RICHARD MURDOCH MONTGOMERY

Fragilidade e Doença de Parkinson

SÃO PAULO

2018

RICHARD MURDOCH MONTGOMERY

Fragilidade e Doença de Parkinson

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Ivan Aprahamian

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original
está disponível na Biblioteca da FMUSP)

SÃO PAULO
2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Montgomery, Richard Murdoch
Fragilidade e doença de Parkinson / Richard
Murdoch Montgomery. -- São Paulo, 2018.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.
Orientador: Ivan Aprahamian.

Descritores: 1.Fragilidade 2.Doença de Parkinson
3.Testes de estado mental e demência 4.Critérios de
fragilidade de Fried 5.Teste de mini mental
6.Cognição

USP/FM/DBD-276/18

Responsável: Eidi Raquel Franco Abdalla - CRB-8/4901

DEDICATÓRIA

*Dedico esta tese ao Dr. José Toufic Thomé,
médico, mentor, colega e amigo.*

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Ivan Aprahamian, orientador, colega e amigo.

Aos pacientes que participaram deste estudo, e aos que não participaram também...

À minha esposa Juliana Figueiredo Vidigal Pontes Montgomery e meus filhos Maria Antonia, Olivia e Malcolm.

À Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Muitas vezes não compreendi suas valiosas lições, em outras ignorei com raiva. Todas, através de seus sinistros e centenários tijolos, e frios corredores góticos, carregaram-me na dolorosa transformação do menino ao médico.

Agradeço ao meu pai por ter me proporcionado esta experiência ao mesmo tempo aterradora e maravilhosa.

Ao meu inesquecível avô, companheiro, primeiro amigo e ex-combatente da Segunda Guerra Mundial pelas Forças Aliadas, Murdoch Malcolm Angus Blair Montgomery (*in memoriam*). Sem o sacrifício de pessoas valentes como você, talvez nosso mundo fosse muito diferente. Você está comigo em todos os meus passos pois penso em você todos os dias.

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Síndrome de Fragilidade - Definição e Epidemiologia	1
1.2	Fisiopatologia da Síndrome da Fragilidade	6
1.3	Mensuração da SF e Descrição da Análise de Fried	11
1.4	Diagnóstico, Prognóstico e Manejo da Síndrome de Fragilidade	15
1.5	Definições e Epidemiologia da Doença de Parkinson.....	19
1.6	Fisiopatologia da Doença de Parkinson	20
1.7	Tratamento da Doença de Parkinson	24
1.8	Classificação Funcional da Doença de Parkinson – A Escala UPDRS.....	30
1.9	A Doença de Parkinson e a Síndrome de Fragilidade	32
2	OBJETIVOS.....	38
2.1	Objetivo Geral	38
2.2	Objetivos Específicos	38
3	MÉTODOS.....	39
3.1	Desenho do estudo: observacional, prospectivo e longitudinal.	39
3.2	Escala UPDRS.....	40
3.2.1	Parte I - Experiências Não Motoras da Vida Diária	40
3.2.2	Parte II: Experiências Motoras da Vida Diária.....	44
3.2.3	Parte III: Exame Motor	46
3.2.4	Parte IV: Complicações Motoras	53

3.2.5 A) Parte IV Discinesias (Exclusivamente OFF ou Distonia)	53
3.2.6 Critérios Fenotípicos de Fried.....	56
3.2.7 Mini Exame do Estado Mental	60
3.2.8 Procedimentos do Projeto	60
4 RESULTADOS	64
5 DISCUSSÃO.....	73
6 CONCLUSÕES.....	88
7 ANEXOS.....	90
8 REFERÊNCIAS	102

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Modelo da Fisiopatologia da Síndrome de Fragilidade (SF). IL-6: interleucina-6, PCR: proteína C reativa, vo2: taxa de captação de O2	10
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores de referência para força de preensão segundo o índice de massa corporal de homens e mulheres	58
Tabela 2. Tempo de caminhada segundo a altura de homens e mulheres (velocidade de caminhada)	59
Tabela 3. Características Clínicas da Amostra.....	64
Tabela 4. Características Clínicas Segundo os Critérios de Fragilidade.....	65
Tabela 5. Associação Entre Variáveis Independentes e Fragilidade em 6 meses	67
Tabela 6. Associação Entre Variáveis Descritivas e Partes do UPDRS e a Fragilidade em 6 meses	68
Tabela 7. Associação entre variáveis independentes e pontuação total do Minimental em 6 meses	69
Tabela 8. Comparação das médias do teste UPDRS inicial e após 6 meses (UPDRS Final) de acompanhamento	70
Tabela 9. Comparação da classificação do status de fragilidade inicial (Fragilidade Inicial) e após 6 meses (Fragilidade Final)	70
Tabela 10. Correlação entre variáveis independentes PREENSÃO INICIAL, TEMPO DE CAMINHADA INICIAL, ATIVIDADE FÍSICA INICIAL, MINIMENTAL INICIAL, FRAGILIDADE INICIAL e UPDRS INICIAL com as variáveis dependentes pontuação final da escala UPDRS (UPDRS FINAL) e a fragilidade em 6 meses (FRAGILIDADE FINAL).....	71
Tabela 11. Correlação entre variáveis independentes mais significativas com a pontuação final UPDRS (UPDRS Final) e a fragilidade em 6 meses (Fragilidade Final).....	72

RESUMO

Montgomery RM. Fragilidade e Doença de Parkinson [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

