

PERFIL DE CÉLULAS NK EM IDOSOS COM SÍNDROME DE FRAGILIDADE

PROFILE OF NK CELLS IN ELDERLY WITH FRAGILITY SYNDROME

Marina Torres Maia¹, Julia Pontual Pires¹, Rita de Cássia Chiaverini de Larrazábal¹, Kleber Jatahy², Marina Cadena da Matta², Eduardo Jorge Abrantes da Fonte², Gabriela Lucena de Almeida², Leuridan Cavalcante Torres²

1 Faculdade Pernambucana de Saúde. Rua Jean Émile Favre, 422 - Imbiribeira, Recife – PE. CEP: 51200-060.

2 Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Rua dos Coelhos, 300 - Boa Vista, Recife – PE. CEP: 50070-550.

Reconhecimento de apoio ao estudo: CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC).

Autor correspondente: Marina Torres Maia

Telefone: (81) 98791-0601

E-mail: marinatmaia797@gmail.com

Os autores negam quaisquer conflitos de interesse no desenvolvimento desta pesquisa.

RESUMO

Objetivo: o objetivo desse projeto foi avaliar o perfil de células NK e de suas subpopulações em idosos com síndrome da fragilidade (SF). **Métodos:** Foi um estudo de corte transversal, prospectivo e translacional. Compreendeu-se um total de 69 idosos, acima de 60 anos de idade, sem histórico de câncer, acompanhados no ambulatório de geriatria do IMIP no período de março de 2017 a fevereiro de 2018 e que preencham ao menos três dos cinco critérios de fragilidade propostos por Fried et. al/ e cols. Para comparação com os idosos frágeis, foram entrevistados 49 idosos com idade igual ou acima de 60 anos, que não preencheram os critérios de fragilidade, caracterizando os idosos não-frágeis (os que não preencherem nenhum critério). A análises dos níveis de células NK e suas subpopulações (NK CD4+, NK CD8+, NK imaturas, NK em diferenciação, NK citotóxica e NK reguladora) foi realizada por citometria de fluxo. Foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Foi considerado significativo de $p < 0.05$. A análise estatística foi realizada com o GraphPad Prism 7. **Resultados:** Os pacientes com SF possuem idade média de 75,5 anos, sendo 81,1% do sexo feminino e os 18,9% do sexo masculino. Como grupo controle, foram 49 idosos com idade média de 66 anos, sendo o sexo feminino majoritário com 65,3%, em comparação ao masculino, com 34,7%. Os pacientes com SF apresentaram níveis absolutos elevados de NK totais e NKCD4+ quando comparados aos sem síndrome da fragilidade ($p = 0.02$, $p = 0.03$, respectivamente). Não houve diferença significativa entre os grupos com e sem SF na análise de células NK CD8+. Nas análises das subpopulações de células NK, foi observado que os pacientes com SF apresentam níveis elevados de células NK citotóxica quando comparados aos sem síndrome da fragilidade ($p = 0.008$). Não houve diferença significativa entre os grupos com e sem SF na análise de células NK em diferenciação, NK imatura e NK reguladora. Foi

realizada uma análise nos pacientes com SF e idade ≤ 75 e > 75 anos, observou-se que não houve diferença significativa entre os grupos nas análises das subpopulações de células NK. **Conclusão:** Existe relação entre o número de células NK e idosos com síndrome da fragilidade. Torna-se importante a ampliação de estudos direcionados ao perfil imunológico da população idosa, a fim de prevenir comorbidades da população senil.

Palavras-chave: NK, idosos, fragilidade, imunossenescência, citotóxica.

ABSTRACT

Objectives: to analyze the profile of the NK cells and their subpopulations in elderly with fragility syndrome. **Methods:** It was a cross sectional, prospective and translational study. There were 69 elderly people over 60 years old, with no history of cancer, accompanied in the geriatric outpatient clinic of IMIP between March of 2017 and February of 2018 that filled at least three of the five criteria of fragility proposed by Fried et al. For comparison with the frail elderly, 49 elderly people with the same age or over 60 years old and that did not fill the criteria of fragility, characterizing non-fragile elderly (the ones who did not fill any of the criteria), were interviewed. The determination of the expression of the NK cells and their subpopulations (NK CD4+, NK CD8+, NK immatures, NK in differentiation, NK cytotoxic and NK regulatory) was made with flow cytometry. The Mann-Whitney's non-parametric test was used. It was considered significant of $p < 0.05$. Statistical analysis was performed with GraphPad Prism 7. **Results:** The average age of the patients with fragility syndrome is 75,5 years old, of which 81,1% are female and 18,9% are male. As the group control, there were 49 elderly with the average age of 66 years old, of which 65,3% are female and 34,7% are male. The patients with fragility syndrome have shown high absolute numbers of total NK and NKCD4+ when compared with the ones without the fragility syndrome ($p = 0.02$, $p = 0.03$ and $p = 0.03$, respectively). There was no significant difference between the groups with and without the fragility syndrome in the analysis of the NK CD8+. In the analysis of the subpopulations of the NK cells, it has been observed that the patients with the fragility syndrome have higher levels of NK cytotoxic when compared to the ones without the fragility syndrome ($p = 0.008$). There was no significant difference between the groups with and without the fragility syndrome in the analysis of the NK cells in differentiation, NK

