



JOÃO CARLOS E SILVA

**Como entender os parâmetros eritróides no contexto
do fenótipo da fragilidade: Novas interpretações
do estudo FIBRA – Campinas.**

***How to understand erythroid parameters in the context
of frailty phenotype: New interpretations from FIBRA
Study – Campinas.***

- CAMPINAS -
2013



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

JOÃO CARLOS E SILVA

**Como entender os parâmetros eritróides no contexto do
fenótipo da fragilidade: Novas interpretações do Estudo FIBRA
– Campinas.**

***How to understand erythroid parameters in the context of frailty
phenotype: New interpretations from FIBRA Study – Campinas.***

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP para
obtenção do título de mestre em gerontologia.

*Dissertation submitted to the Faculty of Medical Sciences, State
University of Campinas - UNICAMP for obtaining a master's degree
in gerontology.*

Orientador: Prof. Dr. André Fattori

Tutor: *Associate Professor Prof Dr André Fattori*

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA
DISSERTAÇÃO DEFENDIDA EM 10 DE SETEMBRO DE 2013 PELO
ALUNO JOÃO CARLOS E SILVA E ORIENTADA PELO PROF.
ANDRÉ FATTORI.

Assinatura do(a) Orientador(a)

Campinas

2013

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos – CRB8/8402

Si38c Silva, João Carlos e, 1959-
Como entender os parâmetros eritroides no contexto da fragilidade: novas
Interpretações do Estudo FIBRA – Campinas / João Carlos e Silva. – Campinas
SP : [s.n.], 2013.

Orientador: Andre Fattori.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Fragilidade. 2. Envelhecimento. 3. Citocinas. 4. Anemias. 5. Reticulocitos. I.
Fattori, Andre, 1972-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: How to understand erythroid parameters in the context of frailty
phenotype: new interpretations from FIBRA Study – Campinas

Palavras-chave em inglês:

Frailty
Elderly
Cytokines
Anemia
Reticulocytes

Área de concentração: Gerontologia

Titulação: Mestre em Gerontologia

Banca examinadora:

Andre Fattori (Orientador)
Jose Eduardo Martinelli
Carmen Silvia Passos Lima

Data da defesa: 10-09-2013

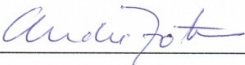
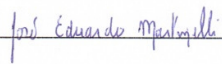

Programa de Pós-Graduação: Gerontologia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

JOÃO CARLOS E SILVA

Orientador (a) PROF(A). DR(A). ANDRÉ FATTORI

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). ANDRÉ FATTORI 
2. PROF(A). DR(A). JOSÉ EDUARDO MARTINELLI 
3. PROF(A). DR(A). CARMEN SILVIA PASSOS LIMA 

Programa de Pós-Graduação em Gerontologia da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas

Data: 10 de setembro de 2013

Agradecimentos

Ao professor André pela orientação, paciência e dedicação, meses foram necessários para que atingíssemos o objetivo final, e o mérito é seu.

Aos meus filhos, Amanda e João Victor, vocês preenchem minha vida desde o primeiro instante que os vi e não há segundo que vocês não estejam nas minhas ações e coração. E Eduarda, minha alegria inocente, sua risada devastadora e deliciosa tornaram meus dias mais deliciosos de serem vividos.

Débora, meu doce e intenso amor, além de toda alegria de estar contigo, você me proporcionou o equilíbrio necessário para esta reta final.

João da Matta, meu pai, você me deu o sonhar como herança e a vontade de sempre ousar e de Zaida, minha mãe, ganhei a garra realizadora e a certeza de que a palavra desistir não nos diz respeito.

Dr Marcio Kamada, grato por sua amizade e apoio e tudo mais que se espera de um irmão.

Marizilda Toledo Silva, pequena maninha, do meu coração ninguém te roubará. Nem Deus.

As quatro grandes mestras Profas. Dras. Anita Liberalesso Neri, Maria Elena Guariento, Guita Drin Derber e Olga R. M. Von Simson: grato por ensinar a me maravilhar com o conhecimento.

A meus colaboradores e amigos da Skiner Ind Com Ltda e Kasil Ass Medica Ltda, agradeço seu suporte, que será sempre lembrado.

Irene e Conceição, muito obrigado pela amizade, atenção e carinho.

A minha turma de mestrado, obrigado pelo apoio e tolerância com este rabugento e tenham a certeza que JAMAIS direi adeus a vocês, meus amigos!!!!

Sumário

RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	x
ABREVIACÕES.....	xi
LISTA DE DE TABELAS E ANEXOS.....	xii
INTRODUÇÃO.....	13
FRAGILIDADE.....	15
ANEMIA	17
carenciais ou perdas sanguíneas.....	17
por doenças inflamatórias.....	18
por causas inexplicáveis.....	18
IMUNOSENESCÊNCIA.....	20
OBJETIVOS.....	26
Geral.....	26
Específicos.....	26
MATERIAIS E MÉTODOS.....	22
Participantes e metodologia	22
Análise estatística.....	25
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	54
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
ANEXOS.....	59

SILVA, JC. Como entender os parâmetros eritróides no contexto do fenótipo da fragilidade: novas interpretações do Estudo Fragilidade em Idosos Brasileiros FIBRA – Campinas. Dissertação apresentada como requisito para obter o título de Mestre em Gerontologia. Campinas: Programa de pós-graduação em Gerontologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

RESUMO

Estudos demonstram a importância da anemia no contexto da senilidade, tanto por sua relação com perdas funcionais e redução da sobrevivência, como também por ser identificada como um fator adicional para o desenvolvimento do fenótipo. De fato, a fragilidade e a anemia em indivíduos idosos parecem compartilhar alguns eventos fisiopatogênicos comuns relacionados ao processo inflamatório crônico. Doenças associadas ao envelhecimento, como aterosclerose, diabetes, doenças renais, alterações cardiovasculares e osteodegenerativas cursam com inflamação crônica e podem ter o seu impacto clínico agravado pela concomitância com a anemia. Os modelos mais utilizados no entendimento da fisiopatologia da fragilidade baseiam-se na interpretação da síndrome como resultado do acúmulo de déficits ao longo da vida³³, resultando em maior vulnerabilidade biológica ou, ainda, como um estado de decréscimo do metabolismo global do indivíduo, associado à desregulação neuroendócrina e imunológica, que, também neste caso, cursa com redução da capacidade homeostática. Neste trabalho sugerimos que as alterações hematimétricas contribuem para o fenótipo como um agente estressor, mas também, representa um componente equivalente das perdas relacionadas à sarcopenia no modelo proposto por Fried et al. **OBJETIVO GERAL:** Este trabalho foi conduzido usando os dados do estudo multicêntrico populacional sobre fragilidade designada pela sigla FIBRA, acrônimo de Fragilidade em Idosos Brasileiros, em uma amostra de 255 idosos recrutados no domicílio, na urbana de Campinas. O fenótipo de fragilidade foi determinado utilizando os critérios do Cardiovascular Health Study e no Women Health and Aging Study, já demonstrados e validados em publicações anteriores; os pontos de corte das variáveis de fragilidade, ajustados para a população brasileira, foram anteriormente publicados por nosso grupo. As amostras de sangue foram coletadas por punção venosa utilizando material estéril, e acondicionadas protegidas da luz em tubo seco e tubo de EDTA. O material foi encaminhado ao laboratório de Hematologia do Hospital Universitário da Unicamp para a realização de hemograma e contagem de reticulócitos. Resultados: No modelo I da regressão multivariada, no qual foram incluídas apenas as variáveis hematimétricas, a classificação geral de fragilidade esteve relacionada à idade e o nível de HGB sérica; a contagem de RETAbs (contagem de reticulócitos absolutos) apareceu associada aos critérios individuais perda ponderal e atividade física (dados não mostrados em tabelas). No modelo II, no qual se introduziram as quantificações de citocinas inflamatórias, foram selecionadas como variáveis significativas a idade e a PCRus (proteína C reativa ultra sensível), sendo que cada um ano de avanço etário representou aumento de 1,20 vezes na chance de ser frágil, e cada aumento de 1 unidade no nível de PCRus sérica significou uma elevação de 5,56 vezes na chance de apresentar o fenótipo. Também no modelo II da análise multivariada verificou-se que para a diminuição de 10×10^6 /mL na contagem de RETAbs, o grupo apresentou aumento de 40% na chance de ser frágil, enquanto que a cada elevação de 10×10^6 /mL na contagem de RETAbs houve também aumento de 30% da chance de ser frágil. **CONCLUSÃO:** estes achados sugerem que no conjunto de fragilidade, queda da concentração de hemoglobina, diminuição da contagem absoluta de reticulócitos e níveis séricos de PCRus talvez devam ser compreendidos como um componente constitutivo da fragilidade, estreitamente correlacionada ao processo de sarcopenia evidenciado pela perda ponderal. Neste sentido, os valores reduzidos dos índices hematimétricos, não somente indicam a participação da baixa oxigenação tecidual no

processo fisiopatogênico da fragilidade, como também podem ser utilizados como mais um critério definidor do fenótipo. Este estudo FIBRA indica que futuras pesquisas de caráter longitudinal possam indicar os valores de hemoglobina e de reticulócitos absolutos que possam ser utilizados como critério definidor de fragilidade.

UNITERMOS: fragilidade, envelhecimento, citocinas, anemia, células vermelhas sangue, RETAbs.

SILVA, JC Understanding red blood cell parameters in the context of the frailty phenotype: new interpretations from FIBRA Frailty in Brazilian Seniors Study - Campinas. Dissertation submitted as a requirement for a Master's Degree in Gerontology. Campinas: Graduate Program in Gerontology, School of Medical Sciences, UNICAMP.

ABSTRACT

Studies have shown the importance of anemia in the context of senility both because of its relationship with functional loss and reduced survival and because it has been identified as an additional factor leading to the development of the phenotype. In fact, frailty and anemia in the elderly appear to share certain common pathophysiological events related to chronic inflammatory processes. Diseases associated with aging, such as atherosclerosis, diabetes, kidney disease, cardiovascular changes and osteo-degenerative diseases, progress with chronic inflammation and their clinical impact may be aggravated if they occur concomitantly with anemia. The models most commonly used to understand the pathophysiology of frailty are based on an interpretation of the syndrome as the result of an accumulation of deficits during an individual's life, resulting in greater biological vulnerability or even a reduction in an individual's overall metabolism associated with neuroendocrine and immune dysregulation, which in this case is also accompanied by reduced homeostatic capacity^{19, 34}. We suggest that abnormal red cell indices contribute to the phenotype as a stressor but also play a similar role to that of sarcopenia in the model proposed by Fried et al., 2001. **GENERAL OBJECTIVE:** The study data were collected from a sample of residents in urban Campinas as part of the FIBRA (Frailty in Brazilian Seniors) multicenter population-based study. The frailty phenotype was determined using the criteria in the Cardiovascular Health Study and the Women's Health and Aging Study, which were described and validated in previous publications; the cut-off points for frailty variables adjusted for the Brazilian population were published previously by our group. Blood samples were collected by venipuncture using sterile material and stored away from light in dry collection tubes and EDTA tubes. The samples were sent to the Hematology Laboratory at Unicamp University Hospital for complete blood counts and reticulocyte counts. **RESULTS:** In multivariate regression model I, which included only red cell variables, the general frailty classification was related to age and serum hemoglobin (Hb) level. Absolute reticulocyte count (RetAbs) was associated with the individual criteria weight loss and reduced physical activity (data not shown in the tables). In model II, which also included inflammatory cytokine levels, age and hsCRP (high sensitive C Reactive Protein) were selected as significant variables. Each additional year of age represented a 1.2-fold increase in the chance of being frail, and each 1-unit increase in serum hsCRP represented a 5.56-fold increase in the chance of having the frailty phenotype. Multivariate analysis using model II revealed that a reduction of $10 \times 10^6/\text{mL}$ in RetAbs count resulted in a 40% increase in the chance of being frail, and that each $10 \times 10^6/\text{mL}$ increase in this parameter also led to an increase (30%) in the chance of being frail. **CONCLUSION:** Our findings suggest that reduced Hb (hemoglobin) concentration, reduced RetAbs count and elevated serum hsCRP levels should perhaps be considered components of frailty, which is closely correlated with sarcopenia, as evidenced by weight loss. In this context, reduced red cell indices not only indicate that poor tissue oxygenation plays a role in the pathophysiology of frailty but can also be used as another criterion to define the phenotype. This FIBRA study has shown that future longitudinal studies may help determine Hb levels and RetAbs counts that can be used as criteria to define frailty.

KEY WORDS: frailty, elderly, cytokines, anemia, red blood cells, RETAbs.

ABREVIACOES

CID	Código Internacional de Doenças
CHS	Cardiovascular Health Study
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FIBRA	Estudo da Fragilidade em Idosos Brasileiros
g/DL	Gramas por Decilitro
Hb	Hemoglobina
HZ	Hazard Rate
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
IL-1ra	Interleucina 1ra (<i>receptor antagonist</i>)
IL6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
Kg	Kilograma
M	Metros
Min	Minutos
ml	Mililitros
RETabs	Reticulocitos absolutos
WHAS	Women's Health and Aging Studies
WHO	World Health Organization Health and Nutrition Examination Survey
OMS	Organizao Mundial da Saúde
PCRus	Proteína C Reativa ultra sensível
TNF α	Fator de Necrose Tumoral α
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
°C	Graus Celsius

LISTA DE ANEXOS

Tabela 1. Distribuição das variáveis sócio-demográficas. Idosos do Estudo FIBRA – Campinas - Amostra 255 indivíduos – 2008/2009.