A Síndrome de Fragilidade (SF) e a Doença de Parkinson (DP) podem ser expressões comuns do envelhecimento. Há abundância de evidências relatando a importância da fragilidade como causa significativa de morbidade e mortalidade entre os idosos. Especificamente em países subdesenvolvidos, como o Brasil, onde a SF tem, possivelmente, maior prevalência, o conceito de fragilidade pode ser uma ferramenta importante para a identificação rápida e eficiente de pacientes com risco aumentado de desenvolver doenças graves e irreversíveis, ou mesmo morte. Não há estudos observacionais que detalhem a relação da SF e a DP. Para mensurar a SF, estudamos 90 pacientes com DP e usamos os critérios de Fried desenvolvidos em 2001, abrangentes, sensíveis e de fácil aplicação, levando em consideração cinco fatores: velocidade de marcha, atividade física, exaustão física, força de apreensão da mão dominante e perda de peso não intencional. Mensuramos a severidade e evolução da DP através da escala *Unified Parkinsons Disease Rating Scale* (UPDRS), amplamente usada na literatura. Acrescentamos a estas escalas o teste Mini Exame do Estado Mental (MEEM) para melhor acompanhar a cognição. Mensuramos, então, estas três escalas, no início do estudo, após 3 meses e, finalmente, ao final do estudo, após 6 meses, entre 2 de janeiro de 2016 e 10 de julho de 2016 (183 dias). Valorizamos a comparação entre o momento inicial e final do estudo. Nesta tese procuramos observar pacientes com DP e a prevalência da SF e estudar características desta coorte que possam ter influência no aparecimento e evolução do fenótipo da SF. Procuramos avaliar correlações possíveis entre estas características, que possam ajudar a entender a SF e seus determinantes. Nesta coorte, obtivemos correlação positiva entre a idade destes pacientes e o aumento da prevalência de pacientes frágeis e pré-frágeis. O mesmo pôde ser observado em relação à escolaridade, ou seja, pacientes com menos anos de escolaridade apresentaram fenótipo pré-frágil ou frágil em maior proporção. Observamos correlação positiva e significativa entre a escala UPDRS aferida no momento inicial e o fenótipo de fragilidade ao final do estudo. Com o objetivo de aprofundar esta relação encontramos, especificamente, dentre as 4 partes da escala UPDRS, correlação específica e significativa entre a primeira parte (aspectos não motores da DP) e a evolução para fragilidade após 6 meses. Encontramos associação também entre o MEEM aferido no momento inicial e a progressão para SF ao final do estudo, achado que ajuda a corroborar a relação entre a primeira parte da escala UPDRS e a SF. Além disto, encontramos associação entre o tempo de caminhada no momento inicial do estudo e a evolução para SF e pior avaliação na escala UPDRS após 6 meses. Em associação a este achado, a presença de atividade física na rotina destes pacientes mostrou ter um efeito protetor em relação à SF. Foi significativo notar que as escalas UPDRS no primeiro momento e após 6 meses não mostraram alterações estatisticamente significativas em suas médias, de 71,20 e 70,91, respectivamente. Concluímos, assim, que devem haver fatores intrínsecos à DP com repercussão importante na evolução destes pacientes para SF. Pensamos que estes fatores estão reunidos dentro da parte I da escala UPDRS e do MEEM com estreita relação ao hábito de exercitar-se. Os fatores cognitivos, principalmente, de difícil mensuração e

com ampla repercussão na vida destes pacientes, devem ser melhor estudados e valorizados em trabalhos prospectivos futuros sobre a DP e a SF.

Palavras-chave: Fragilidade, Parkinson, UPDRS, MEEM, Cognição.

ABSTRACT

Montgomery RM. Frailty and Parkinson's Disease [Thesis]. São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo; 2018.

Frailty Syndrome (SF) and Parkinson's disease (PD). Frailty and DP may be common expressions of aging. There is an abundance of evidence reporting the importance of frailty as a significant cause of morbidity and mortality among the elderly. Specifically in underdeveloped countries, such as Brazil, where SF is possibly more prevalent, the concept of frailty can be an important tool for the rapid and efficient identification of patients at increased risk of developing serious and irreversible diseases, or even death. There is a lack of observational studies that detail the relationship between SF and PD. To measure SF, we studied 90 patients with Parkinson's Disease and used the Fried criteria developed in 2001, comprehensive, sensitive and easy to apply, taking into account five factors: andwalking speed, physical activity, physical exhaustion, dominant hand grasping force and unintentional weight loss. We measured the severity and progression of PD through the Unified Parkinsons Disease Rating Scale (UPDRS), widely used in the literature. We added to these scales the Mini Mental State Exam (MMSE) to better monitor cognition. We then measured these three scales at baseline, after 3 months, and finally at the end of the study, after 6 months, between January 2, 2016 and July 10, 2016 (183 days), giving priority for the period between the first moment and the last one of the study. In this thesis, we sought to observe patients with PD and the prevalence of SF and to study characteristics of this cohort that may influence the appearance and evolution of the SF phenotype. We tried to evaluate possible correlations between these characteristics, which may help to understand SF and its determinants. In this cohort, we had a positive correlation between the age of these patients and the increase in the prevalence of frail and pre-frail patients. The same could be observed in relation to schooling, that is, patients with less years of schooling presented a pre-frail or frail phenotype in greater proportion. We observed a positive and significant correlation between the UPDRS scale at baseline and the frailty phenotype at the end of the study. In order to deepen this relationship, we found, specifically among the 4 parts of the UPDRS scale, a specific and significant correlation between the first part (non-motor aspects of PD) and the evolution to frailty after 6 months. We also found an association between the MMSE measured at baseline and progression to SF at the end of the study, a finding that helps to corroborate the relationship between the first part of the UPDRS scale and SF. In addition, we found an association between the walking speed at the initial time of the study and the evolution to SF and worse evaluation on the UPDRS scale after 6 months. In association with this finding, the presence of physical activity in the routine of these patients showed to have a protective effect in relation to SF. It was significant to note that the UPDRS scales at the first moment and after 6 months did not show statistically significant changes in their means of 71.20 and 70.91, respectively. We conclude, therefore, that there must be intrinsic factors to PD with important repercussion in the evolution of these patients for the development of SF. We believe that these factors are brought together in Part I of the UPDRS and the MMSE with a close relationship to the practice of exercising. Cognitive factors, especially those that are difficult to measure and with a great repercussion in the life