immature and NK regulatory. An analysis has been performed on the patients with fragility syndrome with the ages of ≤ 75 and > 75 years old, and it was observed that there was no significant difference between the groups in the analysis of the subpopulations of the NK cells. **Conclusion:** There is an relation between the numbers of the NK cells and the elderly with the fragility syndrome. It is important to expand the studies targeted to the immunological profile of the elderly population, in order to prevent comorbidities of the senile population.

Keywords: NK, elderly, subpopulation, cytotoxic, fragility syndrome.

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população é notório em grande parte do mundo, onde se estima que o número de idosos em 2025 será de aproximadamente 840 milhões, representando cerca 70% de pessoas na terceira idade¹. Esse aumento demográfico é um reflexo de uma mudança nos padrões patológicos, já que atualmente há um maior controle de doenças infectocontagiosas e uma maior prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) graças a avanços da medicina.

Diante do novo padrão demográfico, torna-se necessária uma maior atenção à saúde básica a fim de melhorar a qualidade de vida da terceira idade², visto que no decorrer do processo de envelhecimento, o organismo passa por alterações sistêmicas nos órgãos e tecidos, com diminuição da sua atividade, redução da flexibilidade, perda de células nervosas, espessamento dos vasos sanguíneos e diminuição do tônus muscular, levando-o a apresentar algumas síndromes que ocorre no idoso, entre elas a de fragilidade³.

A síndrome de fragilidade é caracterizada por ser multidimensional, aumentando a vulnerabilidade no idoso com diminuição das reservas fisiológicas e um aumento do declínio funcional associado com múltiplas mudanças físicas⁴. Para que um idoso seja considerado frágil, segundo Fried, ele deve portar pelo menos um dos seguintes critérios: velocidade de marcha reduzida, perda de peso, fadiga, diminuição da força de preensão e sedentarismo⁵.

Existe um tripé que compõe as mudanças fisiológicas mais importantes relacionadas à idade que são subjacentes à síndrome da fragilidade, sendo constituído por desregulação do sistema neuroendócrino (eixo hipotálamo), alterações

neuromusculares (sarcopenia, osteopenia e diminuição na fibra muscular) e, principalmente, disfunção do sistema imunológico (inflamação e imunidade)⁶.

As células Natural Killer (NK) fazem parte do sistema imune inato e correspondem cerca de 10% a 20% dos linfócitos circulantes. Elas são responsáveis principalmente pela destruição de células infectadas por vírus e bactérias, além de possuírem papel na resolução do processo inflamatório e na eliminação de células senescentes²⁰. As células NK diferem funcionalmente dos integrantes da imunidade adaptativa por agirem mais rápido e em poucas horas⁸. O fenótipo das células NK é definido pela presença dos receptores CD16, CD56 e ausência do receptor CD3. Essas células são distribuídas em 4 diferentes subpopulações: CD56⁺CD16⁻ (célula NK imatura), CD56^{bright}CD16⁺ (Célula NK em diferenciação), CD56^{dim}CD16⁺ (Célula NK citotóxica) e CD56⁻CD16⁺ (Célula NK reguladora)^{9,14}. Os receptores CD4 e CD8 também podem ser encontrados nas células NK, também presentes nos linfócitos T, conferindo a essas células uma potencialização das características citotóxicas, por meio de aumento na produção de IFN γ e TNF α ^{10,11}.

A ativação das células NK depende do balanço dos estímulos de ativação e inibição dos receptores presentes na membrana celular¹². A diminuição desses receptores de ativação leva a alterações funcionais das células NK, favorecendo a imunossenescência. Diante da faixa etária do grupo em questão e da prevalência de condições crônicas, buscou-se investigar a associação de alterações no sistema imune inato com a idade e fragilidade. Portanto, o objetivo desse projeto foi avaliar o perfil de células NK e de suas subpopulações nos pacientes idosos com síndrome da fragilidade.