Tabela 2. Distribuição absoluta e percentual dos critérios de fragilidade, níveis de fragilidade e anemia na amostra de 255 idosos – Estudo FIBRA – Campinas – 2008/2009.

Anexo 1. Termo de consentimento

Anexo 2. Parecer do comitê de ética

Anexo 3. Variáveis investigadas FIBRA – UNICAMP. Idosos 2008-2009

Anexo 4. Itens relativos à Fragilidade e Doenças Cardiovasculares (HAS). FIBRA – UNICAMP. Idosos 2008-2009.

Anexo 5 Instruções relativas à medida de força de preensão manual. FIBRA – UNICAMP. Idosos 2008-2009.

Anexo 6. Instruções relativas à medida de velocidade de marcha Guralnik et al, 1994; Nakano, 2007). FIBRA – UNICAMP. Idosos 2008-2009.

Anexo 7. Questionário adaptado utilizado para medidas de atividade física a partir da versão brasileira do *Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire*. FIBRA – UNICAMP. Idosos 2008-2009.

Anexo 8. Definições dos critérios de fragilidade.

Anexo 9. Parecer do Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP no. 208/2007 de 10/07/2007.

Anexo 10. Comprovante de submissão de publicação junto ao JAGS – no. 0816 de 12/07/2013.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional tem modificado o cenário demográfico já há algumas décadas, e estas modificações estiveram associadas à diminuição progressiva das taxas de natalidade e ao aumento da expectativa de vida. Se, por um lado, a percepção da sociedade sobre o envelhecimento pautava-se em limitações e restrições físicas, sociais e comportamentais, mudanças decorrentes do avanço das opções terapêuticas e diagnósticas promoveram alterações significativas de qualidade de vida entre os idosos, tornando hoje o envelhecimento um campo de conhecimento a ser descortinado, compreendido e difundido de forma consciente entre profissionais de saúde, da área social e na população em geral.

No Brasil, ocorreu um razoável aumento na expectativa de vida média dos brasileiros desde a década de 1950¹, concomitantemente à queda progressiva nas taxas de fertilidade; esses dois fatores desencadearam um estreitamento da base da pirâmide populacional. De fato, o relatório *World Population and social affairs* das Nações Unidas – 2001 descreve uma mudança importante no perfil demográfico, estimando que ainda antes da metade deste século a população mundial com mais de 60 anos supere os menores de 15 anos.

Na projeção de novembro de 2008 apresentada pelo IBGE há indicação de que a partir de 2040 a população total brasileira sofrerá uma pequena e consistente retração². Em um período de 10 anos (de 2040 a 2050) no Brasil o número de habitantes diminuirá de 219,1 para 215,3 milhões, enquanto que nos grupos etários mais idosos estima-se inversamente, no mesmo intervalo de tempo, que a população com 65 anos ou mais deve crescer 27,2%, e a de 80 anos ou mais deve crescer 45,9% (IBGE – 2008).

Neste cenário demográfico pode-se inferir que, além das várias chances de prolongamento da vida do ser humano, virão também desafios e dúvidas sobre como manter a qualidade de vida em todos os seus domínios como autonomia e independência. A rápida modificação da pirâmide

populacional, com a expansão acelerada da população de idosos, dificultou o planejamento estratégico que permitisse o cuidado de todos estes aspectos mencionados. Teorias recentes sobre a senilidade apontam para a importância da acumulação de déficits ao longo da vida, em particular nas idades avançadas, como um fator determinante de comprometimento quantitativo e qualitativo do envelhecimento. Estudos que caracterizem as variáveis envolvidas com os processos fisiopatológicos da senilidade permitirão estabelecer conceitos e condutas para a promoção do envelhecimento saudável, sendo este um conceito pragmático pois envolve a aceitação do próprio envelhecimento e inclui três elementos³:

- probabilidade baixa das doenças e de incapacidade relacionadas às mesmas;
- alta capacidade funcional cognitiva e física; e,
- engajamento ativo com a vida.

Deste estudo foi elaborado um artigo, denominado “*How tounderstanderythroidparameters in thecontex to frailtyphenotype:New interpretations.*”, sendo submetido ao periódico JAGS – *Journal of the American Geriatrics Society* sob protocolo JAGS – *The Journal of the merican Geriatrics Society* (Anexo 10), e este motivo justifica esta dissertação conter o artigo na íntegra, que será apresentado em lugar dos itens tradicionais de resultados e discussão.

FRAGILIDADE

É uma síndrome clínica, de causas multifatoriais, associada à susceptibilidade a estressores, cujas principais características são a vulnerabilidade biológica, resultante do decréscimo nas reservas metabólicas e funcionais, e a redução da capacidade homeostática, predisponente a eventos adversos. Esta sequência pode culminar com o desenvolvimento da síndrome que, marcadamente, relaciona-se com a perda de autonomia, institucionalização e morte^{4,5,6,7,8}.

Admite-se que a fragilidade seja uma síndrome de manifestação inicialmente subclínica, associada à comorbidades, incapacidade funcional e mortalidade, comprometendo a qualidade de vida e o bem-estar dos idosos^{9,10,11}. Uma vez que tem sido associada a desfechos desfavoráveis, existe um particular interesse dos clínicos e gerontólogos na definição de critérios diagnósticos que permitam a identificação precoce do fenótipo e, assim, emprego de medidas de prevenção e reabilitação^{12,13,14,15}.

Dois grandes grupos têm estudado sistematicamente a fragilidade do idoso, um grupo liderado pela pesquisador canadense Keneth Rockwood, e outro pela pesquisadora do John Hopkins Medical Institution, Linda Fried. Na perspectiva dos cientistas canadenses, a fragilidade deveria ser melhor compreendida como resultado da soma de déficits acumulados ao longo da vida, produto não somente das características biológicas, mas também do meio social, e envolvida com uma evolução desfavorável decorrente da antecipação das perdas próprias do envelhecimento.

O modelo mais utilizado, entretanto, para a caracterização clínica da fragilidade foi apresentado por Fried et al, 2001⁴, que considera o fenótipo consequência de disfunção imunológica, desregulação neuroendócrina e sarcopenia. A operacionalização do modelo proposto utilizou como critérios definidores a perda de peso não intencional, diminuição da velocidade de marcha, redução da força de preensão palmar, presença do relato de

exaustão/fadiga e diminuição do gasto energético basal avaliado pelas atividades rotineiras desempenhadas.

O CHS foi um estudo longitudinal realizado com homens e mulheres de idade maior e/ou igual a 65 anos, residentes de comunidades dos Estados Unidos, no qual foram aplicados os critérios propostos por Fried et al⁴. Nele, a prevalência de fragilidade nos idosos variou de 7% a 12%, e aumentou com o avanço da idade⁴. O *Woman's Health and Aging Studies I e II* (WHAS), realizados apenas com mulheres de idade maior e igual a 65 anos, apresentaram também importantes resultados de caráter longitudinal. Nestes estudos, a prevalência de fragilidade entre mulheres residentes na comunidade, com 65 anos ou mais, foi de 11,3%.

Várias doenças estão particularmente associadas à fragilidade como o diabetes mellitus¹⁶, aterosclerose, doenças cardiovasculares¹⁷, anemia^{18,19}, doença pulmonar crônica obstrutiva^{20,21} e deficiências hormonais²². Ainda que estas doenças relacionem-se à fragilidade, no trabalho CHS sugerem-se dois mecanismos determinantes da evolução do fenótipo, um baseado na consideração de que a síndrome seja a via final comum resultante dos déficits acumulados por múltiplas comorbidades, e outro que considera a fragilidade como resultado das alterações fisiológicas do envelhecimento, como a sarcopenia ou anorexia relacionadas à idade²². Esta conceituação realça a caracterização de múltiplas comorbidades ou incapacidades como eventos não necessariamente superpostos no desenvolvimento do fenótipo da fragilidade.

No Brasil, a fragilidade foi investigada em um projeto multicêntrico populacional e transversal conhecido como Estudo FIBRA. Este é o acrônimo de Rede de Estudos sobre Fragilidade em Idosos Brasileiros, dedicado à avaliação do fenótipo e suas relações com variáveis socioeconômicas, psicológicas e sociais, de saúde e estilo de vida, capacidade funcional e de acesso e uso de serviços de saúde (Anexos de 1 a 8). Participaram do projeto quatro polos, a saber, Universidade Estadual de Campinas, Universidade de São Paulo em Ribeirão Preto, Universidade Federal de Minas Gerais e Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

ANEMIA

A anemia é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um nível de hemoglobina inferior a 13g/dL entre os homens e inferior a 12g/dL entre as mulheres, com uma estimativa de prevalência entre idosos variável na literatura, como demonstrado nos resultados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III). Neste estudo a prevalência de anemia na comunidade americana foi de 11% entre homens e 10,2% entre mulheres, ambos em idade superior a 65 anos¹⁸. Na faixa etária de 65 a 69 anos a incidência encontrada por Bross et al²³ foi de 6% em homens e 4% em mulheres, mostrando a prevalência em mulheres ser maior nos homens na idade abaixo de 75 anos, mas acima desta idade os homens superam as mulheres em até 5 pontos percentuais, valor consistente com 19,9% encontrado no *Leiden-85 plus Study*²⁴, mantendo esta diferença quanto mais avançada é a idade. Outra variabilidade se verifica relacionada à característica populacional racial; de fato, esta discrepância foi relatada entre a população não hispânica negra (27,8%) e a não hispânica branca (9%), segundo Guralnik et al¹⁸.

Fisiopatologicamente classificam-se as anemias de acordo com a sua causa. Assim, definem-se:

Anemia por deficiências carenciais

A anemia por deficiência de cobalamina (Vitamina B12) – CID-10:D51 com característica macrocítica, a anemia por carência de ferro – CID-10:D50²⁵ de característica microcítica e hipocrômica, de ácido fólico de característica macrocítica e as associadas ou não a perdas causadas por neoplasias (gastrointestinal, vesical ou ginecológica), em geral normocrômicas (nas perdas agudas) e normocíticas, sendo que nas perdas crônicas em geral são microcíticas.

Anemia por doenças inflamatórias

A anemia deste grupo de pacientes – CID-10:D63 tem associado uma ou mais doenças inflamatórias, neoplásicas, metabólicas e hormonais ¹⁹, com 12% dos pacientes apresentando doença renal e 24% com processos inflamatórios crônicos ²⁶, sendo a resposta inflamatória exacerbada de Proteína C reativa ultrasensível²⁷, produção de interleucina IL6 e de fator de necrose tumoral(TNF α), leva a uma redução da ação da eritropoietina sobre os eritroblastos na medula óssea e isso a uma falha na produção da serie vermelha ^{28,29}. Em geral, são normocíticas e normocrômicas.

Anemia de causas inexplicáveis

Um terço de todos os casos de anemia em idosos, segundo os estudos epidemiológicos, têm causas não explicáveis CID-10:D64²⁷, porem acredita-se estar associada com marcadores pró inflamatórios e baixos níveis de eritropoietina²⁹. Diabetes(76%) e hipertensão (36%) são comorbidades frequentemente associadas a este tipo de anemia²⁷.Vários são os trabalhos que também sugerem uma associação entre a baixa atividade física e com um forte risco de aceleração do declínio funcional, cuidados excessivos com a saúde, qualidade de vida pobre e reduzida sobrevida.

Duas das principais alterações fisiológicas neste tipo de anemia são relacionadas com a idade, tanto pela diminuição da função endócrina renal com conseqüente resposta reduzida a eritropoietina e também pela redução dos níveis dos hormônios andrógenos, em ambos os gêneros com declínio nos níveis de hemoglobina em níveis superiores a 1g/dL, e a outra alteração fisiológica atribui-se à desregulação das citocinas relacionadas ao envelhecimento³⁰, porem os níveis de marcadores pro inflamatórios como IL-6, TNF- α e Proteína C reativa ultra sensível mostraram-se, neste tipo de anemia, baixos quando comparados a outros tipos de anemia e somente teve significância estatística para TNF- α quando comparado a não anêmicos²⁹.

A anemia de causas inexplicáveis tem, por vezes, uma característica normocíticas, com diminuição em relação aos níveis propostos pelo WHO de

hemoglobina em torno de 1g/dL, ficando apenas com característica macrocítica quando originada por síndrome mielodisplásica.

Diversos autores descrevem o provável “caminho” comum entre anemia, fragilidade e inflamação, que é a resposta sistêmica de sentinela de resposta aos agentes estressores que desempenham um papel central mesmo no processo do envelhecimento normal.

IMUNOSENESCÊNCIA

É o declínio na função adaptativa do sistema imune que ocorre durante o envelhecimento, associado a involução do timo, alterações nos linfócitos T e redução da produção de anti-corpos.