of these patients, should be better studied and evaluated in future prospective studies on PD and SF.

Keywords: Frailty, Parkinson, UPDRS, Mini-mental, Cognition.

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população mundial é um processo notório e inexorável. O aumento da proporção de indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos em países ocidentais está crescendo mais rapidamente do que qualquer outro grupo etário (World Health Organization (WHO), 2015).

Este aumento ocorre de forma paralela à chamada transição epidemiológica, onde se observa um aumento da prevalência de doenças crônicas não-transmissíveis, tais como doenças cardiovasculares, neoplásicas, a doença de Alzheimer (DA) a doença de Parkinson (DP) e a Síndrome de Fragilidade (SF) e, por outro lado, um declínio das doenças infecto contagiosas (Omran, 2005). E ao mesmo tempo em que a população mundial e do Brasil vive mais (mas não necessariamente melhor), o envelhecimento traz, de forma consistente e heterogênea, um declínio de diversas funções do organismo, sejam elas cognitivas ou fisiológicas (Neri; Yassuda, 2004). De forma similar e diretamente proporcional ao que ocorre com o processo de envelhecimento e as comorbidades, as necessidades de suporte social e médicas também aumentam com a idade (Cesari et al., 2016a; Onder et al., 2018) e são, com frequência, um peso significativo para os pacientes, suas famílias e o sistema de saúde público e privado (Freiberger et al., 2016).

1.1 Síndrome de Fragilidade - Definição e Epidemiologia

A SF é a expressão mais problemática do envelhecimento (Clegg, 2013), representa um risco conhecido de mortalidade para pacientes com 65 anos ou mais e sua prevalência aumenta com o número de déficits acumulados e comorbidades

(Shamliyan et al., 2013; Le Cossec et al., 2016). Evidências para a importância da fragilidade como a causa principal de morte entre os idosos aparecem claramente em estudo prospectivo de Gill et al. (2010) envolvendo 754 idosos comunitários e que possibilita o entendimento mais profundo da importância da fragilidade como grande síndrome geriátrica (Gill et al., 2010). A etiologia da causa *mortis* destes indivíduos baseou-se em avaliações clínicas domiciliares cuidadosas, feitas a intervalos de 18 meses e confirmadas nos certificados de óbito. A razão mais comum que levou à morte foi a fragilidade (27,9%), seguido por insuficiência orgânica (21,4%), câncer (19,3%), demência (13,8%) e outras causas (14,9%) (Gill et al., 2010). Inúmeros outros estudos na literatura ressaltam a SF como fator determinante de múltiplas comorbidades (Onder et al., 2018), acúmulo de déficits (Ouellette-Kuntz et al., 2018) e morte (Chang; Lin, 2015).

Mas como definir a SF? A SF pode ser definida, segundo Fried, como uma vulnerabilidade fisiológica paralela ao envelhecimento, que ocorre devido à diminuição da reserva homeostática e à dificuldade do indivíduo de reagir ao estresse de qualquer natureza (Fried et al., 2001; Fried et al., 2004). Pela mesma autora e de modo alternativo, outra definição para a SF seria a de que se trata de uma síndrome somente reconhecível após uma massa crítica de sintomas e sinais emergirem (Fried et al., 2009).

Sabemos que o declínio fisiológico cumulativo e o envelhecimento (Franceschi et al., 2018) depletam reservas homeostáticas fisiológicas até o ponto em que estressores menores (desidratação, infecções diversas do trato respiratório, urinárias, traumas físicos e psicológicos, entre outras variáveis) desencadeiam mudanças desproporcionais no estado de saúde (Clegg et al., 2013; Onder et al.,

2018). Há evidências, ainda, de que diversas doenças crônicas e o modo de envelhecimento têm origem no ambiente intra-uterino e no desenvolvimento infantil (Haapanen et al., 2018).

Entre os fatores potencialmente associados e específicos à SF, podemos citar: alterações hormonais, mediadores inflamatórios, alterações da modulação imunológica, a sarcopenia (Vetrano et al., 2018a) - com perda de massa, força e função muscular, deficiência dopaminérgica (Seiffert et al., 2017) e deficiências de vitaminas, como a vitamina D (Ruiz et al., 2012). Múltiplos sistemas (gastrointestinal, urinário, imunológico, entre outros) estão obrigatoriamente envolvidos, porém a SF está, frequentemente, ligada ao baixo desempenho cognitivo, físico (Kehler et al., 2018) e da mobilidade do indivíduo (Cesari et al., 2016a,b; Dent et al., 2016; Brinkman et al., 2018).