2 MÉTODOS

O estudo em questão foi um corte transversal, prospectivo e translacional. Compreendeu-se um total de 69 idosos, acima de 60 anos de idade, sem histórico de câncer, acompanhados no ambulatório de geriatria do IMIP no período de março de 2017 a fevereiro de 2018 e que preencham ao menos três dos cinco critérios de fragilidade propostos por Fried et. al/ e cols¹⁹. Para comparação com os idosos frágeis, foram entrevistados idosos com idade igual ou acima de 60 anos, que não preenchem os critérios de fragilidade, caracterizando os idosos não-frágeis (os que não preencherem nenhum critério). Foram excluídos os pacientes com doenças infecciosas agudas e crônicas, doenças autoimunes, história familiar (parentes de primeiro grau) ou pessoal de câncer, idosos com síndrome demencial e síndrome de imobilidade, aqueles em uso de imunossupressores e aqueles com uso recente de hemoderivados e hemocomponentes (menos de um mês). A descrição das características biológicas se encontra na tabela 1.

2.1 Critérios utilizados para definição de síndrome de fragilidade

Foram aplicados questionários para classificação dos idosos como portadores de síndrome de fragilidade e considerados portadores de síndrome de fragilidade os idosos que tiverem ao menos três dos sinais clínicos relacionados abaixo.

2.1.1 Perda de peso: Avaliada pela Mini Avaliação Nutricional (MAN), ferramenta de avaliação nutricional que pode identificar pacientes idosos que estão em risco de desnutrição.

2.1.2 Exaustão: Avaliada pelo Escala de Depressão Geriátrica (GDS-15), composta por 15 perguntas para detecção de sintomas depressivos no idoso, dentre elas a correspondente a falta de energia ou fadiga.

2.1.3 Diminuição de força muscular: Na avaliação da força muscular foi utilizado um dinamômetro de mão, com os seguintes pontos de corte: na mão dominante, uma força menor de 13 Kg para mulheres e 21 Kg para homens; na mão não-dominante, um valor menor do que 10 Kg para mulheres e 18 Kg para homens definiria diminuição da força muscular.

2.1.4 Baixo nível de atividade física: Avaliada pelo Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ reduzido), que avalia a quantidade de tempo gasto em atividade física na última semana, classificando os pacientes em ativos ou sedentários.

ANEXO IV.

2.1.5 Diminuição da velocidade de marcha: Estimada pelo *Time Up and Go*, teste de equilíbrio envolvendo manobras funcionais como levantar-se da cadeira, caminhar três metros, dar uma volta de 180 graus e sentar-se, constituindo-se excelente preditor de quedas a depender do tempo gasto para sua realização (acima de 20 segundos constituindo alto risco de quedas).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP sob N° CAAE 80768317.2.0000.5201. Todos os participantes ou responsáveis legais foram esclarecidos acerca dos objetivos, dos métodos e da importância do estudo, e a coleta de dados e sangue periférico de cada paciente só foi realizada após a obtenção por escrito do TCLE.

2.2 Imunofenotipagem

Um volume de 4 mL de sangue foi colhido em tubo com anticoagulante, ácido etilenodiamino tetra-acético - EDTA (BD Vacutainer®) para realização imunofenotipagem e hemograma. A imunofenotipagem das células NK foi realizada por citometria de fluxo em sangue periférico. Alíquota de 100 µL de sangue periférico

foi adicionada em tubo de poliestireno de citometria e 2 mL de tampão de lise de hemácias (FACS® *Lysing Buffer*, Becton Dickinson, Mountain View, CA) e incubado por 20 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, foram realizadas 2 lavagens consecutivas, adicionando 2 mL de *phosphate buffered saline* (PBS) 1x concentrado (pH 7,4) e centrifugando a 400 x g por 5 min a 22°C. Após a segunda lavagem, foi descartado o sobrenadante e as células foram marcadas com 5µL de anticorpo monoclonal (mAB) conjugados aos fluoróforos *fluorescein isothiocyanate* (FITC), *phycoerythrin* (PE), *peridinin-chlorophyll* (PerCP), *phycoerythrin-cyanin 5* (PE-Cy5) e *phycoerythrin-cyanin 7* (PE-Cy7), conforme descrito na tabela 1. Após a incubação, foi realizada uma última etapa de lavagem e aquisição no citômetro de fluxo FACSVerse (BD Biosciences, CA), no qual foram adquiridos 20.000 eventos celulares na região de linfócitos definida utilizando a combinação tamanho (*Forward Scatter* - FSC) e granulosidade (*Side Scatter* - SSC).