O termo *Inflammaging* usado por Giunta³¹ foi usado para descrever um estado pró-inflamatório associado com o envelhecimento, que também tem sido descrito como *molecular inflammation*³². Nesse sentido, estudos como os de DeMartini et al³³ e Qu T et al³⁴ tem mostrado significativo aumento de níveis de IL-6 com fragilidade em idosos. A observação do estado inflamatório na fragilidade podem contribuir com um número de patologias associadas^{33,34}, como por exemplo fadiga, diminuição de interesse em atividades sociais, dificuldade de concentração e mudança nos níveis de sono³⁵, assim como é sugerido em estudos que as citocinas pró-inflamatórias podem atuar como neuromoduladores de distúrbios depressivos³⁶.

A elevação das interleucinas IL-6 e o fator de necrose tumoral TNF α no plasma de pacientes idosos após a exposição de estímulos inflamatórios podem ser vistos. Este pode ser o mecanismo comum da produção de anemia em pacientes idosos com doença crônica¹⁸, ou as citocinas pró-inflamatórias estão também envolvidas no complexo mecanismo de regulação da síntese de eritropoietina em resposta aos estímulos de hipóxia¹⁹.

Estudos da fisiologia da eritropoiese sugerem 4 mecanismos pelos quais a inflamação pode afetar a anemia:

1 - a eritropoiese se torna ineficaz pela inibição da proliferação e diferenciação dos precursores do eritróide;

2 – redução da inflamação da produção da eritropoietina;

3 – a inflamação causa um aumento na regulação da síntese da hepcidina que, reduz a absorção intestinal do ferro e induz a restrição do metabolismo de ferro; ou,

4 – a inflamação afeta negativamente a sobrevivência do eritrócito, que não é compensada.^{19,37}

As consequências dos baixos níveis de hemoglobina (cada grama de hemoglobina transporta aproximadamente 1,34ml de oxigênio quando esta saturada³⁸, na população idosa, independentemente de estar ou não associada a outras alterações de saúde, é responsável por uma baixa oxigenação tissular⁸, ou seja, valores inferiores ao normal 4ml/kg/min¹⁹, levam a exaustão, fadiga, perda da força muscular tendo hipóteses (que ainda necessitam de ratificação clínica) que o decréscimo na massa muscular pode produzir mudanças na massa de células vermelhas sanguíneas, utilização de oxigênio e talvez até produção de eritropoietina¹⁸, declínio cognitivo³⁹ e maior risco de mortalidade em relação a idosos não anêmicos⁴¹.

Sua importância clínica é demonstrada em estudos, como de Chaves et al² que, ao estabelecer uma análise sobre os efeitos da mortalidade e os níveis de hemoglobina, verificou haver uma tendência inversamente proporcional, caracterizando uma queda pontual da mortalidade conforme o aumento da concentração de hemoglobina até 13,9g/dL. No estudo de Endres et al⁴², o grupo de idosos estudados (6,1% mulheres e 8,1% homens) o risco de mortalidade foi encontrado em homens idosos anêmicos (HR 1,9; IC 1,5-2,4), enquanto em mulheres idosas esse mesmo risco não foi encontrado (HR 1,1; IC 0,8-1,6)

Já Culleton et al⁴³ nessa mesma análise da relação entre mortalidade e anemia em idosos relata em seu estudo que 4,2% dos idosos apresentavam níveis abaixo de 11g/dL que se relacionaram com risco 4,29 maior de morte (IC 95%, 3,55-5,12), tendo apresentado também um risco 2,69 vezes maior de serem hospitalizadas (IC95%, 2,46-2,94) e de serem internadas ou por infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca ou acidente isquêmico transitório.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Investigar a associação dos parâmetros hematológicos e marcadores inflamatórios como fatores de risco e/ou critério para a síndrome de fragilidade em idosos.

Objetivos Específicos

Definir a associação entre o perfil de fragilidade dos idosos da região metropolitana de Campinas, recrutados dentro do projeto de estudos da Rede FIBRA, e os índices hematimétricos;

Avaliar os índices hematimétricos população de idosos estudada, correlacionando com os níveis séricos de eritropoetina, interleucina 1ra, interleucina-6, proteína c reativa ultra sensível;

Avaliar os índices hematimétricos em relação a fragilidade na população de idosos estudada e seus critérios específicos; e,

Avaliar as associações entre índices hematimétricos, inflamação e fragilidade através de modelos estatísticos de regressão multivariada.

MATERIAIS E MÉTODOS

A amostra deste estudo foi selecionada em 35 dos setores censitários, de um total de 88 que compuseram o estudo FIBRA Campinas, totalizando 255 idosos recrutados aleatoriamente em uma amostra de conveniência. Na primeira fase de coleta de dados do FIBRA Campinas, além da avaliação das medidas sócio-demográficas e de pressão arterial, antropométricas, *status* cognitivo e saúde bucal, os idosos foram convidados a participar da pesquisa ora apresentada neste estudo com coleta de amostras de sangue para análise. Os idosos foram devidamente esclarecidos sobre o caráter voluntário de sua participação e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido específico (Anexo 1), integrante dos projetos aprovados pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, sob os números 1063/2008 e 208/2007 (Anexos 2 e 9).

Participantes e metodologia

Este trabalho foi conduzido usando os dados do estudo multicêntrico populacional sobre fragilidade designada pela sigla FIBRA, acrônimo de Fragilidade em Idosos Brasileiros, em um segmento de residentes na zona urbana de Campinas. Antes do início da coleta de dados, os participantes foram informados sobre os objetivos da pesquisa e a natureza das medidas, assim como sobre o caráter voluntário e não remunerado da participação e sobre a ausência de riscos à integridade física e mental. Assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1), cujo conteúdo fez parte do projeto aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa (Anexo 9) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

A amostra de Campinas foi composta por 255 idosos recrutados no domicílio de acordo com os setores censitários do município de Campinas, Brasil. Os critérios de inclusão foram: ter idade igual ou superior a 65 anos, compreender as instruções, concordar em participar e ser residente permanente no domicílio e setor censitário. Utilizando a metodologia de

Ferrucci et al⁴⁴, os recrutadores foram orientados a considerar como inelegíveis para a pesquisa os idosos: que apresentassem quadro clínico de demência, evidenciado por problemas de memória, atenção, orientação espacial e temporal e comunicação; acamados e cadeirantes; com sequelas graves de acidente vascular encefálico, com perda localizada de força e/ou afasia; com doença de Parkinson em estágio grave ou instável, comprometendo de forma grave a motricidade, a fala ou a afetividade; com déficits de audição ou de visão graves que dificultassem fortemente a comunicação; e, que estivessem em estágio terminal.

Todos os idosos participaram de medidas sócio demográficas, antropométricas (Tabela 01), de indicadores de fragilidade – (Tabela 02)⁴, de pressão arterial e rastreio cognitivo⁴⁵⁻⁴⁶. O baixo desempenho cognitivo foi utilizado como critério de exclusão para a participação dos idosos num segundo conjunto de medidas que incluiu saúde física e mental, capacidade funcional, expectativa de cuidado e suporte social percebido.

As amostras de sangue foram coletadas por punção venosa utilizando material estéril, e acondicionadas protegidas da luz em tubo seco e tubo de EDTA. O material foi encaminhado ao laboratório de Hematologia do Hospital Universitário da Unicamp para a realização de hemograma e contagem de reticulócitos, analisados no aparelho XE-2100, (Sysmex Corporation, Kobe, Japão) pelo método de citometria de fluxo e método SLS-Hemoglobina. O soro foi centrifugado e congelado a -80 graus Celsius. Os parâmetros definidores de anemia adotados foram os propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a anemia é indicada pela presença de um nível de hemoglobina inferior a 13g/dl entre os homens e inferior a 12g/dl entre as mulheres (WHO:1968).

As dosagens de citocinas inflamatórias foram realizadas no Laboratório de Fisiologia e Imunologia do Departamento de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da Unicamp, bem como no Laboratório de Metabologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, coordenados, respectivamente, pelos professores Roger Frigerio Castilho, Silvia de Barros Mazon e Sarah Monte Alegre.

A eritropoetina foi quantificada em soro utilizando o *Kit EPO Assay* para a análise automatizada no aparelho *Immolute 1000 Immunoassay Systems* (Erlanger, Alemanha), por técnica de imunoluminescência. A proteína C reativa ultrasensível foi dosada com o *Kit CardioPhasehsCRP* para quantificação também automatizada no aparelho *BN ProSpec* (Erlanger, Alemanha), por técnica de nefelometria.

As citocinas IL-6 e IL-1ra foram dosadas utilizando o *Human IL-6 Quantikine ELISA Kit* e *IL-1ra/IL1F3 Quantikine ELISA Kit* produzidos pela *R&D Systems* (Minneapolis, EUA) por ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).

O fenótipo de fragilidade foi determinado utilizando os critérios do Cardiovascular Health Study e no Women Health and Aging Study, já demonstrados e validados em publicações anteriores; os pontos de corte das variáveis de fragilidade, ajustados para a população brasileira, foram anteriormente publicados por nosso grupo⁴⁷. Os critérios avaliados para a definição de fragilidade foram perda não intencional de peso maior ou igual a 4,5kg ou 5% do peso corporal do ano anterior à avaliação; fadiga avaliada de acordo com um relatório de auto-resposta a duas perguntas retiradas da escala de rastreamento de depressão CES-D^{48,49}; baixa força de preensão, medida pelo dinamômetro hidráulico modelo JAMAR J00105 (Lafayette Instrument Company, Lafayette, Indiana, EUA); baixo gasto energético ajustado de acordo com gênero em quilocalorias, avaliado por um relato de exercício físico e as tarefas domésticas realizadas nos sete dias anteriores e baseado no questionário Minnesota⁵⁰⁻⁵¹; e redução da velocidade de marcha, indicada pelo tempo médio para andar 4,6m três vezes e ajustado pelo gênero e idade^{6,26}. A fragilidade foi definida com a presença de três ou mais das cinco características de fenótipo e pré-fragilidade como a presença de uma ou duas das características.

O tubo seco foi centrifugado no Laboratório da Unidade Metabólica do HC-UNICAMP, com separação do soro que foi congelado em freezer a -80°C (oitenta graus Celsius negativos). A dosagem de IL-6 e IL-1ra foram feitas com Human IL-6 Quantikine HS Elisa Kit e IL-1ra/IL-1F3 Quantikine Elisa Kit,

específicos para metodologia ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), da empresa R&D Systems (Minneapolis, USA).

Análise estatística

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo, foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas (gênero, faixa etária, anemia, fragilidade, escolaridade) com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%) e estatísticas descritivas das variáveis numéricas (idade, renda pessoal, dados hematológicos) com valores de média, desvio padrão, valores mínimo e máximo.

A comparação das variáveis categóricas utilizou os testes Qui-Quadrado ou exato de Fisher (para valores esperados menores que 5). Na comparação das variáveis numéricas entre dois grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney e o teste de Kruskal-Wallis para comparação das variáveis numéricas entre três ou mais grupos, devido a ausência de distribuição normal das variáveis. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja, $P < 0,05$.

Os dados também foram submetidos à análise de regressão logística univariada e multivariada, com o critério *Stepwise* de seleção de variáveis. Foram definidas as variáveis antecedentes sexo, idade e IMC e, em seguida, construídos 2 modelos de análise: em (I) foram estabelecidas como variáveis independentes o número de comorbidades e cada parâmetro hematimétrico isoladamente e em (II) foram acrescentadas as dosagens das citocinas inflamatórias e eritropoetina. Em ambos modelos utilizou-se a classificação de fragilidade e cada um dos critérios definidores como desfecho, e o nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja, $p < 0,05$, considerando o intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

Os resultados serão apresentados através da inserção do artigo que encaminhado para publicação, de acordo com os dados abaixo:

“UNDERSTANDING RED BLOOD CELL PARAMETERS IN THE CONTEXT OF THE FRAILTY PHENOTYPE: NEW INTERPRETATIONS FROM FIBRA STUDY”

João Carlos e Silva, Zelia Vieira de Moraes, Conceição Silva, Maria Elena Guariento, Anita Liberalesso Neri, AndreFattori.

Programa de Pós Graduação em Gerontologia das Faculdades de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP), Campinas, SP.

Unitermos: fragilidade, envelhecimento, citocinas, anemia, células vermelhas, RETAbs

JAGS – *The Journal of the American Geriatrics Society*

Apresentado em 12 de julho de 2013
Protocolo JAGS – 0816 – CI – Jul – 13

Endereço para correspondência:
ProfDrAndreFattori
Rua Alexander Fleming, 40
Cidade Universitária Zeferino Vaz / Distrito de Barão de Geraldo
13083-970 Campinas – SP
Email: afattori@fcm.unicamp.br

Title: Understanding red blood cell parameters in the context of the frailty phenotype: new interpretations from FIBRA Study - Campinas.

Short Title: Red cell parameters and frailty in the elderly.

Keywords: Frailty, elderly, cytokines, anemia, red blood cells, RDW.

Authors:

João Carlos Silva, MD.

Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, Campinas State University-Unicamp.

Zélia Vieira de Moraes, MD, Ms.

Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, Campinas State University-Unicamp.

Conceição Silva, Ms.

Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, Campinas State University-Unicamp.

Maria Elena Guariento, MD, PhD.

Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, Campinas State University-Unicamp.

Anita Liberalesso Neri, PhD.

Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, Campinas State University-Unicamp.

André Fattori, MD, PhD.

Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, Campinas State University-Unicamp.

ABSTRACT:

Background/Objectives: Frailty and anemia in the elderly appear to share a common pathophysiology associated with chronic inflammatory processes. The present study investigates the probable relationships between frailty, red blood cell parameters and inflammatory markers.

