suspenderá a pesquisa imediatamente ao perceber algum risco ou dano à saúde do sujeito participante da pesquisa, conseqüente à mesma, não previsto no termo de consentimento.

Ainda, o pesquisador responsável se compromete em informar ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. Adicionalmente, o pesquisador e a instituição assumem a responsabilidade de dar assistência integral às complicações e danos decorrentes dos riscos previstos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é de relevante cunho científico e social. Sem óbice para aprovação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em ordem.

Recomendações:

Ver conclusões.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto atende os comandos da Resolução 196/96 e as suas complementares. Projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado.

SAO CARLOS, 25 de Março de 2012

Assinado por:
Daniel Vendruscolo

ANEXO B - AUTORIZAÇÃO DA PREFEITURA



Prefeitura Municipal de São Carlos

Secretaria Municipal de Saúde

Departamento de Gestão do Cuidado Ambulatorial

Rua 9 de Julho, 1599 – São Carlos-SP

CEP: 13560-042– Fone (16) 3371 1716 / 3372 8193

PARECER Nº 04/2012

Trata-se de solicitação de autorização para o desenvolvimento do Projeto de Pesquisa intitulado: “*Fragilidade e sua interface na regulação da homeostase da frequência cardíaca*”, a ser desenvolvido sob responsabilidade da Profª Drª Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi e um Grupo de pesquisa, tendo como objetivo identificar os idosos frágeis ou em risco de fragilização nesta comunidade e avaliar se a análise das oscilações cardiovasculares nos permitirá aprimorar a identificação destes indivíduos.

Considerando que a metodologia proposta não apresenta risco físico, social, psíquico ou emocional aos participantes e que os resultados certamente contribuirão para o fortalecimento das ações que objetivam a construção da Rede Escola de Saúde em nosso município, este Departamento nada tem a opor e faz as seguintes considerações:

- Considerando que o Projeto apresentado aponta que a coleta dos dados será realizada com idosos inscritos na Unidade de Saúde da Família Jardim São Carlos para o desenvolvimento de alguma das etapas do trabalho, as atividades deverão ser pactuadas de forma a não causar prejuízos ao cotidiano das equipes;
- O contato e formalização do convite aos sujeitos da pesquisa deverão ser realizados pelas pesquisadoras, sem qualquer ônus para esta Secretaria;
- As pesquisadoras deverão se apresentar às equipes portando cópia deste parecer;
- O trabalho de campo deste Projeto somente poderá ser iniciado após Parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa e com a assinatura do Termo Livre e Esclarecido pelos participantes e,
- Após a conclusão do projeto deverão ser enviados os resultados para que possamos socializar com os demais profissionais do Departamento de Gestão do Cuidado Ambulatorial.

São Carlos, 23 de Abril de 2012

Denise Martins Gualtieri
Diretora do D.G.C.A. – SMS

Denise M. Gualtieri
Diretora do Depto. de Gestão
do Cuidado Ambulatorial / S.M.S.

ANEXO C- COMPROVANTE DE SUBMISSÃO À REVISTA CIENTIFICA

OXFORD JOURNALS

age and ageing

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Edit Account | Instructions & Forms | Log Out | [Get Help Now](#)

SCHOLARONE™
Manuscripts

[Main Menu](#) → [Author Dashboard](#) → Submission Confirmation

You are logged in as Anielle Takahashi

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Age and Ageing*.

Manuscript ID: AA-14-0014

Title: COMPLEXITY OF HEART RATE VARIABILITY ON FRAILTY SYNDROME

Bonjorni, Lélia
Buto, Marcelle
Vassimon-Barroso, Verena

Authors:
Rocha, Suzana
Montano, Nicola
Porta, Alberto
Catal, Aparecida
Takahashi, Anielle

Date Submitted: 09-Jan-2014

 Print  Return to Dashboard

ScholarOne Manuscripts™ v4.14 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2013. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.

 Follow ScholarOne on Twitter

[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)