Assim, a SF é uma síndrome geriátrica que resulta num aumento da vulnerabilidade às doenças crônicas e agudas, além da perda de independência funcional (Fried et al., 2001; Roland et al., 2012b). Por estes motivos, para Cesari et al. (2016b) a identificação da SF é de importância primordial para a implementação de medidas preventivas e intervencionistas contra morbidades relacionadas à idade. Para Ahmed et al. (2008), há cerca de 10 anos atrás, grandes estudos posicionaram a SF na clínica geriátrica como um grande desafio (senão o maior) para a pesquisa acadêmica e prática clínica.

A prevalência da fragilidade é altamente variável entre estudos, sobretudo em razão de divergências em metodologia e de compreensão da SF (Bouillon et al., 2013; Gilardi et al.; 2018; Kim, Jang, 2018; Lyreskog, 2018). Em trabalho realizado considerando metanálise de estudos de países da América Latina e Caribe (Da Mata

et al., 2016), a prevalência de fragilidade foi de, aproximadamente, 19,6% (trata-se de uma média ponderada derivada de metanálise, pois, de fato, a prevalência variou entre 7,7% e 42,6%). Os autores deste estudo chamam a atenção para o fato de que o aumento da longevidade em países em desenvolvimento tende a aumentar a prevalência da SF. Outra revisão sistemática recente com metanálise reuniu 21 estudos de coorte comunitários na América do Norte e Europa totalizando 61.500 participantes (Collard et al., 2012). A prevalência média de SF foi 10,7% (intervalo de confiança 95% [IC95%] entre 10,5-10,9%). Um total de 15 estudos reportaram prevalência média de 41,6% em 53.727 indivíduos pré-frágeis a partir de 65 anos de idade (Collard et al., 2012). Nestes últimos dois estudos supracitados, as definições operacionais para a fragilidade, os critérios de inclusão e os de exclusão variaram, o que explicou em grande parte a variação substancial nas taxas de prevalência de fragilidade (4-59,1%).

A *American Medical Association* (AMA) estima em 40% a percentagem de indivíduos frágeis com mais de 80 anos nos Estados Unidos (Fried et al., 2004). Mas em termos mundiais, o fenótipo de SF de Fried et al. (2001) é estimado entre 5% a 20% com uma incidência anual de 7% (Santos-Eggimann et al., 2009; Nunes, 2011). A divergência entre as estimativas americana e mundial é compreensível, ressaltamos novamente, se levarmos em conta a grande variabilidade na maneira de se mensurar a SF em diferentes regiões do planeta (Woo et al., 2012; Bouillon et al., 2013; Gray et al., 2016; Gilardi et al., 2018; Kim, Jang, 2018; Lyreskog, 2018).

Mas a observação de que há um aumento da incidência da SF com o envelhecimento já é bem estabelecida (Op het Veld et al., 2015; Buta et al., 2016; Chamberlain et al., 2016; Buch et al., 2018). De qualquer forma, para se ter uma

ideia clara da importância atual da SF, a *World Health Organization* (WHO) foi recentemente impelida pelo seu comitê executivo a realizar um relatório abrangente sobre o envelhecimento da população mundial e sobre uma possível estratégia de prevenção da SF (World Health Organization (WHO), 2015) para o quadriênio 2016-2020. Como resultado, a WHO e a *International Association of Gerontology and Geriatrics* (IAGG) estabeleceram uma rede mundial de especialistas para escrever um trabalho sobre a Síndrome de Fragilidade como recurso primordial para o relatório anual da WHO sobre “Envelhecimento e Saúde” (Cesari et al., 2016).

No Brasil, o estudo FIBRA (Fragilidade em Idosos Brasileiros) publicado em 2013 identificou condições de fragilidade em idosos de diversos centros urbanos recrutados na comunidade e verificou que houve significativamente mais mulheres frágeis do que homens (Neri et al., 2013). Além disto, a baixa escolaridade e o analfabetismo estavam significativamente mais associados à SF comparado a indivíduos com maior escolaridade (Neri et al., 2013). Neste mesmo estudo, idosos auto definidos como pardos ou pretos, de baixa renda, com déficit cognitivo e dependentes de terceiros para atividades da vida diária e moradia mostraram também prevalência maior de SF comparados a idosos auto definidos como brancos, com maior renda e sem déficit cognitivo.

Dado interessante deste estudo realizado no Brasil é o fato de 60% dos idosos terem sido identificados como frágeis ou pré-frágeis, de forma comparável ao verificado em outros estudos internacionais (Collard et al., 2012; Neri et al., 2013; Da Mata et al., 2016; Gray et al., 2016; Theou et al., 2014)

Especificamente em países subdesenvolvidos, onde a SF tem, possivelmente, maior prevalência, o conceito de fragilidade pode ser uma ferramenta importante

para a identificação rápida e eficiente de pacientes com risco aumentado de desenvolver doenças graves e irreversíveis, ou mesmo morte iminente (Da Mata et al., 2016, Gray et al., 2016). O diagnóstico padronizado em escala realizado por profissionais não especialistas da área da saúde pode impactar de forma positiva o desenvolvimento de políticas públicas (Ensrud et al., 2018) de prevenção e diagnóstico em países em desenvolvimento (Nunes et al., 2015; Gray et al., 2016; Siriwardhana et al., 2018; Wei et al., 2018).