Design: Analytical cross-sectional, population based study.

Setting: Urban area of the municipality of Campinas, Brazil.

Participants: 255 community-dwelling elders aged 65 years or older.

Measurements: The frailty phenotype were assessed by non-intentional weight loss, fatigue, low grip strength, low energy expenditure and reduced gait speed. Blood samples analysis were performed to determine hemoglobin level, hematocrit and reticulocyte counts, as well as the inflammatory variables IL-6, IL-1ra and hsCRP.

Results:In the multivariate analysis (model I), Hb concentration was a significant variable for both general frailty status and weight loss:: a 1.0g/dL drop in serum Hb concentration represented a 2.39-fold increase (CI 1.15 to 3.95) in the chance of the individual being frail. In model II, which also included inflammatory cytokine levels, age and hsCRP were selected as significant variables. Each additional year of age represented a 1.2-fold increase in the chance of being frail, and each 1-unit increase in serum hsCRP represented a 5.56-fold increase in the chance of having the frailty phenotype. In model II the reticulocyte counts were associated to the weight loss and reduced metabolic expenditure criteria.

Conclusion: Our findings suggest that reduced Hb concentration, reduced RetAbs count and elevated serum hsCRP levels should perhaps be considered components of frailty, which is correlated with sarcopenia, as evidenced by weight loss.

KEYWORDS: Frailty, elderly, cytokines, anemia, red blood cell, RETAbs

INTRODUCTION

Because of the significant increase in the elderly population and consequent new demands for care, with implications for the management and financing of health systems, many studies have sought to establish effective, easily applicable criteria for identifying frail seniors¹. Frailty is associated with various unfavorable outcomes, such as falls, institutionalization and increased risk of death³. The operationalized frailty criteria based on strictly biological characteristics proposed by Fried et al. (2001)² have been extensively used and corroborate the relationship between frailty and physical vulnerability, as well as decreased physiological reserves.

In parallel, studies have shown the importance of anemia in the context of senility both because of its relationship with functional loss and reduced survival and because it has been identified as an additional factor in the development of the frailty phenotype. In fact, frailty and anemia in the elderly appear to share a common pathophysiology associated with chronic inflammatory processes. Diseases associated with aging, such as atherosclerosis, diabetes, kidney disease, age-associated cardiovascular changes and osteo-degenerative diseases, progress with chronic inflammation and their clinical impact may be aggravated if they occur concomitantly with anemia^{4,5,6}.

In light of this, it is difficult to establish a cause-and-effect relationship between frailty parameters and anemia, the downward-spiral model proposed by Fried being the most plausible for an understanding of these processes. The present study can be expected to help in the identification of probable relationships between frailty, red blood cell parameters and inflammatory markers, which, in the context of frailty, are equivalent to sarcopenia⁴.

Participants and methodology

The study data were collected from a sample of residents in urban Campinas as part of the FIBRA (Frailty in Brazilian Seniors) multicenter population-based study. Before the data were collected, participants were informed of the objectives of the study and the type of data that would be collected. They were also informed that their participation in the study was voluntary and non-remunerated and that there would be no risk to their mental or physical integrity. They signed a voluntary informed-consent form approved by the Committee for Ethics in Research at the School of Medical Sciences, State University of Campinas (Unicamp).

The Campinas sample consisted of 255 elderly individuals recruited in their homes in various census areas for the municipality of Campinas, Brazil. The inclusion criteria were: being 65 years of age or older; being able to understand the instructions; agreeing to participate; and being a permanent resident at the address given in the last census. Using the method described by Ferrucci et al. (2004)⁷, recruiters were instructed to use the following exclusion criteria: having a clinical picture of dementia, as evidenced by problems related to memory, attention, spatial orientation, temporal orientation and communication; being bedridden or a wheelchair user; having severe sequelae of stroke, with localized loss of strength and/or aphasia; having advanced or unstable Parkinson's disease with severe motor or speech impairments or negative affectivity; having severe auditory or visual deficits that made communication very difficult; and being an end-stage patient.

Sociodemographic, anthropometric, frailty-criteria, blood-pressure and cognitive-screening measures were collected for all the study population^{2,8,9}. Poor cognitive performance was used as an exclusion criterion for participation in a second stage involving the collection of the following measures: physical and mental health, functional capacity, care expectations and perceived social support.

The frailty phenotype was determined using the criteria in the Cardiovascular Health Study and the Women's Health and Aging Study

(WHAS), which were described and validated in previous publications; the cut-off points for frailty variables adjusted for the Brazilian population were published previously by our group¹⁰. The criteria assessed to define frailty were non-intentional weight loss greater than or equal to 4.5 kg or 5% of the individual's body weight in the year prior to the assessment; fatigue assessed according to the responses to two questions taken from the CES-D depression scale; low grip strength as measured with a JAMAR J00105 hydraulic hand dynamometer (Lafayette Instrument Company, Lafayette, Indiana, USA); low energy expenditure in kilocalories adjusted for gender as determined from a physical-exercise report and domestic tasks performed in the previous seven days and based on the Minnesota questionnaire; and reduced gait speed as indicated by mean time to walk 4.6 m three times adjusted for gender and age^{11,12,13,14,15}. Frailty was defined as the presence of three or more of the five characteristics of the phenotype and pre-frailty as the presence of one or two of these characteristics.

Blood samples were collected by venipuncture using sterile material and stored away from light in dry collection tubes and EDTA tubes. The samples were sent to the Hematology Laboratory at Unicamp University Hospital for complete blood counts and reticulocyte counts using flow cytometry and the SLS-hemoglobin method with an XE-2100 hematology analyzer (Sysmex Corporation, Kobe, Japan). The serum was centrifuged and frozen at -80 °C. The parameters used to define anemia were those proposed by the WHO (World Health Organization), i.e., the presence of anemia is indicated by a hemoglobin (Hb) level below 13 g/dL in men and 12 g/dL in women (WHO:1968). Inflammatory cytokine assays were performed at the Physiology and Immunology Laboratory in the Department of Clinical Pathology, Hospital das Clínicas, Unicamp, and at the Metabolism Laboratory in the School of Medical Sciences, Unicamp.

Erythropoietin was quantified in serum with the EPO Assay Kit for automated analysis in an Immulite 1000 Immunoassay System (Erlanger, Germany) by chemiluminescent immunometric assay. hsCRP assays were carried out by nephelometry with the CardioPhase hsCRP commercial kit in a BN ProSpec system (Erlanger, Germany).

IL-6 and IL-1RA were quantified with the Human IL-6 and IL-1RA/IL-1F3 Quantikine ELISA kits (R&D Systems, Minneapolis, USA).

Statistical analysis

To describe the profile of the sample in terms of the study variables, frequency tables showing the absolute frequency (n) and percentage (%) for each categorical variable (gender, age group, anemia, frailty and education) were drawn up, together with descriptive statistics (mean, standard deviation and minimum and maximum values) of the numeric variables (age, individual income and hematologic data).

The categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher's exact test (for expected values less than 5). As the numeric variables did not have a normal distribution, the Mann-Whitney test was used to compare these between two groups, and the Kruskal-Wallis test was used for three or more groups. A significance level of 5% ($p < 0.05$) was used for all the statistical tests.

Univariate and multivariate stepwise logistic regression analysis of the data was also performed. Gender, age and BMI (body mass index) were defined as antecedent variables, and two analytical models were then developed: (I) a model using the number of comorbidities and red cell indices individually as independent variables and (II) a model that also included inflammatory cytokine and erythropoietin levels. In both models we used the frailty classification and each of the defining criteria as outcome, and a significance level of 5% ($p < 0.05$) was used with a 95% confidence interval.

RESULTS

There was a greater prevalence of frailty among women (9.2%) than among men (2.4%) and a greater proportion of robust individuals in the male population (51.8%) than in the female population (39.6%). Anemia was more prevalent in women than in men, although the difference was not statistically significant, 10.3% and 8.6%, respectively. Data not shown in the tables.

As the main objective of this study was to compare red cell indices in frail and non-frail individuals, the association analyses for each red cell parameter were carried out for the three frailty statuses and each criterion separately for males and females as physiological differences were expected between the genders. Table 1 shows that there was a statistical association between weight loss in males and lower serum Hb levels as well as absolute reticulocyte count. This result was also observed among elderly females; however, unlike in men, low Hb levels in women were also associated with reduced grip strength and gait time, as well as with the general frailty classification (Table 2).

Analysis of RDW (red blood cell distribution width), which measures the variation in red blood cell size, revealed an association between higher values of this parameter and elderly women who were frail according to the criteria fatigue and gait time as well as the frailty status per se.

The data were subjected to univariate and multivariate analysis using stepwise selection of the variables to correct for confounding factors. In the univariate analysis, female gender, age, BMI and number of diseases were statistically associated with frailty. Univariate analysis (Table 03) of red cell indices showed that the presence of anemia (as a categorical variable based on the WHO classification) and parameters related to the red blood cell population (expressed numerically as serum Hb, absolute number of red blood cells and RDW) were also associated with the presence of frailty.

In multivariate regression model I (Table 4), which included only red cell indices, the general frailty classification was related to age and serum Hb level. Absolute reticulocyte count (RetAbs) was associated with the individual criteria weight loss and reduced physical activity (data not shown in the tables). In model II, which also included inflammatory cytokine levels, age and hsCRP

were selected as significant variables. Each additional year of age represented a 1.2-fold increase in the chance of being frail, and each 1-unit increase in serum hsCRP represented a 5.56-fold increase in the chance of having the frailty phenotype. Multivariate analysis using model II revealed that a reduction of $10 \times 10^6/\text{mL}$ in RetAbs count resulted in a 40% increase in the chance of being frail, and that each $10 \times 10^6/\text{mL}$ increase in this parameter also led to a (30%) increase in the chance of being frail.

Discussion

The models most commonly used to understand the pathophysiology of frailty are based on an interpretation of the syndrome as the result of an accumulation of deficits during an individual's life, resulting in greater biological vulnerability or even a reduction in an individual's overall metabolism associated with neuroendocrine and immune dysregulation, which in this case is also accompanied by reduced homeostatic capacity^{16,29}. We suggest that abnormal red cell indices contribute to the phenotype as a stressor but also play a similar role to that of sarcopenia in the model proposed by Fried et al., 2001².

The overall prevalence of anemia was similar to that reported in the literature. However, the condition was more frequent in women, contradicting the finding of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), in which the prevalence of anemia in adults over 65 years was 11% for men and 10.2% for women^{17,18,19}. This variability in the frequency of anemia is confirmed by Zakai et al. (2005)¹⁷, who reported a higher percentage among black women, and by Guralnik et al. (2005)²⁰, who reported a higher prevalence among elderly non-Hispanic blacks than Hispanic whites (27.8% and 9.0%, respectively). As the present study used a population-based sample, the difficulty explaining the greater prevalence of anemic women may be related to the ethnic characteristics of the (miscegenated) Brazilian population, making it difficult to make comparisons.

Low Hb levels in the elderly are known to have an influence on unfavorable outcomes such as a decline in physical performance, increased physical limitations, lengthy hospitalizations and increased risk of death^{17,21,22,23}.

Frailty has previously been reported to be associated with reduced red cell indices, particularly total erythroid population, Hb and hematocrit^{24,25,26}. Chaves et al.²⁷, analyzing the results of the WHAS study, found that there was a U-shaped association between serum Hb and the probability of being a frail senior but that in the presence of cardiovascular disease elevated Hb had a protective effect on the development of frailty. In the present study, lower Hb levels were statistically associated with weight loss, reduced grip strength and reduced gait speed. Another parameter that has received little attention in the literature—RetAbs count—also exhibited a correlation with weight loss (Table 4 and 5).

When used in the multivariate analysis (model I – Table 4), Hb concentration was a significant variable for both general frailty status and weight loss: a 1.0g/dL drop in serum Hb concentration represented a 2.39-fold increase (CI 1.15 to 3.95) in the chance of the individual being frail. RetAbs count was also related to weight loss and metabolic activity. Reticulocytes are immature red blood cells released in the circulatory system, and the normal response to reduced Hb levels is for reticulocytes to be released to compensate for this reduction²⁸. The finding of reduced production of reticulocytes in individuals with weight loss can be understood as an inadequate bone marrow response and probably indicates that reduced reticulocyte production plays a similar role to that of weight loss in the characterization of sarcopenia³². Reduced erythroid production in the bone marrow and low serum Hb concentrations are determining factors in reduced tissue oxygen supply and therefore predispose to development of the frailty phenotype. Indeed, studies that focus on the biological characteristics of frailty show that poor tissue perfusion is an important factor in the development of sarcopenia. When these frailty-associated changes occur concomitantly with a reduction in Hb concentration, they adversely affect tissue oxygen availability and lead to a greater reduction in skeletal muscle mass³⁰.

The results of the multivariate analysis using both the proposed models showed that the presence of the criterion reduced physical activity was associated with elevated RetAbs count. In addition, the results for the RetAbs

count showed that the correlation between this parameter and weight loss was the opposite of the correlation with reduced physical activity. In the context of the model proposed here, the increase in RetAbs count can be interpreted as a compensatory mechanism that is part of the systemic response to a reduction in resting metabolic rate as previous studies have shown that reduced physical activity is one of the first phenotypic characteristics to develop in frailty³¹. Weight loss occurs after these deficits as a result of a reduction in skeletal muscle, which is also associated with reduced reticulocyte production.