Os dados obtidos analisados com o programa BD FACSuite™ (BD Biosciences, CA) e os resultados percentuais e absolutos foram comparados entre os pacientes e controles saudáveis. Na tabela 2 mostra a descrição dos anticorpos monoclonais utilizados para fenotipagem de células NK e subpopulações.

2.2 Análises estatísticas

Toda a análise estatística foi realizada através do GraphPadPrism v.7. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a anormalidade das amostras. Foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney para comparar variáveis numéricas com distribuição não normal entre os grupos. Foi considerado significativo de $p < 0.05$.

3 RESULTADOS

Para a análise das subpopulações de células NK, foram considerados 69 idosos com diagnóstico de Síndrome de Fragilidade (SF). Esses pacientes possuem idade média de 75,5 anos, sendo 81,1% do sexo feminino e os 18,9% do sexo masculino. Como grupo controle, foram 49 idosos com idade média de 66 anos, sendo o sexo feminino majoritário com 65,3%, em comparação ao masculino, com 34,7%. Detalhes na tabela 2.

Os pacientes com SF apresentaram níveis absolutos elevados de NK totais e NKCD4+ quando comparados aos sem síndrome da fragilidade ($p=0.02$, $p=0.03$, respectivamente). Não houve diferença significativa entre os grupos com e sem SF na análise de células NK CD8+, como mostra a figura 1.

Na análises das subpopulações de células NK, foi observado que os pacientes com SF apresentam níveis elevados de células NK citotóxica quando comparados aos sem síndrome da fragilidade ($p= 0.008$). Não houve diferença significativa entre os grupos com e sem SF na análise de células NK em diferenciação, NK imatura e NK reguladora (Figura 2).

Foi realizada uma análise nos pacientes com SF e idade ≤ 75 e > 75 anos, observou-se que não houve diferença significativa entre os grupos nas análises das subpopulações de células NK (Figura 3 e 4).

4 DISCUSSÃO

A imunossenescência, é caracterizada por alterações quantitativas e/ou qualitativas dos componentes celulares e moleculares, os quais levam a um declínio na imunidade inata e adaptativa⁷, explicando a maior frequência de comorbidades na população senil. O estudo teve como objetivo a análise das subpopulações das células Natural Killers em idosos com síndrome da fragilidade, a fim de encontrar relação entre a dependência funcional dos idosos e alterações quantitativas de células NK e subpopulações.

Os resultados mostraram que nos idosos frágeis, os valores absolutos de NK total e NK CD4+ foram elevados, assim como de NK citotóxicas quando comparados ao grupo controle (sem SF). Esse resultado pode ser entendido como uma resposta compensatória à diminuição da capacidade proliferativa dos linfócitos com o passar dos anos, especialmente dos linfócitos T, devido a consequente involução do timo¹³. Alguns autores demonstraram que atividade funcional de células NK encontra-se diminuída no idoso e, especialmente, em idosos com certo grau de dependência e com pouca aptidão física, características presentes nos idosos portadores da síndrome da fragilidade¹⁴. Isso pode ser explicado por um desequilíbrio entre os receptores de ativação e inibição de células NK²⁰.

As células NK tem seu funcionamento regulado pela expressão de receptores de ativação e inibição que, durante a imunossenescência, apresentam-se em queda, principalmente os receptores de ativação NKCC (NKp46, NKp30, NKp44), desencadeando uma diminuição na atividade funcional dessas células, sendo explicado pela à presença de receptores NKp46 associados a grânulos de perforina, os quais regulam a liberação da proteína nas sinapses imunológicas, diminuindo, assim na ação

citotóxica das células NK¹⁸. Porém, com relação aos receptores de inibição KIR, foi evidenciado que a expressão está aumentada ou inalterada com a idade²⁰.

O estilo de vida da população e as comorbidades associadas geram consequências na saúde ao se atingir a terceira idade. Além da maior incidência de doenças crônicas, os idosos possuem alterações do sistema imune importantes para outras patologias associadas à idade. Visando uma melhor qualidade de vida para a população senil, torna-se pertinente a análise de populações celulares do sistema imune nos idosos e os fatores que levam a síndrome da fragilidade, incluindo a análise de fatores imunológicos relacionados, como a expressão das subpopulação de NK em idosos funcionalmente dependentes. Dessa forma, a análise das células NK em idosos com síndrome da fragilidade é importante para ampliar o conhecimento sobre a influência da imunidade na qualidade de vida nos idosos, assim como na tentativa de encontrar possíveis biomarcadores preditivos de incapacidade funcional nos idosos