1.2 Fisiopatologia da Síndrome da Fragilidade

Sabe-se que muitos sistemas fisiológicos de nosso organismo apresentam reserva funcional (Clegg et al., 2013), ou seja, uma capacidade além da fisiológica basal para lidar com estressores associados ao envelhecimento. Assim, por exemplo, um adulto de 25 anos tem, em média maior reserva funcional do que um adulto de 40 anos e, este, por sua vez, tem maior reserva do que um adulto de 65 anos. Desta forma, o declínio gradual da reserva fisiológica ocorre normalmente no processo de envelhecimento (Franceschi et al., 2018; Ouellette-Kuntz et al., 2018; Zhang et al., 2018). O declínio que ocorre em pacientes com SF é, no entanto, largamente desproporcional e acelerado (Shamliyan et al., 2013). A SF age como um efeito modificador, distorcendo os riscos e benefícios do tratamento de doenças crônicas (Onder et al., 2018). Os motivos desta disfunção ainda não estão claros, porém alguns indícios apontam para certa confluência de fatores (Fried et al., 2001; Chye et al., 2018; Vetrano et al., 2018a).

Por exemplo, é intuitivo afirmar que o sistema nervoso, o fígado, o sistema cardiovascular e os rins possuem, normalmente, mais células do que o estritamente

necessário para apenas a mera sobrevivência, caso contrário nenhum indivíduo poderia realizar nenhuma atividade além daquelas estritamente necessárias à sobrevivência, como dormir, alimentar-se e reproduzir. O mal funcionamento cumulativo de diversos destes sistemas seria o fator determinante para o aparecimento do que é chamado “limiar da fragilidade” (Clegg et al., 2013). Este é mais do que a disfunção de apenas um único sistema. A disfunção teria que atingir um agregado crítico sistêmico e sinérgico para evidenciar a SF (Fried et al., 2009; Clegg et al., 2013; Dent et al., 2016; Soysal et al., 2016).

A incidência da SF estaria, assim, relacionada, de forma não linear, ao número de sistemas fisiológicos disfuncionais (independentemente de quais) e comorbidades (hipertensão arterial, artrose, artrites, DP, entre outras) além, é claro, da idade cronológica (Fried et al., 2009; Dent et al., 2016; Soysal et al., 2016) e possível predisposição hereditária (Ipson et al., 2018; Valdiglesias et al., 2018).

Como exemplo, podemos observar particularmente o sistema endócrino, que interage de forma íntima com os outros sistemas, e parece apresentar alterações mais específicas e identificáveis. A diminuição da secreção de hormônio do crescimento (GH) pela glândula pituitária causaria uma redução equivalente na secreção de hormônio de crescimento IGF-1 (*insulin-like growth fator*) pelo fígado e outros órgãos. A depleção deste hormônio anabólico pode, por sua vez, diminuir a plasticidade neuronal e a perda da força muscular, acarretando sarcopenia (Fried et al., 2009; Haapanen et al., 2018; Vetrano et al., 2018b). Por outro lado, a diminuição na secreção de dehidroepiandroterona e sulfato de dehidroepiandrosterona pelas glândulas adrenais ocorreriam concomitantemente ao aumento de cortisol sérico (hormônio catabólico) (Clegg et al., 2013).

Como outro exemplo na terceira idade, o sistema imunológico também é especialmente sobrecarregado. Podemos verificar diminuição de células pluripotentes e resposta de anticorpos genéricos e específicos associada à reduzida capacidade fagocítica de neutrófilos, macrófagos e células T *killers* (Espinoza, Walston, 2005; Clegg et al., 2013). Evidências sugerem também resposta exacerbada do sistema inflamatório a estímulos triviais, que persiste após a retirada de tal estímulo (Espinoza; Walston, 2005), como em estados de hipercoagulabilidade.

Linda Fried e colaboradores, em 2009, por exemplo, relata que a SF seria mais prevalente em indivíduos mais velhos e do sexo feminino e associada a maiores níveis de proteína C reativa, níveis de fibrinogênio séricos e IL-6 e diminuição de células leucocitárias (Fried et al., 2009). Homens, no entanto, e de forma geral, teriam, para outros autores, índices de mortalidade mais elevados (Da Mata et al., 2016; Gray et al., 2016).

Deste ponto, chegamos a outra importante questão relacionada à SF: a descoberta de marcadores inflamatórios mais específicos seria, no futuro, de grande importância para o seu diagnóstico longitudinal populacional, acompanhamento e tratamento (Lai et al., 2014; Soysal et al., 2016). Diversos candidatos já existem, como a interleucina-6, fator de necrose tumoral (TNF-alfa) e o fator quimiotático CXC-10, um potente mediador pró-inflamatório (Espinoza; Walston, 2005). Citoquinas pró-inflamatórias poderiam influenciar a SF direta ou indiretamente, através do aumento do catabolismo protéico e sua influência nas vias inflamatórias, respectivamente (Soysal et al., 2016).

Com relação à idade, apesar de sabermos que o aumento da idade está associado ao aumento da prevalência da SF (Op het Veld et al., 2015; Freiburger et

al., 2016), trata-se de um erro comum pressupor que esta associação seja simples, direta e linear (há pacientes com SF com 60 anos e outros que não aparentam fragilidade com mais de 90 anos). Porém sabemos que, em geral, a SF de fato é mais prevalente em pacientes mais idosos, em uso de múltiplas medicações (polifarmácia) e com mais comorbidades, obesos e com problemas nutricionais, sendo um processo fisiológico envolvendo múltiplos sistemas, como mencionado anteriormente, além da própria percepção da SF por cada paciente (Espinoza, Walston, 2005; Buch et al., 2018; Schoenborn et al., 2018; Yang, Chen, 2018).