In a second statistical analysis (model II – Table 5), the variables related to inflammatory activity were included in order to characterize the relative importance of each component (i.e., inflammation and red blood indices in frailty) and also to define the markers independently associated with a greater chance of presenting with the phenotype. The inclusion of the results for inflammatory activity in model II (table 5) showed that only RetAbs count continued to be associated with the criteria weight loss and physical activity. This is the first description of the association between low RetAbs count and specific frailty phenotype criteria, suggesting that this could be an objective parameter that could easily be determined in a laboratory to identify sarcopenia.

Willemset al.³² showed that individuals with anemia of unexplained origin have the same risk of death as non-anemic individuals. This would appear to indicate that anemia of unexplained origin is an intrinsic event in the normal aging phenotype. In our study, however, the reduction in Hb concentration and, particularly, the reduction in RetAbs count, both of which were associated with the Fried frailty criteria, did not indicate a healthy aging process. These findings corroborate previous studies using computed tomography that reported reduced grip strength, skeletal muscle mass and density in anemic elderly individuals compared with non-anemic ones³³. One drawback of our study is that it did not seek to identify anemic seniors according to the etiology of the anemia. It would be interesting to carry out a prospective study of the influence of anemia of unexplained origin on the frailty phenotype.

Inflammatory activity as measured by hsCRP was statistically associated with the criteria physical activity and gait speed as well as with general frailty

status. Overall, the model showed that frailty was more closely associated with the inflammatory process than with red cell parameters, with the exception of RetAbs. The involvement of chronic inflammation in the development of frailty is described in the literature^{17,34,35,36,37,39}. Ershler et al.³⁸ found that IL-6 levels increased with age³⁷. In the *Invecchiare in Chianti* study, Cesari et al. (2004) reported that increased IL-6, IL-1RA and CRP levels had a statistically significant association with poor physical performance and reduced muscle strength in community-living seniors³⁹. Kevorkian (2008)⁴⁰ suggests that IL-6 plays an important role in behavioral changes associated with diseases such as anorexia, as well as reduced social interaction.

CRP is one of the substances found in atherosclerotic lesions, more specifically in the vascular intima, where it is found together with monocytes, lipoproteins and monocyte-derived macrophages⁴¹. CRP has been shown to inhibit fibrinolysis by increasing expression and activity of the plasminogen activator inhibitor (PAI-1)⁴² and to modulate the increase in adhesion molecules such as ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin in endothelial cells⁴³. All these mechanisms contribute to a procoagulant endothelial phenotype and suggest that CRP may not only be a marker but also have an active role in the actual development of frailty⁴⁴. It is interesting to note that frailty and anemia of the elderly share similar pathophysiological mechanisms based on a chronic inflammatory state, reinforcing the hypothesis that in the context of frailty RetAbs count is a laboratory equivalent of sarcopenia. In this study, joint analysis of inflammatory and red cell indices allowed us to describe the association between and relative significance of these characteristics in the development of the frailty phenotype.

Another red cell parameter that we found to be associated with the frailty phenotype was RDW. Some studies^{45,46} have described a correlation between increased RDW and an increased risk of death in patients with cardiovascular disease. According to Chen et al.⁴⁶, RDW is an earlier predictor of a risk of death from a non-cardiovascular disease, and Patel et al.⁴⁷ reported that the greater the RDW, the greater the chance of being frail. Our results corroborate

these findings, as a one-unit increase in RDW corresponded to a 2.15-fold increase in the chance of being frail.

Although various studies suggest there is a negative relationship between Hb concentration and frailty, not all of them investigated the association between anemia *per se* and the frailty phenotype according to the criteria for anemia specified by the WHO^{32,48}. Our findings lend further support to the idea that there is a correlation between reduced Hb levels, even if these are not sufficiently low to characterize anemia, and frailty. Chaves et al.²⁷ discuss Hb levels needed to preserve functionality and suggest that maintenance of functional status is associated with levels above the reference values proposed by the WHO and used in most studies.

CONCLUSION

Our findings suggest that reduced Hb concentration, reduced RetAbs count and elevated serum hsCRP levels should perhaps be considered components of frailty, which is correlated with sarcopenia, as evidenced by weight loss. In this context, reduced red cell indices not only indicate that poor tissue oxygenation plays a role in the pathophysiology of frailty but can also be used as another criterion to define the phenotype. This FIBRA study has shown that future longitudinal studies may help determine Hb levels and RetAbs counts that can be used as criteria to define frailty.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflict of interest, no relationship with people or organization that could inappropriately influence this work

REFERENCES

- 1 - Li H, Manwani B, Leng Sean X (2011) Frailty, inflammation and Immunity. *Aging Dis*;2(6):466-473
- 2 -Fried LP, Tangen CM, Walston J, NewmanABet al. ,2001 Frailty in older adults:evidence for a phenotype. *J Gerontol A BiolSci Med Sci*. Mar;56(3):M146-56.
- 3 – Denny SD, KuchibhatlaMN, Cohen HJ. Impact of anemia on mortality, cognition and function in community-dwelling elderly. *Am J Med*. 2006;119:327-334.
- 4 - Artz, A S. Anemia and the frail elderly.*Seminhematol*: 2008;06.002:281-286.
- 5 – Bross MH, Soch K, Smith-Knnuped T. Anemia in older persons. *Am Fam Physician*. 2010;82(5):480-487.
- 6 - Chang SS, WeissCO, Xue QL, Fried LP., 2012 Association between inflammatory-related disease burden and frailty: results from the Women’s Health and Aging Studies (WHAS) I and II. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 54, 9-15.
- 7 – Ferrucci L. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report.*J Am Geriatr Soc*. 2004;52:65-634
- 8 - Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 1975. “Mini-mental state”. A practical *Nov*; 12(3):189-98.
- 9 - Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. 1994. [The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]. *ArqNeuropsiquiatr*. Mar;52(1):1-7
- 10 – Fattori A, Santimaria MR, Alves RMA, Guariento ME, Neri AL. Influence of blood pressure profile on frailty phenotype in community-dwelling elders in

ArchGerontolGeriatr.2012.<http://ex.doi.org/j.archger.2012.08.004>

11 - Batistoni SST, Neri AL, Cupertino APFB. Validade da escala de depressão do *Center for Epidemiological Studies (CES-D)* entre idosos brasileiros. *Revista Saude Publica*.2007;41(4):598-605.

12 - Radloff, LS. The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*. 1977;1:385-401.

13 - Taylor HL, Jacobs DR, Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *Journal of Chronic Disease*. 1978;31:741-55.

14 – Costa TB, Neri AL. Medidas de atividade física e fragilidade em idosos: dados do FIBRA-Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2011;27(8):1537-1550.

15 - Guraniik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994;49(2):M85-94

16 - Bauer J, Me Sieber CC. Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. *Experimental Gerontology*.2008;43:674-678.

17 – Zakai NA, Katz R, Hirsch C, Shipak MG, Chaves PHM, Newman AB et al. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration and mortality in elderly cohort. *Arch Intern Med*. 2005;165:2214-2220.

18 – Landi F, Russo A, Danese P, Liperoti R, Barillaro C, Bernabei R, Onder, G. Anemia status, hemoglobin concentration and mortality in nursing home older residents. 2007. *JAMDA*;June:322-327.

19 - Vaes B, Pasquet A, Wallemacq P, Rezzoug N, Mekouar H, Olivier P et al. The Belfrail (BFc80+) study: a population-based prospective cohort study of the very elderly in Belgium. *BMC Geriatrics*. 2010;10-39.

- 20 - Guralnik JM, Ershle WB, Schrier SL, Picozzi VJ. Anemia in the elderly: a public health crisis in Hematology. *Hematology*. 2005;1:528-532.
- 21 - Maccio A, Madeddu C. Management of anemia of inflammation in the elderly. *Anemia* 2012. Published online 2012 October, 3.
- 22 – Penninx WBJH, Pahor M, Cesari M, Corsi AM, Woodman RC, Bandinelli S et al. Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. . 200 *J Am Geriatr Soc* 4;52:719-724.
- 23 – Beghe C, Wilson A, Ersler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *Am Journal Med*. 2003;115(7A):3S-10S.
- 24 - Leng SX, Chaves P, Koenig K, Walston J . Serum Interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. 2002, *J Am Geriatr Soc* 50:1268-1271.
- 25 – Kamanetz Y, Beloosesky Y, Zelteer C, Gotlieb D, Magazanik A, Fishman P, Grinblat J. Relationship between routine hematological parameters, serum IL3, IL6 and erythropoietin and mild anemia and degree of function in the elderly. *Aging clinExp Res*. 1998;10:32-38.
- 26 – Morley JE, Kim MJ, Haren MT, Kervokian R, Banks WA. Frailty and the aging male. *The aging Male*. 2005;8(3/4):135-140.
- 27 – Chaves PH, Xue QL, Guralnik JM, Ferrucci L, Volpato S, Fried LP. What constitutes normal hemoglobin concentration in community-dwelling disabled older women? *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(11):1811-6.
- 28 - Ferrucci L, Balducci L. Anemia of aging: the role of chronic inflammation and cancer. 2008; *Semin Hematol*; 45(4): 242-249.
- 29– Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med*. 2011;27:17-26.

- 30 - Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*. 2010;39:412-423.
- 31 - Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R, Zhou J, Fried LP. Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and aging study II. *Journal of gerontology*. 2008;63A(9):984-990
- 32 – Willems JM, den Elzen PJ, Vlasveld T, Westendorp RGJ, Gussekloo J, de Craen AJM, Blaw GJ. No increased mortality risk in older persons with unexplained anaemia. *Age and Ageing*. 2012;41:501-506.
- 33 – Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatrics*. 2008;8:1.
- 34 – De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Experimental and Molecular Pathology*;2006:219-227.
- 35 - Barzilay J I, Blaum C, Moore T, Xue QL, Hirsch CH, Walson JD, Fried LP. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty. 2007; *Arch Intern Med*; vol 167, Apr 9:635-647.
- 36 - Kanapuru K, Ershler WB., 2009. Inflammation, coagulation and the Pathway to frailty. *The American Journal of Medicine*, Vol 122 no. 7, July, 605-612
- 37 – Cesari M, Leuwenburgh C, Laurentani F, Onder G, Bandinelli S, Maraldi C et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in CHIANTI study. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1142-1148.
- 38 – Ershler WB. Biological interactions of aging and anemia: a focus on cytokines. *JAGS*. 2003;51(supply):518-521.
- 39 – Cesari M, Pennix BWJH, Pahor M, Lauretani F, Corsi A M, Williams G R, Guralnik J M, Ferrucci L. Inflammatory markers and physical performance in older persons: The InCHIANTI Study. 2004;59A(3):242-248.

- 40 – Kevorkian R. Cytokines and the care of the older adult. *Annals of long term care.*2008;14(9):1-10.
- 41 – Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Waltenberger J et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries
- 42 – Lip GY, Blann AD, Farooqi IS, Zarifis J, Sagar G, Beevers DG. Sequential alterations in haemorrhology, endothelial dysfunction, platelet activation and thrombogenesis in relation to prognosis following acute stroke.The west Birmingham Stroke Project. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2002;13:339-47.
- 43 – Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.*2000;102:2165-8.
- 44 – Li H, Manwani B, Leng SX, Sean XL. Frailty, Inflammation and Immunity.*Aging and disease.* 2011;2(6);466-473
- 45 - Patel K V, Semba RV, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB et al . Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *Journal of Gerontology:*2010;65A(3): 258-265
- 46 - Chen P C, Sung F, Chien K, Hsu H, Su T, Lee Y. Red blood cell distribution width and risk of cardiovascular events and mortality in a community cohort in Taiwan. *Am J Epidemiol.*2010;171:214-220.
- 47 – Patel K V, Ferrucci L, Ershler W B, Longo D L, Guralnik J M. Red Cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med.* 2009;169(5):515-523.
- 48 – Patel K V, GuralnikJ M. Prognostic implication of anemia in older adults. *Haematologica.* 2009;94(1):1-2.

Table 1 – Comparison of red cell parameters for seniors with each frailty criterion and for each frailty status (males). FIBRA Campinas, Seniors, 2008-2009.