Tomando como base os resultados obtidos de aumento quantitativo de células NK total e NK citotóxica nos idosos com síndrome da fragilidade, mostra que é necessário a avaliação funcional dessas células nos pacientes, pois o aumento quantitativo das mesmas pode estar relacionados a um mecanismo de compensação devido a defeitos na produção de granzima e perforina durante a resposta imune no idosos. Sugere-se que alterações funcionais de células NK estão diretamente associadas a síndrome de fragilidade, podendo ser a causa ou consequência da incapacidade funcional do idoso ou síndrome da fragilidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde – Opas – OMS. Envelhecimento ativo: uma política de saúde. 2005. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/envelhecimento_ativo.pdf>.
2. Miranda, Duarte et al. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras: Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, vol. 19, núm. 3, julio-septiembre, 2016, pp. 507-519. 2016.
3. Fhon, Silva et al. Queda e sua associação à síndrome da fragilidade no idoso: revisão sistemática com metanálise. 2016.
4. Fhon, Silva et al. Síndrome de fragilidade relacionada à incapacidade funcional no idoso. 2011
5. Santos, Patrícia et al. Perfil de fragilidade e fatores associados em idosos cadastrados em uma Unidade de Saúde da Família: Departamento de Saúde, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia.. 2015.
6. Mota, Jaqueline. Características sociodemográficas, fragilidade e sarcopenia em idosos longevos: Universidade Católica de Brasília. 2017.
7. Johnstone J, Parsons R, Botelho F, Millar J et al. T-Cell Phenotypes Predictive of Frailty and Mortality in Elderly Nursing Home Residents. J Am Geriatr Soc. 2016; DOI: 10.1111/jgs.14507
8. Jobim, Mariana; JOBIM, Luiz F. J. Células natural killer e vigilância imunológica: J. Pediatr. (Rio J.) vol.84 no.4 suppl.0 Porto Alegre Aug. 2008.
9. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. Nat. Immunol. 2008; 9: 503–10.
10. Bernstein HB, Plasterer MC, Schiff SE, Kitchen CM, Kitchen S, Zack JA. CD4 expression on activated NK cells: ligation of CD4 induces cytokine expression and cell migration. J Immunol. 2006; 177:3669-76
11. Gibbins D, Befus AD. CD4 and CD8: an inside-out co-receptor model for innate immune cells. J Leukoc Biol. 2009;86:251-9.

12. Smyth MJ, Swann J, Cretney E, Zerafa N, Yokoyama WM, Hayakawa Y. NKG2D function protects the host from tumor initiation. *JExp Med*. 2005;202:583-8.
13. Tonet, Cecília Audrey; Nóbrega, Otávio de Toledo. Imunossenescência: a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas: *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, vol. 11, núm. 2, 2008, pp. 259-273.
14. Solana, Rafael; Tarazona, Raquel; Pawelec, Graham. Aging and innate immunity: *Immunity* 24, 491–494, May 2006 ©2006 Elsevier Inc. DOI 10.1016/j.immuni.2006.05.003.
15. LUTZ, C.T.; QUINN, L.S. Sarcopenia, obesity, and natural killer cell immune senescence in aging: altered cytokine levels as a common mechanism. *Aging*. v. 4, n. 8, p. 535-546, 2012.
16. Ershler, William; Keller, Evan. Age-Associated Increased Interleukin-6 Gene Expression, Late-Life Diseases, and Frailty: *Annual Review of Medicine* Vol. 51:245-270 (Volume publication date February 2000) <https://doi.org/10.1146/annurev.med.51.1.245>.
17. Cifaldi, Loredana et al. Inhibition of Natural Killer Cell Cytotoxicity by Interleukin-6: Implications for the Pathogenesis of Macrophage Activation Syndrome. 2015.
18. Hazeldine Jon; Lord, Janet M. The impact of ageing on natural killer cell function and potential consequences for health in older adults: *Ageing Research Reviews* Volume 12, Issue 4, September 2013, Pages 1069-1078.
19. Fried, LP et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype.: *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56.
20. Hazeldina, Jon; M. Lord, Janet. The impact of ageing on natural killer cell function and potential consequences for health in older adults. MRC-ARUK Centre for Musculoskeletal Ageing Research, School of Immunity and Infection, University of Birmingham, Birmingham B15 2TT, UK. 2013.