Com o avançar da idade, sabemos que a homeostase muscular se torna progressivamente comprometida (Fried et al., 2009; Clegg et al., 2013). É intuitivo compreender que a capacidade de recuperação de um paciente jovem médio de 30 anos após trauma físico é muito maior do que a de um indivíduo de mais de 60 anos. Nestes, a atrofia muscular pode ser significativa e incapacitante após, digamos, apenas 2 dias de imobilidade em uma cama hospitalar. A atrofia muscular pode ser visível e devastadora para os pacientes e um grande desafio para fisioterapeutas. A imobilidade física pode resultar em dor crônica, insuficiência cardiovascular e respiratória, constipação e, não menos importante, déficit cognitivo e estado depressivo (Mijnarends et al., 2015; Silva et al., 2017; Panza et al., 2018).

A homeostase muscular, no entanto, é complexa e é influenciada pela interação do sistema endócrino, nervoso e imunológico (Clegg et al., 2013). É grandemente afetada pelo estado nutricional, capacidade cardiorrespiratória e psíquica individuais. A ruptura deste equilíbrio, notavelmente dos sistemas supracitados, pode acelerar a sarcopenia (Clegg et al., 2013; Mijnarends et al., 2015; Soysal et al., 2016). A homeostase muscular pode, desta forma, ajudar a

compreender melhor a complexidade fisiopatológica inerente à SF e, como veremos adiante, à DP (Roland et al., 2014). Seus resultados mais imediatos são o desequilíbrio, quedas freqüentes e diminuição da velocidade de caminhada e da força muscular.

Das observações supracitadas nos últimos parágrafos pode-se chegar a um esboço das dificuldades para a identificação da fisiopatologia da SF e sua enorme complexidade, ainda não explicada completamente pelos estudos mais recentes.

Figura 1: Modelo da Fisiopatologia da Síndrome de Fragilidade (SF). IL-6: interleucina-6, PCR: proteína C reativa, vo2: taxa de captação de O₂.

1.3 Mensuração da SF e Descrição da Análise de Fried

Para tentar padronizar e encontrar uma abordagem diagnóstica comum para a SF, Fried et al. (2001), em estudo seminal, realizaram uma análise secundária retrospectiva a partir de dados originalmente obtidos por estudo prospectivo de 5210 homens e mulheres (*Cardiovascular Health Study*) com idade igual ou superior a 65 anos. O trabalho do grupo de Fried et al. (2001) desenvolveu uma avaliação clínica abrangente, sensível e de fácil aplicação para identificar indivíduos frágeis, levando em consideração cinco fatores: velocidade de marcha, atividade física, exaustão física, força de apreensão da mão dominante e perda de peso não intencional (anexo 1). Em relação à classificação:

- Os pacientes que possuíam três ou mais destes fatores eram considerados frágeis.
- Os pacientes que possuíam um a dois fatores eram considerados pré-frágeis.
- Aqueles que não possuíam qualquer fator eram considerados robustos, ou não frágeis (Fried et al., 2001; Fried, Walston, 2003; Fried et al., 2004).

Notemos que, para facilitar a operacionalização, Fried e colaboradores rejeitaram fatores psico-sociais para a definição e caracterização da SF (Fried et al., 2001). Neste mesmo estudo, deve-se ressaltar, foram excluídos também pacientes com comorbidades importantes como a DP, acidente vascular cerebral (AVC) prévio, uso de antidepressivos e comprometimento cognitivo de qualquer grau, entre outros,

ou seja, aqueles fatores que poderiam implicar em variáveis de confusão para o diagnóstico da SF (Fried et al., 2001).

Na conclusão de seu estudo, Fried e colaboradores (2001) encontraram um índice de mortalidade após 7 anos de 12%, 23% e 43% para os pacientes não frágeis (robustos), pré-frágeis e frágeis, respectivamente. Dessa forma, pela primeira vez, conseguiu-se estabelecer um fenótipo da SF a partir de algumas variáveis, e consequentemente, uma importante base para sua definição na rotina clínica, usada largamente em estudos no mundo todo (Ahmed et al., 2008; Roland et al., 2012a,b; Roland et al., 2014; Theou et al., 2014; Griffin FR, 2018; Op het Veld et al., 2015; Da Mata et al., 2016). Assim, acrescido a este fato, não podemos esquecer de mencionar a padronização da SF que permitiu sua análise comparativa dentro da literatura americana e mundial. A aplicação deste estudo, com variações (Aprahamian et al., 2018b,c; Griffin FR, 2018), deve-se ressaltar, pode ser feita virtualmente por qualquer profissional de saúde em diversos lugares do mundo (Da Mata et al., 2016).

Há, no entanto, como citado anteriormente, outras formas de definição e acompanhamento da SF como o *Frailty Index* ou Índice de Fragilidade (Rockwood et al., 2005) e a Edmonton Frail Scale, entre outros. Na verdade, a criação de outros critérios ou instrumentos de fragilidade refletem a incerteza e necessidade de adaptação a diferentes realidades acadêmicas e práticas com relação à sua aplicabilidade e pragmatismo na população em grande escala. Além, é claro, da avaliação de cada grupo de pesquisa dos dados coletados e o que se quer estudar e de que forma (transversalmente ou longitudinalmente).

Para ilustrar outras formas de avaliar a SF, Rockwood et al., em 2005, elaboraram o *Clinical Frailty Scale* com 7 itens (*very fit, well, well with treated comorbid disease, apparently vulnerable, mildly frail, moderately frail e severely frail*) para o diagnóstico, classificação e seguimento da SF. Sua classificação leva em conta aspectos funcionais instrumentais e a capacidade autônoma ou dependente para a realização das atividades da vida diária de cada paciente individualmente (por exemplo, para um paciente as atividades da vida diária consistem em cozinhar e lavar roupas e, para outro, tomar decisões dentro de uma empresa ou esquiar no fim de semana). Rockwood e colaboradores acrescentam ainda aspectos subjetivos, como “motivação” e “aptidão” (Rockwood et al., 2005).