		Mean ± SD (mL)					
(n) number of individuals satisfying the criterion		RBC	Hb	HCT	MCV	RDW	RetAbs
Male							
Weight loss	negative	4.77±0.32	14.48±0.86	42.98±2.25	90.33±3.92	13.53±0.69	54.99±16.91
	positive	4.79±0.66	13.63±0.77	41.55±2.25	87.79±8.82	13.48±0.64	44.87±10.51
(12)	p*	0.553	0.003	0.064	0.757	0.782	0.055
Fatigue	negative	4.76±0.38	14.34±0.91	42.75±2.33	90.08±4.96	13.57±0.66	52.56±16.40
	positive	4.82±0.45	14.51±0.70	42.90±1.85	89.41±5.36	13.13±0.74	62.22±14.41
(8)	p*	0.831	0.516	0.868	0.658	0.143	0.077
Reduced grip strength	negative	4.77±0.38	14.33±0.89	42.68±2.23	89.73±5.08	13.50±0.68	54.44±16.58
	positive	4.72±0.38	14.55±0.89	43.61±2.72	92.54±2.99	13.75±0.65	46.71±13.71
(8)	p*	0.843	0.461	0.168	0.060	0.405	0.217
Reduced physical activity	negative	4.77±0.36	14.36±0.87	42.69±2.31	89.72±4.57	13.52±0.63	51.67±15.72
	positive	4.75±0.46	14.34±0.97	43.04±2.23	91.02±6.21	13.56±0.85	60.10±17.39
(18)	p*	0.617	0.959	0.613	0.103	0.699	0.070
Gait speed	negative	4.76±0.38	14.30±0.88	42.60±2.28	89.80±5.10	13.53±0.69	53.10±16.68
	positive	4.81±0.38	14.70±0.93	43.81±2.08	91.33±4.01	13.50±0.61	56.84±14.76
(11)	p*	0.530	0.131	0.064	0.335	0.548	0.402
Frailty	Robust (42)	4.73±0.30	14.38±0.88	42.55±2.28	90.01±4.03	13.55±0.60	51.67±16.06
	Pre-frail (37)	4.83±0.44	14.35±0.91	43.11±2.25	89.72±5.89	13.51±0.71	55.85±16.82
	Frail (2)	4.31±0.40	13.80±1.13	41.05±3.04	95.30±1.70	13.25±0.49	50.20±19.06
	p**	0.191	0.710	0.269	0.165	0.746	0.586

* p value when the results for the frailty criteria (negative vs. positive) were compared using the Mann-Whitney test.

Table 2 – Comparison of red cell parameters for seniors with each frailty criterion and for each frailty status (females). FIBRA Campinas, Seniors, 2008-2009.

		Mean ± SD (mL)					
(n) number of individuals satisfying the criterion		RBC	Hb	HCT	MCV	RDW	RetAbs
Female							
Weight loss	negative	4.50±0.36	13.34±1.02	40.23±2.90	89.49±4.36	13.56±0.82	56.66±15.14
	positive	4.33±0.39	12.86±1.17	39.07±3.27	90.36±4.28	13.76±1.27	46.00±15.22
	p*	0.032	0.103	0.197	0.272	0.783	0.025
(29)	negative	4.44±0.36	13.23±1.07	39.92±3.05	89.96±4.18	13.53±0.91	51.27±15.39
	positive	4.65±0.41	13.55±0.98	40.97±2.58	88.26±5.02	13.90±0.82	50.90±14.14
	p*	0.024	0.195	0.122	0.150	0.014	0.954
Reduced grip strength	negative	4.50±0.38	13.36±1.05	40.28±3.00	89.61±4.61	13.57±0.84	51.01±15.26
	positive	4.34±0.34	12.83±1.08	38.99±3.01	89.87±2.71	13.73±1.16	5.43±14.81
	p*	0.025	0.019	0.041	0.908	0.680	0.382
(32)	negative	4.50±0.39	13.34±1.04	40.22±2.98	89.50±4.44	13.54±0.82	50.84±14.83
	positive	4.37±0.33	12.99±1.13	39.48±3.165	90.32±3.81	13.78±1.14	53.26±16.31
	p*	0.082	0.062	0.182	0.401	0.409	0.344
Reduced physical activity	negative	4.50±0.38	13.38±1.03	40.29±2.92	89.80±4.43	13.49±0.38	51.36±15.12
	positive	4.40±0.37	12.89±1.13	39.32±3.26	89.32±3.95	13.95±1.16	51.41±15.46
	p*	0.122	0.012	0.126	0.830	0.010	0.934
(42)	Robust (69)	4.50±0.37	13.40±1.00	40.38±2.99	89.81±4.06	13.43±0.78	52.53±15.26
	Pre-frail (89)	4.48±0.39	13.30±1.07	40.11±2.93	89.64±4.70	13.62±0.82	50.70±15.05
	Frail (16)	4.29±0.35	12.46±1.09	38.38±3.39	89.39±3.18	14.24±1.43	50.11±15.97
p**	0.113	0.017 (A)	0.139	0.754	0.024 (B)	0.556	

* p value when the results for the frailty criteria (negative vs. positive) were compared using the Mann-Whitney test.** p value when the variables for the three frailty groups were compared using the Kruskal-Wallis test. Significant differences (Dunn post hoc test, p <0.05: (A) non-frail ≠ frail, pre-frail ≠ frail, (B) non-frail ≠ frail.

TABLE 3 – UNIVARIATE ANALYSIS

VARIABLE	GROUP	OR*	95%CI OR*	p_VALUE
Female gender	Pre-frail	1.48	0.863 – 2.557	0.0670
	Frail	4.94	1.081 – 22.580	
Anemia	Pre-frail	1.342	0.528 – 3.414	0.0403
	Frail	4.90	1.394 – 17.247	
Age	Pre-frail	1.03	0.992 -1.0	0.0003
	Frail	0.84	0.744 - 0.970	
No. of diseases	Pre-frail	1.19	0.972 – 1.479	0.0020
	Frail	2.37	1.452 – 3.893	
Serum EPO	Pre-frail	1.00	0.989 – 1.020	0.1787
	Frail	1.01	0.998 – 1.034	
Serum hsCRP	Pre-frail	1.66	0.784 – 3.520	0.0082
	Frail	4.83	1.776 - 13.15	
Serum IL-1RA	Pre-frail	1.00	0.999 - 1.001	0.0819
	Frail	1.00	1.000 – 1.003	
IL6	Pre-frail	0.96	0.966 – 0.905	0.4586
	Frail	1.02	0.910 – 1.143	
RBC	Pre-frail	0.98	0.519 – 1.881	0.0153
	Frail	0.13	0.032 – 0.542	
Hb	Pre-frail	0.88	0.695 – 1.114	0.0008
	Frail	0.40	0.259 – 0.650	
HTC	Pre-frail	0.98	0.900 – 1.069	0.0083
	Frail	0.77	0.660 – 0.913	
MCV	Pre-frail	0.98	0.934 – 1.034	0.8916
	Frail	1.00	0.900 – 1.127	
RDW	Pre-frail	1.21	0.869 – 1.691	0.0190
	Frail	2.15	1.263 – 3.683	
RetAbs	Pre-frail	1.00	0.984 – 1.018	0.8717
	Frail	0.99	0.958 – 1.026	

*Ref: Non-frail. **Significance level p<0.05.

TABLE 4 – MULTIVARIATE ANALYSIS

VARIABLE	GROUP	OR*	p value*
MODEL 1			
Outcome: Frailty			
Age	Pre-frail	1.03 (0.990-1.088)	0.1287
	Frail	1.17 (1.076-1.274)	0.0002
Hb	Pre-frail	0.89 (0.706-1.134)	0.3587
	Frail	0.41 (0.253-0.686)	0.0006
Outcome: Criterion 1 - Weight Loss			
Hb	Frail	0.68 (0.490-0.956)	0.0262
RetAbs	Frail	0.97 (0.946-0.997)	0.0287
Outcome: Criterion 2 - Fatigue			
No statistically significant difference.			
Outcome: Criterion 3 - Grip strength			
Age	Frail	1.11 (1.049-1.174)	0.0003
Outcome: Criterion 4 - Physical Activity			
Age	Frail	1.06 (1.013-1.125)	0.0138
BMI	Frail	0.91 (0.845-0.990)	0.0273
RetAbs	Frail	1.03 (1.010-1.054)	0.0038
Outcome: Criterion 5 - Gait			
Age	Frail	1.09 (1.043-1.157)	0.0004

TABLE 5 – MULTIVARIATE ANALYSIS

VARIABLE	GROUP	OR*	p value*
MODEL 2			
Outcome Frailty			
Age	Pre-frail	1.04 (0.991-1.091)	0.1145
	Frail	1.20 (1.095-1.326)	0.0001
hsCRP	Pre-frail	1.52 (0.643-3.625)	0.3381
	Frail	5.56 (1.604-19.293)	0.0068
Outcome: Criterion 1 - Weight Loss			
RetAbs	Frail	0.96 (0.942-0.992)	0.0109
Outcome: Criterion 2 - Fatigue			
No statistically significant difference.			
Outcome: Criterion 3 - Grip strength			
Age	Frail	1.11 (1.054-1.183)	0.0002
Outcome: Criterion 4 - Physical Activity			
Age	Frail	1.06 (1.009-1.123)	0.0274
BMI	Frail	0.87 (0.801-0.958)	0.0036
RetAbs	Frail	1.03 (1.008-1.054)	0.0072
Serum hsCRP	Frail	2.26 (1.001-5.114)	0.0498
Outcome: Criterion 5 - Gait			
Age	Frail	1.08 (1.031-1.144)	0.0017
Serum hsCRP	Frail	3.69 (1.698-8.045)	0.0010

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao correlacionarmos as provas hematimétricas obtidas em nossa amostra com o fenótipo da fragilidade, obtivemos resultados animadores com relação à utilização de rotinas clínicas normais e sua aplicação prática na gerontologia.

Utilizando-se a análise multivariada em ambos os modelos, RETAbs sugerem uma associação com fenótipo da fragilidade, sendo que no modelo 2 os “domínios” perda peso ($p=0,019$) e atividade física ($p=0,072$) e no modelo 1 também nos critérios perda de peso ($p=0,0287$) e velocidade de marcha ($p=0,0004$), o que além das influências e alterações clínicas que essas modificações hematimétricas podem ser indicativas, representando assim um provável dado profilático no diagnóstico do fenótipo da fragilidade.

Acreditamos que estudos clínicos complementares podem vir a ratificar esse achado clínico, o que trará mais um instrumento clínico útil ao médico e melhores perspectivas aos pacientes em nosso dia a dia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS

- 1 – Sanchez MAS. A dependencia e suas implicações para a perda da autonomia: estudo das representações para idosos de uma unidade geriátrica. *TextosEnvelhecimento*. 2003;3(3):35-54.
- 2 – Chaves PH et al. What constitutes normal hemoglobin concentration in community-dwelling disabled older women? *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(11):1811-6.
- 3 – Rowe J, Kahn R. Successful ageing. *The Gerontologist*. 1997;37(4):433-440.
- 4 – Fried LP, Tangen CM, Watson J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. 2001; *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*;56(3):M146-56.
- 5 – Travison TG, Shackelton R, Araujo AB, Morley JE, Williams RE, Clark RV, McKinlay JB. Frailty, serum androgens and the CA repeat polymorphism; Results from the Massachusetts males Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2746-2754.
- 6 – Costa TB, Neri AL. Medidas de atividade física e fragilidade em idosos: dados do FIBRA-Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2011; 27(8):1537-1550.
- 7 – Aflalo J. Frailty in patients with cardiovascular disease: why, when and how to measure. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2011;5:467-472.
- 8 – Chang SS, Weiss CO, Xue Q, Fried L. Association between inflammatory-related burden and frailty: Results from the Women's Health and Aging Studies (WHAS) I and II. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2012;54:9-15.
- 9 – Puts MTE, Lips, P, Deeg, DJH. Static and dynamic measures of frailty predicted decline in performance-based and self-reported physical functioning. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2005;58:1188-198.
- 10 – Li H, Manwani B, Leng SX. Frailty, inflammation and immunity. *Aging and Disease*. 2011;2(6):466-473.
- 11 – Kulminski AM, Ukraintseva SV, Kulminskaya IV, Arbeev KG, Land K, Yashin AI. Cumulative deficits better characterize susceptibility to death in elderly people than phenotypic frailty: lessons from the cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:898-903.
- 12 – Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):681-7.

- 13 – Markle-Reid M, Browne G. Conceptualizations of frailty in relation to older adults. *Journal of Advanced Nursing*. 2003;44(1):58-68.
- 14 – Rockwood K, Mitnitski , Andrew M. Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontolo A BiolSci Med Sci*. 2007;62:738-743.
- 15 – Ensrud KE et al. Frailty and risk of falls, fracture and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A BiolSci Med Sci*. 2007;62(7):744-751.
- 16 – Morley JE, Haren MT, Rolland Y, Kim MJ. Frailty. *Med Clin N Am*. 2006;90:837-847.
- 17 – McDermott MM et al. Patterns of inflammation associated with peripheral arterial disease. The InCHIANTI study. *American Heart Journal*. 2005;150:276-281.
- 18– Guralnik JM, Ershle WB, Schrier SL, Picozzi VJ. Anemia in the elderly: a public health crisis in Hematology. *Hematology*. 2005;1:528-532.
- 19 – Maccio A, Madeddu C. Management of anemia of inflammation in the elderly. *Anemia*. 2012. Published on line 2012, October 3.
- 20– Morley JE, Kim MJ, Haren MT, Kervokian R, Banks WA. Frailty and the aging male. *The aging Male*. 2005;8(3/4):135-140.
- 21 – Kubo H, Nakayama K, Ebihara S, Sasaki H. Medical treatments and cares for Geriatric Syndrome: new strategies learned from frail elderly. *Tohoku J Exp Med*. 2005;205:205-214.
- 22 – Morley JE. Developing novel therapeutic approaches to frailty. *Current Pharmaceutical Design*. 2009;15:3384-3395.
- 23 – Bross MH, Soch K, Smith-Knuppel T. Anemia in older persons. *Am Fam Physician*. 2010;82(5):480-487.
- 24 – Wendy PJ et al. Effect of erythropoietin levels on mortality in old age: The Leiden85-plus Study. *CMAJ*. 2010;182(18):1953-1958.
- 25 – Gualandro SFM, Hojaj NHSL, Jacob Filho W. Deficiencia de ferro no idoso. *ABHH*. 2010;32(Supl 2):57-61.
- 26 – Roy CN. Anemia in frailty. *Clin Geriatric Med*. 2011;27:67-78.
- 27 – Artz AS, Thirman MJ. Unexplained anemia predominates despite an intensive evaluation in a Racially diverse cohort of older adults from a referral anemia clinic. *J Gerontolo A BiolSci Med Sci*. 2011;66A(8):925-952.