Tabela 1: Descrição das características biológicas dos pacientes e controles

Variáveis	Com SF N= 69	Sem SF N= 49
IDADE		
Média (DP)	75,5 (\pm 8,84)	66,0 (\pm 6,10)
SEXO		
Feminino	56 (81,1%)	32 (65,3%)
Masculino	13 (18,9%)	17 (34,7%)

DP: Desvio Padrão

Tabela 2: Descrição dos anticorpos monoclonais utilizados na citometria de fluxo

Populações celulares	Fenótipo celular	Anticorpos monoclonais conjugados a fluoróforos
Células NK		
CélulasNK imaturas	CD3-/CD56+/CD16-	CD56 FITC
Células NK citotóxicas	CD3-/CD56+/CD16+	CD16 PE
Células NK reguladoras	CD3-/CD56-/CD16+	CD3 PE-Cy7

FIGURAS

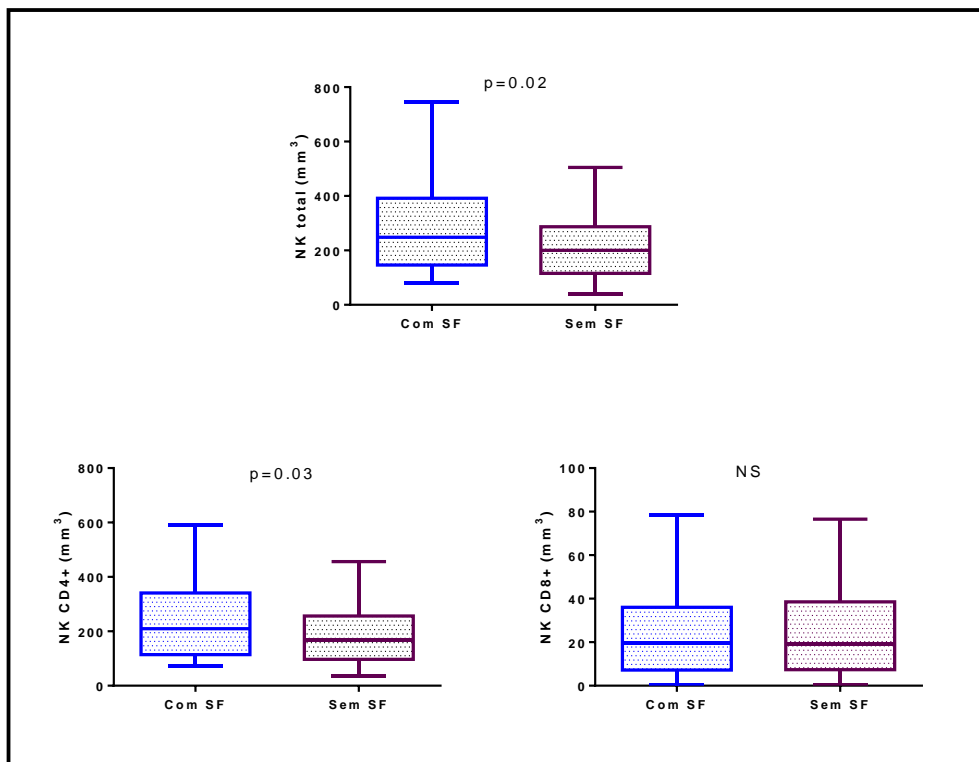


Figura 1: Valores absolutos (mm³) células NK totais, NKCD4+ e NKCD8+ dos pacientes com síndrome de fragilidade (Com SF) e sem síndrome de fragilidade (Sem SF). Os gráficos foram representados em mediana e interquartil 25-75. Teste de MannWhitney. Foi considerado significativo $p < 0.05$. NS: não significante.