Para citar um segundo exemplo importante, a *Edmonton Frail Scale*, uma classificação também de origem canadense (Rolfson et al., 2006), apresenta uma mensuração um pouco mais complexa, com um total de 17 itens, dentre os quais: *cognition* (o paciente deve desenhar um relógio), *general health status, functional independence, social support, medication use, nutrition, mood, continence e functional performance*.

Assim, cada classificação de fragilidade captura um diferente painel de riscos e conclusões dentro da população a ser estudada, dependendo da proposta da avaliação e do planejamento do estudo (Cesari et al., 2016a,b).

Em nosso estudo, usamos um índice de classificação de simples e de rápida aplicação com abrangência aos principais determinantes biológicos do fenótipo da SF, proposto por Fried et al. (2001) e que pudessem ser comparados com a escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), apresentada mais adiante. De qualquer forma, ressalte-se, a pressuposição inicial de cada definição operacional da

SF baseada em sintomas é a de que seus domínios são usados para o diagnóstico e não representam todas as possíveis manifestações da síndrome (Bergman et al., 2007). Ressalte-se que em recente revisão sistemática da literatura internacional e nacional ainda não há, no entanto, um modelo único de avaliação da SF aceito universalmente pelos pesquisadores do tema (Fabrício-Wehbe et al., 2013).

O fenótipo desenvolvido por Fried et al. (2001), no entanto, destaca-se, ainda nos dias de hoje, como a forma mais difundida para o diagnóstico da SF (Nunes et al., 2015; Op het Veld et al., 2015; Cesari et al., 2016b). Sua aplicação é de fácil e imediata execução, pois não envolve grande curva de aprendizado (Chang, Lin, 2015; Seiffert et al., 2017). Seus dados são potencialmente simples e podem ser coletados em diversos ambientes (Da Mata et al., 2016; Griffin et al., 2018) e profissionais da saúde, sendo comparados tanto transversalmente (Op het Veld et al., 2015) como longitudinalmente (Griffin et al., 2018).

Nunes (2011), considerando estas definições objetivas do fenótipo de Fried, utilizou o estudo SABE (Nunes, 2011), em um inquérito epidemiológico e multicêntrico, de base domiciliar, com o objetivo de adaptar os critérios de Fried afim de facilitar a sua aplicação e traçar os perfis das condições de vida e saúde da população idosa de sete centros urbanos da América Latina (Organização Pan-Americana de Saúde) como base para sua dissertação de mestrado (Nunes, 2011). A autora chegou à taxa de prevalência de idosos frágeis de 37% e de pré-frágeis de 45,9% na população idosa do município de São Paulo, valores próximos dos encontrados na literatura mundial (Nunes et al., 2015; Buch et al., 2018; Griffin et al., 2018).

Os Critérios de Fried, como discutido em parágrafos anteriores, apesar de privilegiarem aspectos físicos da doença, têm aplicação mais fácil e direta. Ressalte-se que no Brasil, estudos sobre a SF ainda não são comuns e os dados bem mais escassos se comparados à literatura mundial (Nunes, 2011; Nunes et al., 2015; Aprahamian et al., 2017a,b; Aprahamian et al., 2018a,b,c; Canêdo et al., 2018).

1.4 Diagnóstico, Prognóstico e Manejo da Síndrome de Fragilidade

Tendo em conta a importância diagnóstica e prognóstica da SF, agentes de saúde, médicos, psicólogos, fisioterapeutas e os profissionais de saúde em geral (Windhaber et al., 2018) que atuam junto a idosos, poderiam ser melhor informados e sensibilizados para serem participantes proativos no diagnóstico da SF, estimulando o cuidado integrado desta população por uma equipe multiprofissional capacitada (Windhaber et al., 2018).

Segundo Nunes (2011), a categorização da SF - segundo os critérios de Fried - transversal (quais e quantos dos cinco itens são positivos) serviria como parâmetro para o cuidado individual, enquanto o melhor conhecimento do processo de fragilização ao longo do tempo (longitudinal) teria grande serventia para a determinação de políticas de prevenção e reabilitação destes pacientes (Nunes et al., 2015) como um grupo dentro de nossa população.

Sabe-se que as maiores chances de prevenção e melhores tomadas de decisão (Khatry et al., 2018), retardo e até mesmo reversão da evolução da SF situam-se na fase robusta e, principalmente, pré-frágil, especialmente se considerarmos os fatores nutricionais e habitacionais desta população específica (Sleight, Holtzer, 2017; Kurkcu et al., 2018; Veninsek, Gabrovec, 2018; Yu et al., 2018).

Indivíduos frágeis tendem a possuir um número maior de comorbidades do que indivíduos não frágeis (Cho et al., 2017; Kim, Jang, 2018; Park et al., 2018; Wei et al., 2018). E aqui entramos em campo desconhecido, pois a associação da SF com suas diversas e frequentes comorbidades, como a DP, Doença de Alzheimer, doenças cerebrovasculares, morbidades psiquiátricas e até mesmo a mais simples hipertensão arterial sistêmica (HAS) é pouco estudada na literatura médica mundial e nacional (Diederich, Parent, 2012; Le Cossec et al., 2016; Wei et al., 2018).