- 28 – Guralnik JM, Elsenstaed RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004;104(8):2263-2268
- 29 – Ferrucci L, Guralnik JM, Bandinelli S, Semba RD, Laurentani F, Corsi A et al. Unexplained anaemia in older persons is characterized by low erythropoietin and low levels of pro-inflammatory markers. *Br J Haematol*. 2007;136(6):849-855.
- 30 – Makipour S, Kanapuru B, Ershler. Unexplained anemia in the elderly. *Semin Hematol*. 2008;45:251-254.
- 31 – Giunta S. Is inflammaging an auto [innate]immunity subclinical syndrome?. *Immunity & Ageing*;2006;3:12.
- 32– Chung HY, Cesari M, Anton S et al. Molecular inflammation underpinnings of aging based on the related diseases. *Ageing Res Rev*;2009;8(1):18-30.
- 33 – De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Experimental and Molecular Pathology*;2006:219-227.
- 34 – Qu T, Yang H, Walston JD, Fedarko NS, Leng SX. Upregulated monocytic expression of CXC chemokine ligand (CXCL-10) and its relationship with serum interleukin-6 levels in the syndrome of frailty. *Cytokine*;2009;46(3):319-24.
- 35 – Fedarko, NS. The biology of aging and frailty. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(1):27-37.
- 36 – Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*;2005;29(2):201-217.
- 37 – Ferrucci L, Balducci L. Anemia of aging: the role of chronic inflammation and cancer. *Semin Hematol*. 2008;45(4):242-249
- 38 – Porth CM. Control de la función respiratoria Capítulo 29 “In”. Porth, CM. *Fisiopatología Salud-enfermedad: un enfoque conceptual*. 7ª. Ed, Buenos Aires. ; Medica Panamericana, 2006. Pags 633-724.
- 39 – Artz AS. Anemia and the frail elderly. *Semin Hematol*. 2008;45(4):281-286.
- 41 – Patel KV, Guralnik JM. Prognostic implications of anemia in older adults. *Haematologica*. 2009;94(1):1-2.
- 42 – Endres HG, Wedding U, Pittrow D, Thiem U, Trampisch HJ, Diehm C. Prevalence of anemia in elderly patients in primary care: impact on 5-year mortality risk and differences between men and women. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(5):1143-1158.

- 43 – Culleton BF et al. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood*.2006;107(10):3841-6.
- 44 – Ferrucci L, Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52:625-634.
- 45 – Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
- 46 – Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. The Mini-Mental state examination in a general population: impact of educational status. *ArqNeuropsiquiatr*.1994;52(1):1-7.
- 47 – Fattori A, Santimaria MR, Alves RMA, Guariento ME, Neri AL. Influence of blood pressure profile on frailty phenotype in community-dwelling elders in Brazil – FIBRA study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2012;<http://dx.doi.org/10.106/j.archger.2012.08.004>.
- 48 – Batistoni SSt, Neri AL, Cupertino APFB. Validade da escala de depressão do Center for Epidemiological Studies (CES-D) entre idosos brasileiros. *Rev Saude Publica*. 2007;41(4):598-605.
- 49 – Radloff LS. The CES-D Scale: a self-report depression scale for researching the general population. *Applied Psychological Measurement*. 1977;1:385-401.
- 50 – Ainsworth BE. *Medida e avaliação em educação física em esportes*. Ed manole. 2003. Barueri.
- 51 – Taylor HL, Jacobs DR, Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *Journal of chronic disease*. 1978;31:741-55.
- 52 – Guranilk JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994;49(2):M85-94

ANEXOS

ANEXO 1

Termo de consentimento livre e esclarecido. FIBRA Campinas. Idosos, 2008-2009

Eu,.....,RG nº,
concordo em participar da pesquisa intitulada Perfis de fragilidade em idosos brasileiros – Rede FIBRA, de responsabilidade da Prof^aDr^a Anita Liberalesso Neri, psicóloga, CRP 70408/06, pesquisadora da Universidade Estadual de Campinas, Estado de São Paulo. A pesquisa tem por objetivo descrever a prevalência, as características e os principais fatores associados à fragilidade biológica em homens e mulheres com 65 anos e mais, residentes em diferentes cidades e regiões geográficas brasileiras. Serão investigados aspectos sociais, da saúde, da capacidade funcional e do bem-estar psicológico dos idosos numa sessão de coleta de dados com 30 a 90 minutos de duração. Essa sessão constará de entrevista, medidas de peso, altura, cintura, quadril e abdômen, medida de pressão arterial, coleta de sangue, exame rápido dos dentes, uma prova de força do aperto de mão e uma prova de velocidade do caminhar. Este trabalho trará importantes contribuições para o conhecimento da saúde e do estilo de vida e ajudará a aperfeiçoar os procedimentos de diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças dos idosos. Depois de terminada a participação de cada idoso na coleta de dados, cada um receberá orientações sobre saúde, baseadas em seus resultados de pressão arterial, peso, altura e circunferências de cintura, abdômen e quadril.

O objetivo dessas orientações é ajudá-los a se cuidarem bem. Tenho ciência que a minha participação neste estudo não trará qualquer risco ou transtorno para a minha saúde e que minha participação não implicará em nenhum tipo de gasto. Sei que os resultados da pesquisa serão divulgados em reuniões científicas e em publicações especializadas, sem que os nomes dos participantes sejam revelados. Ou seja, estou ciente de que meus dados estão protegidos por sigilo e anonimato. Tenho conhecimento de que minha participação na pesquisa é voluntária e que a qualquer momento eu poderei decidir deixar de participar. Sei também que em caso de dúvida, poderei entrar em contato com a coordenadora da pesquisa ou com o comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas, cujos endereços estão informados neste documento.

Eu,....., declaro que fui adequadamente esclarecido(a) sobre a natureza desta pesquisa e da minha participação, nos termos deste documento. Declaro que concordo em participar por livre e espontânea vontade e que não sofri nenhum tipo de pressão para tomar essa decisão.

..... de de 200....

(cidade) (data)

..... (Assinatura)

Nome do participante:

Endereço:.....

Responsável pela pesquisa: Prof^aDr^a Anita Liberalesso Neri

.....(Assinatura)

Telefone: 19-3521 5555 e 3521 5670

e-mail: anitalbn@fcm.unicamp.br

Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa do HC/UNICAMP : 19 - 3521 8936

e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Nota: Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em duas vias.

Depois de assinadas, uma ficará com o participante e a outra com a pesquisadora.

Pesquisa: Perfis de fragilidade em idosos brasileiros

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Conforme Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

ANEXO 2



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 26/04/13.
(Grupo III)

2ª VIA

PARECER CEP: Nº 1063/2008 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0836.0.146.000-08

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “ESTUDO DOS PERFIS DE FRAGILIDADE EM IDOSOS E SUA CORRELAÇÃO COM PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Zélia Vieira de Moraes.

INSTITUIÇÃO: Departamento de Clínica Médica/FCM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 09/12/2008

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 27/01/10 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Investigar a anemia como fator de risco e/ou critério para a síndrome de fragilidade em idosos.

III - SUMÁRIO

Trata-se de uma pesquisa de boa qualidade científica que estudará a correlação entre índices hematimétricos e fragilidade tal com definida em idosos na cidade de Campinas. O desenho do estudo é adequado, sendo que 300 indivíduos serão avaliados quanto ao diagnóstico de anemia. A proposta é boa, sem riscos aos indivíduos, que inclusive poderão se beneficiar do estudo, em termos diagnósticos.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

- 1 -



VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na XII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 16 de dezembro de 2008.


Profa. Dra. Fátima Aparecida Böttcher Luiz
COORDENADORA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM/UNICAMP

ANEXO 3

Variáveis investigadas no FIBRA Unicamp. Idosos, 2008-2009

Blocos	Variáveis de interesse
	<i>Primeira parte: variáveis avaliadas em todos os idosos</i>
A	Nome, endereço, setor censitário, tipo de domicílio (auto-relato).
B	Idade / data de nascimento, gênero, estado civil, raça, ocupação anterior e atual, trabalho, ocupação (atual e anterior), aposentadoria/ pensão, alfabetização, escolaridade, número de filho, arranjo de moradia, posse de residência, chefia familiar, renda mensal individual familiar, avaliação da suficiência da renda mensal (auto-relato).
C	Mini-Exame do Estado Mental (teste de rastreamento cognitivo com itens verbais e de execução).
D	Medidas de pressão arterial (3 em posição sentada e 3 em posição ortostática); hipertensão – presença/ausência, tratamento e medicação autorrelatados; diabetes mellitus – presença/ausência, e tratamento autorrelatados.
E	Medidas antropométricas: peso e altura; circunferência de cintura, abdômen e quadril.
F	Medidas de fragilidade 1. Perda de peso não intencional no último ano (auto-relato) 2. Atividade física/dispêndio de energia indicado em kcal em caminhadas leves, exercícios físicos e esportes; trabalhos domésticos; lazer passivo; cochilo ou sono durante o dia; caminhada para o trabalho (auto-relato). 3. Fadiga na última semana (auto-relato). 4. Força de preensão manual (execução). 5. Medida de velocidade de marcha (execução).
	<i>Segunda parte: variáveis de auto-relato avaliadas nos idosos incluídos pelo critério de status cognitivo indicado pelo MEEM</i>
G	1. Doenças auto-relatadas diagnosticadas por médico no último ano 2. Problemas de saúde no último ano 3. Problemas de sono 4. Uso de medicamentos nos últimos 3 meses. 5. Hábitos de vida: tabagismo e alcoolismo. 6. Déficits visual e auditivo e uso de óculos, lentes de contato e aparelhos auditivos. 7. Auto-cuidado em saúde. 8. Avaliação subjetiva de saúde global pessoal e comparada com outros da mesma idade; de atividade hoje e em comparação com um ano atrás.
H	Acesso a serviços médicos e odontológicos: consultas, medicamentos, vacinação, hospitalização, visitas domiciliares, convênios x serviços públicos x serviços privados.

I	Saúde bucal e condições funcionais de alimentação mediante auto-relato e mediante exame clínico; auto avaliação da saúde bucal.
J	Capacidade funcional para AAVDs, AIVDs e ABVDs e expectativa de cuidado
L	Suporte social percebido.
M	Sintomas depressivos.
N	Satisfação global com a vida e satisfação referenciada a domínios.
O	Experiência de eventos estressantes.
P	Conceito de felicidade.

ANEXO 4

Itens relativos à Fragilidade e doenças cardiovasculares (HAS) . FIBRA Unicamp. Idosos, 2008-2009.

1ª) Perda de peso não-intencional no último ano

1. O/a senhor/a perdeu peso de forma não-intencional nos últimos 12 meses?

1. Sim

2. Não

99. NR

2. Caso tenha respondido SIM, perguntar: "Quantos quilos emagreceu/perdeu?"

_____Kg

Itens para a medida de fadiga

Itens 7 e 20 da CES-D (Radloff, 1977; Batistoni, Neri e Cupertino, 2006)

Pensando na <u>última semana</u> , diga com que frequência as seguintes coisas aconteceram com o/a senhor/a:	Nunca/ Raramente	Poucas vezes	Na maioria das vezes	Sempre	NR
38. Senti que tive que fazer esforço para fazer tarefas habituais.	1	2	3	4	99
39. Não consegui levar adiante minhas coisas.	1	2	3	4	99

Item para Doenças Cardiovasculares (HAS)

Algum médico já disse que o(a) senhor(a) tem os seguintes problemas de saúde?

43.	Pressão alta/hipertensão?	Sim	(1)
		Não	(2)
		NR	(99)

ANEXO 5

Instruções relativas à medida da força de preensão manual. FIBRA Unicamp. Idosos, 2008-2009.

PASSOS PARA REALIZAR O TESTE:

1) POSICIONAMENTO DO IDOSO:

- a) Deverá estar sentado/a de forma confortável em uma cadeira normal sem apoio para os braços (cadeira da mesa de refeições, por exemplo), com os pés apoiados no chão.
- b) Identifique a mão dominante: é aquela com a qual ele/ela escreve ou se for analfabeto/a aquela em que tem maior destreza (mexe a panela, descasca frutas com a faca, bate um prego na parede).
- c) O ombro deve ser aduzido (colocado junto ao corpo).
- d) O cotovelo deve ser flexionado a 90° (formando um ângulo reto entre o braço e o antebraço).
- e) O antebraço deve ficar em posição neutra, ou seja, com o polegar apontando para o teto.
- f) A posição do punho deve ser confortável, ou seja, a posição normal para pegar um objeto grosso na palma da mão.

2) AJUSTE DO DINAMÔMETRO

Após colocar o aparelho na mão dominante do/a paciente, conforme as instruções acima ajuste-o da seguinte maneira: A alça móvel do aparelho deve ser colocada na posição II, ou em outra posição acima ou abaixo desta marca, caso o/a idoso/a seja muito grande ou muito pequeno/a e tenha a mão maior ou menor, em relação à média das pessoas.