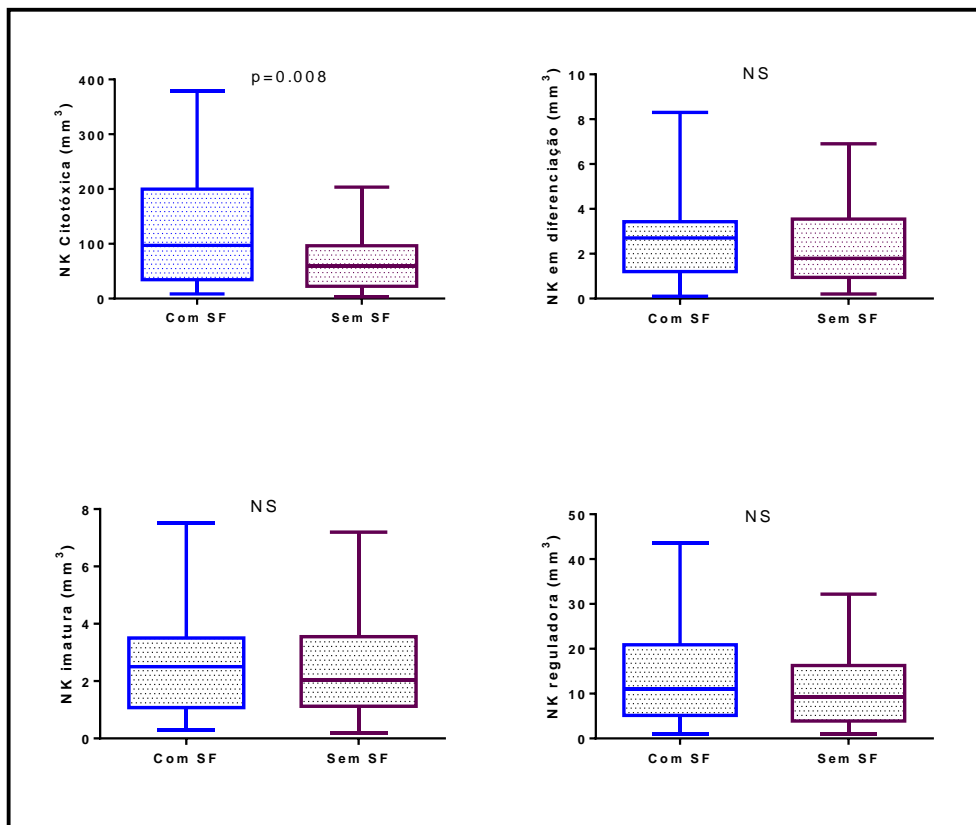


Figura 2: Valores absolutos (mm³) das subpopulações de células NK citotóxicas, NK imaturas, NK reguladoras e NK em diferenciação dos pacientes com síndrome de fragilidade (Com SF) e sem síndrome de fragilidade (Sem SF). Os gráficos foram representados em mediana e interquartil 25-75. Teste de Mann-Whitney. Foi considerado significativo $p < 0.05$. NS: não significativo.

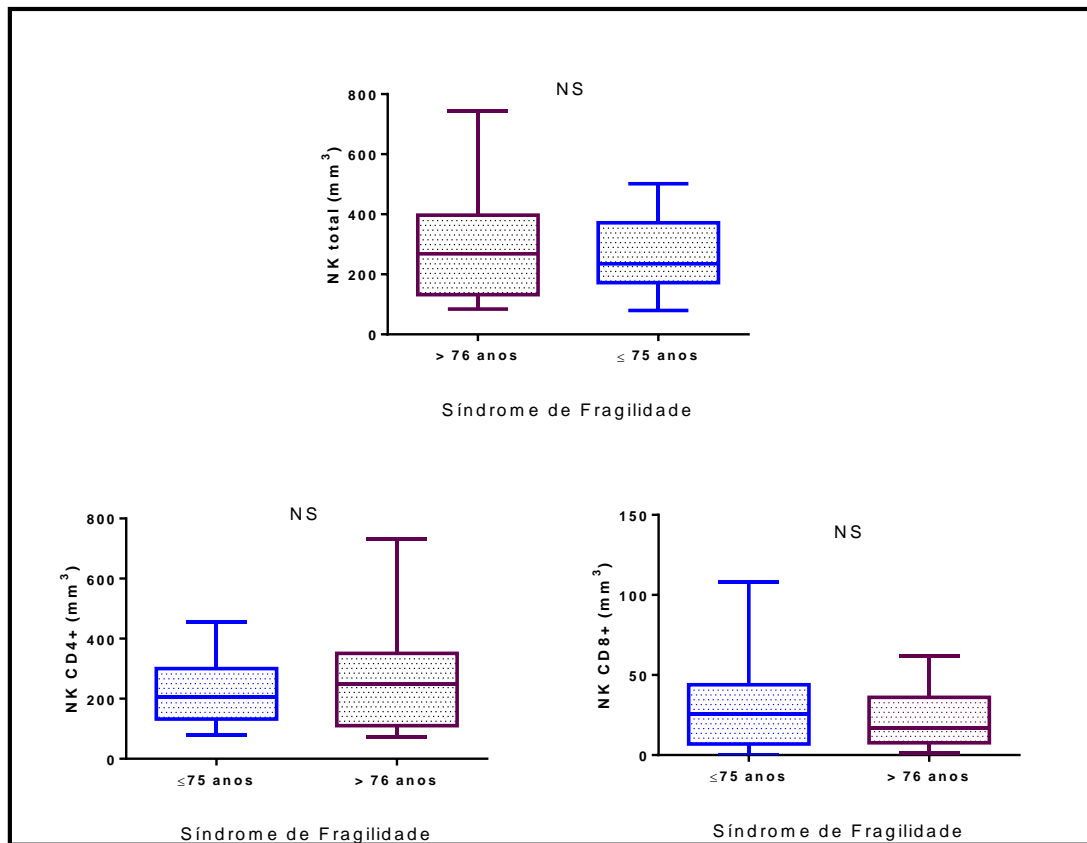


Figura 3: Valores absolutos (mm^3) células NK totais, NKCD4+ e NKCD8+ dos pacientes com síndrome de fragilidade com idade ≤ 75 e > 75 anos. Os gráficos foram representados em mediana e interquartil 25-75. Teste de Mann–Whitney. Foi considerado significativo $p < 0.05$. NS: não significativo.

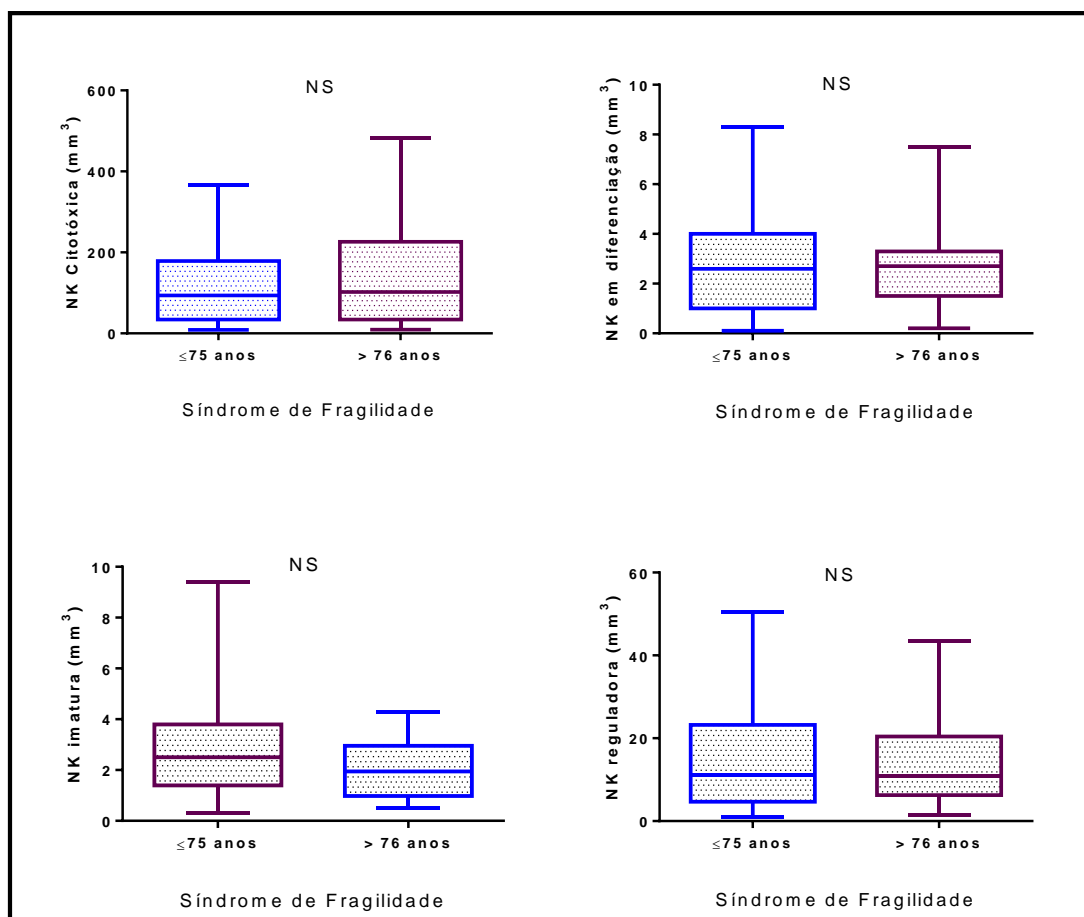


Figura 3: Valores absolutos (mm³) das subpopulações de células NK citotóxicas, NK imaturas, NK reguladoras e NK em diferenciação dos pacientes com síndrome de fragilidade com idade ≤ 75 > 75 anos. Os gráficos foram representados em mediana e interquartil 25-75. Teste de Mann–Whitney. Foi considerado significativo $p < 0.05$. NS: não significante