3) COMANDO PARA O TESTE

- a) Será dado um comando verbal pelo examinador, em voz alta, dizendo: “agora aperte bem forte a alça que o/a senhor/a está segurando, vamos força, força...”.
- b) Esse comando verbal deve ser dado por seis segundos, após o que o/a idoso/a deve relaxar a mão.

- c) Esse procedimento deve ser repetido três vezes, deixando o/a idoso/a descansar um minuto entre os testes.
- d) Para ler o resultado, verificar onde o ponteiro parou, em Kgf (quilogramas força).
- e) Após a realização de cada teste gire o pino central do leitor de medidas no sentido anti-horário (contrário aos ponteiros do relógio), deixando-o zerado para o próximo teste. Observar que este procedimento deve ser feito após cada um dos testes realizados por um/a mesmo/a paciente e por diferentes pacientes.

4) REGISTRO DOS RESULTADOS

1ª medida de força de preensão: _____ Kgf

2ª medida de força de preensão: _____ Kgf

3ª medida de força de preensão: _____ Kgf

MÉDIA: $A + b + c / 3 =$ _____ Kgf

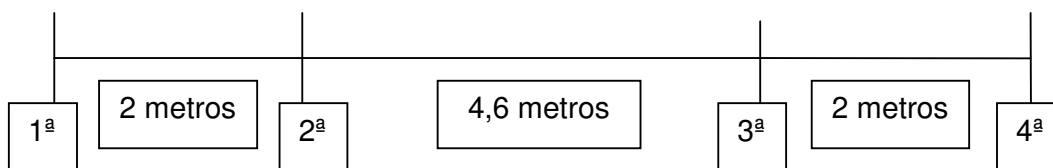
ANEXO 6

Instruções relativas à medida de velocidade da marcha (Guralnik et al., 1994; Nakano, 2007). FIBRA Unicamp. Idosos, 2008-2009.

Para avaliação da velocidade da marcha, será cronometrado o tempo (em segundos) gasto para o idoso percorrer, em passo usual, a distância de 4,6 metros demarcados com fita adesiva. Antes de realizar efetivamente o teste, certifique-se de que o indivíduo entendeu corretamente o procedimento. Para tanto, faça-o andar confortavelmente no trajeto do teste uma ou duas vezes, e sente-o por alguns momentos antes de posicioná-lo para os testes.

1) Organização do local para a realização do teste:

- a) Encontrar um espaço plano que tenha 8,6 metros livres, sem irregularidades no solo ou qualquer outra coisa que dificulte o caminhar normal do avaliado;
- b) Com a fita adesiva colorida faça 4 marcas no chão, da seguinte maneira:



Posicionamento do avaliado e orientações para a realização do teste:

- c) O calçado usado no teste deve ser aquele que é usado a maior parte do tempo (sapato, tênis, sandália ou chinelo) e se o avaliado usa dispositivo para auxiliar a marcha (bengala ou andador), o teste deverá ser feito com esse dispositivo;
- d) O avaliado é colocado em posição ortostática, com os pés juntos e olhando para frente, atrás da linha que sinaliza o início do trajeto e orientado a percorrê-lo em passo usual ou “caminhar com a velocidade que normalmente anda no

dia-a-dia”, sem correr e sem sair da trajetória, após o comando de “atenção, já!”.

e) O cronômetro deverá ser acionado quando o primeiro pé do avaliado tocar o chão imediatamente após a 2ª marca e travado imediatamente quando o último pé ultrapassasse a linha de chegada demarcada no chão (3ª marca), ou seja, só deve ser registrado o tempo gasto para percorrer o espaço entre a 2ª e a 3ª marca (4,6 metros);

f) Serão realizadas três tentativas com intervalos de um minuto entre cada teste e calculada a média dos três resultados. O avaliado deverá aguardar a realização de cada teste subsequente, mantendo-se na posição de pé.

2) Registro dos resultados:

1ª medida de velocidade da marcha: _____ . _____ centésimos de segundo

2ª medida de velocidade da marcha: _____ . _____ centésimos de segundo

3ª medida de velocidade da marcha: _____ . _____ centésimos de segundo

MÉDIA: _____ . _____ centésimos de segundos.

ANEXO 7

Questionário adaptado utilizado para medidas de Atividade Física, a partir da versão brasileira do *Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire*.

FIBRA Unicamp. Idosos, 2008-2009

Bloco 1 - Itens referentes à prática de exercícios físicos e esportes ativos

Agora eu vou lhe dizer os nomes de várias atividades físicas que as pessoas realizam por prazer, para se exercitarem, para se divertirem, porque fazem bem para a saúde ou porque precisam.

→Em primeiro lugar eu vou perguntar sobre caminhadas, ciclismo, dança, exercícios físicos, atividades feitas na água e esportes. Gostaria de saber quais dessas atividades o/a senhor/a vem praticando nos últimos 12 meses.

Perguntar para homens e mulheres:	Resposta	Quantos meses no ano?	Quantos dias na semana?	Quantos minutos por dia?
3. Faz caminhadas sem esforço, de maneira confortável, em parques, jardins, praças e ruas, na praia ou a beira-rio, para passear ou para se exercitar porque é bom para a saúde?	1. Sim 2. Não 99. NR			
4. Sobe escadas porque quer, mesmo podendo tomar o elevador (pelo menos um lance ou andar)?	1. Sim 2. Não 99. NR			
5. Pratica ciclismo por prazer ou vai trabalhar de bicicleta?	1. Sim 2. Não 99. NR			
6. Faz dança de salão?	1. Sim 2. Não 99. NR			
7. Faz ginástica, alongamento, yoga, tai-chi-chuan ou outra atividade desse tipo, dentro da sua casa?	1. Sim 2. Não 99. NR			
8. Faz ginástica, alongamento, yoga, tai-chi-chuan ou outra atividade desse tipo, numa academia, num clube, centro de convivência ou SESC?	1. Sim 2. Não 99. NR			
9. Faz hidroginástica na academia, num clube, centro de convivência ou SESC?	1. Sim 2. Não 99. NR			
10. Pratica corrida leve ou caminhada mais vigorosa?	1. Sim 2. Não 99. NR			
11. Pratica corrida vigorosa e contínua por períodos mais longos, pelo menos 10	1. Sim 2. Não			

minutos de cada vez?	99. NR			
12. Faz musculação? (não importa o tipo).	1. Sim 2. Não 99. NR			
13. Pratica natação em piscinas grandes, dessas localizadas em clubes ou academias?	1. Sim 2. Não 99. NR			
14. Pratica natação em praia ou lago, indo até o fundo, até um lugar onde não dá pé?	1. Sim 2. Não 99. NR			
15. Joga voleibol?	1. Sim 2. Não 99. NR			
16. Joga tênis de mesa?	1. Sim 2. Não 99. NR			

Perguntar apenas para os homens:

17. Joga futebol?	1. Sim 2. Não 99. NR			
18. Atua como juiz de jogo de futebol?	1. Sim 2. Não 99. NR			

Perguntar para homens e mulheres:

19. Pratica algum outro tipo de exercício físico ou esporte que eu não mencionei? _____ (anotar)	1. Sim 2. Não 99. NR			
20. Além desse, o senhor (a) pratica mais algum? _____ (anotar)	1. Sim 2. Não 99. NR			

Voltar para o item 3, perguntando sobre a frequência e a duração das atividades as quais o (a) idoso (a) respondeu sim.

Bloco 2- Itens referentes a tarefas domésticas

Agora eu vou lhe perguntar sobre atividades domesticas que o senhor vem praticando nos últimos 12 meses. O (a) senhor(a) vai respondendo somente sim ou não.

Perguntar para homens e mulheres:	Resposta	Quantos meses no ano?	Quantos dias na semana?	Quantos minutos por dia?
21. Realiza trabalhos domésticos leves? (tais como tirar o pó, lavar a louça, varrer, passar aspirador, consertar roupas)?	1. Sim 2. Não 99. NR			
22. Realiza trabalhos domésticos pesados?	1. Sim			

(tais como lavar e esfregar pisos e janelas, fazer faxina pesada, carregar sacos de lixo)?	2. Não 99. NR			
23. Cozinha ou ajuda no preparo da comida?	1. Sim 2. Não 99. NR			
24. Corta grama com cortador elétrico?	1. Sim 2. Não 99. NR			
25. Corta grama com cortador manual?	1. Sim 2. Não 99. NR			
26. Tira o mato e mantém um jardim ou uma horta que já estavam formados?	1. Sim 2. Não 99. NR			
27. Capina, afofa a terra, aduba, cava, planta ou semeia para formar um jardim ou uma horta?	1. Sim 2. Não 99. NR			
28. Constrói ou conserta móveis ou outros utensílios domésticos, dentro de sua casa, usando martelo, serra e outras ferramentas?	1. Sim 2. Não 99. NR			
29. Pinta a casa por dentro, faz ou conserta encanamentos ou instalações elétricas dentro de casa, coloca azulejos ou telhas?	1. Sim 2. Não 99. NR			
30. Levanta ou conserta muros, cercas e paredes fora de casa?	1. Sim 2. Não 99. NR			
31. Pinta a casa por fora, lava janelas, mistura e coloca cimento, assenta tijolos, cava alicerces?	1. Sim 2. Não 99. NR			
32. Faz mais algum serviço, conserto, arrumação ou construção dentro de casa que não foi mencionado nas minhas perguntas? _____ (anotar)	1. Sim 2. Não 99. NR			
33. Além desse, o (a) senhor (a) faz mais algum? _____	1. Sim 2. Não 99. NR			

Anexo8

Definições dos critérios de fragilidade	
Critério	Definição
1 – Perda de peso	Perda não intencional de peso, $\geq 4,5$ kg no último ano ou 5% do peso corpóreo nos últimos seis meses (auto relatada)
2 – Fadiga	baixa resistência e energia: indicada por auto relato de exaustão, indicado por duas questões da escala CES-D.
3 – Força de preensão	Força de preensão (kg/m^2): perda de 20%
Homem	Força $\leq 27,00$ para $0 < \text{IMC} \leq 23$ Força $\leq 28,67$ para $23 < \text{IMC} < 28$ Força $\leq 29,50$ para $28 < \text{IMC} < 30$ Força $\leq 28,67$ para $\text{IMC} \geq 30$
Mulher	Força $\leq 16,33$ para $0 < \text{IMC} \leq 23$ Força $\leq 16,67$ para $23 < \text{IMC} \leq 28$ Força $\leq 17,33$ para $28 < \text{IMC} < 30$ Força $\leq 16,67$ para $\text{IMC} \geq 30$
4 – Lentidão	tempo de caminhada para 4,6m: perda de 20%
Homem	tempo de caminhada $\leq 5,49$ s para $0 < \text{altura} \leq 168$ cm tempo de caminhada $\leq 5,54$ s para altura > 168 cm
Mulher	tempo de caminhada $\leq 6,61$ s para $0 < \text{altura} \leq 155$ cm tempo de caminhada $\leq 5,92$ s para altura > 155 cm
5 – Baixa atividade	contagem de quilocalorias gastas por semana, calculada usando <i>the Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire</i> . O menor quintil da atividade física estava identificada por em cada gênero.

Adaptado de Fattori, A et al. Influence of blood pressure profile on frailty phenotype in community-dwelling elders in Brazil – FIBRA study.2012

ANEXO 9

Parecer do Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP
para projeto do Estudo FIBRA – Polo Unicamp. Idosos, 2008-2009

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/eticaindex.html

CEP, 10/07/07.

(Grupo III)

PARECER CEP: nº 208/2007 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)

C.A.A.E: 0 151.1.146.000 -07

IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: ESTUDO DA FRAGILIDADE EM IDOSOS BRASILEIROS - REDE FIBRA"

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Anita Liberalesso Neri

INSTITUIÇÃO: UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/04/2007 -

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 22/05/08 (O formulário encontra-se no anexo acima)

II - OBJETIVOS

Estudar a síndrome biológica de fragilidade entre idosos brasileiros a partir dos 65 anos que residam em zonas urbanas de regiões geográficas diferentes, levando em conta variáveis sócio-demográficas, antropométricas, de saúde e funcionalidade física, mentais e psicológicas.

III - SUMÁRIO

Estudo populacional multicêntrico de idosos, com amostra bem definida e identificação de diferentes regiões urbanas categorizadas pelo IDH.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O estudo está estruturado e justificado. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido está adequado, após resposta do parecer.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

© www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item I.11.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.


VI - DATA DA REUNIÃO

Homologado na V Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de maio de

2007. *Profa. Dra. Cacián Avia Bertuzzo*

PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP - - - -

ANEXO 10

 **JAGS is one of the top 100
biomedical journals
in the world**

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

SCHOLARONE
Manuscripts

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

You are logged in as André Fattori

Submission Confirmation


Thank you for submitting your manuscript to *Journal of the American Geriatrics Society*.

Manuscript ID: JAGS-0816-CI-Jul-13

Title: Understanding red blood cell parameters in the context of the frailty phenotype:
new interpretations from FIBRA Study.

Authors: Silva, Joao
Moraes, Zelia
Silva, Conceição
Mazon, Silvia
Guariento, Maria
Neri, Anita
Fattori, André

Date Submitted: 12-Jul-2013

 Print  Return to Dashboard

ScholarOne Manuscripts™ v4.12 (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](#)