De certa forma, este fato é compreensível, mesmo atualmente, devido às divergentes formas de classificação para a SF, como visto acima e, principalmente, devido à dificuldade em se separar as variáveis de confusão inerentes às comorbidades comuns e a determinação do fenótipo de fragilidade (Fried et al., 2001; Le Cossec et al., 2016; Cezar et al., 2017; Lin et al., 2018). Por exemplo, como determinar se a piora do déficit cognitivo em paciente com SF e Doença de Alzheimer se relaciona com a fragilidade ou com a demência? Para citar apenas mais uma possibilidade, a redução da velocidade da marcha em determinado paciente frágil e parkinsoniano deve-se à SF ou à DP? Inúmeros outros exemplos podem ser facilmente imaginados e algumas respostas já começam a ser delineadas (Cezar et al., 2017; Aprahamian et al., 2018a,b,c; Gwyther et al., 2018).

Os critérios de Fried permitem o planejamento de intervenções precoces para prevenção, retardo e, em alguns casos, até reversão da SF, como a implantação de uma rotina de exercícios aeróbios e anaeróbios, adequação do ambiente e comportamental (Canêdo et al., 2018), reposição hormonal e acesso a cuidados geriátricos e multiprofissionais abrangentes e mais intensivos (Chamberlain et al., 2016; Gwyther et al., 2018; Makizako et al., 2018).

Mas algumas questões surgem: se considerarmos a SF como um preditor de resultados adversos a curto, médio e longo prazo (Morley, 2011; Chang, Lin, 2015; Cesari et al., 2016a,b; Segal et al., 2018) quais seriam seus componentes de maior importância? Quais destes, então, estariam mais associados a outras comorbidades comuns na terceira idade (como a DP) e qual seriam as características destas interações?

Paralelamente, a otimização do manejo e tratamento das doenças crônicas pode ser diferente em pacientes com e sem fragilidade, sendo os primeiros, provavelmente, mais sujeitos a um desfecho pior (Fried et al., 2004; Roland et al., 2012a; Buta et al., 2016). Mais pesquisas serão necessárias para a melhor compreensão do significado da SF e sua interação com comorbidades e doenças crônicas, o que, necessariamente enseja um melhor entendimento de sua fisiopatologia.

Resultados de estudo (com duração de aproximadamente 12 anos) feito pela *Canadian Population Health Survey* de 2011 (Mitnitski et al., 2012) indicam que indivíduos robustos no início tenderam a permanecer sadios e aqueles considerados frágeis no começo do estudo foram os que apresentaram a maior probabilidade de morte precoce. Estes achados já foram sugeridos por Mitnitski em 2002 (Mitnitski et al., 2002). Assim, idosos frágeis normalmente demandam com maior frequência do sistema de saúde (Rockwood et al., 2005; Chamberlain et al., 2016).

Parece evidente que uma intervenção precoce nas comorbidades de pacientes frágeis poderia beneficiá-los de forma significativa (Roland et al., 2012b; Chye et al., 2018; Onder et al., 2018; Vetrano et al., 2018a,b). A dúvida permanece, no entanto, sobre quais aspectos específicos destas comorbidades poderiam ser mais

eficientemente acessados com o objetivo de reduzir ou reverter a SF. Por exemplo, devemos investir em fisioterapia motora para pacientes parkinsonianos ou otimizar a terapêutica medicamentosa (Seiffert et al., 2017)? Ou ainda: reduzir drasticamente a ingestão protéica em pacientes com insuficiência renal crônica, piorando a sarcopenia, ou direcionar estes pacientes diretamente para a diálise? Respostas a perguntas como estas poderiam trazer benefícios para a população.

A SF, desta forma, é um assunto relevante dentro da clínica geriátrica pois está relacionada com maior risco de adversidades e morte precoce (Fried et al., 2001; Fried et al., 2004; Bergman et al., 2007; Morley et al., 2013; Cesari et al., 2016b; Soysal et al., 2016). Não se pode ignorar o fato de que a melhor forma de reduzir o ônus da incapacidade é, fundamentalmente, a prevenção e a tomada de medidas adequadas até o momento em que a SF é reversível (Morley et al., 2013; Cesari et al., 2016a). Para isto, o cuidado primário parece ser o melhor ambiente para realizar esta tarefa no cuidado dos idosos (Espinoza, Walston, 2005; Gray et al., 2016), especialmente em nossa população onde, apesar dos inúmeros problemas em nosso país, já existe uma rede capilarizada de atendimento instalada - mesmo que precária em alguns pontos - de cuidados básicos em saúde em boa parte do território brasileiro, segundo o cadastro nacional de estabelecimentos de saúde (DATASUS, 2018). Haveria necessidade, no entanto, de disseminar informação e um plano de ação padronizado para triagem, prevenção e intervenção precoce em pacientes pré-frágeis e frágeis. Para isto, o processo de identificação de indivíduos com SF deve ser pouco custoso e simples (para exigir treinamento e equipamento mínimos), com ênfase na sensibilidade, eficiência e multidimensionalidade (Cesari et al., 2016b; Gilardi et al., 2018). Os critérios de Fried para SF parecem ser, até o momento, os

que melhor se encaixam nestes pressupostos (Woo et al., 2012; Malmstrom, Morley, 2013; Op het Veld et al., 2015; Le Cossec et al., 2016; Albala et al., 2017; Ensrud et al., 2018).

1.5 Definições e Epidemiologia da Doença de Parkinson

Conhecida pela medicina há muito tempo e definida há quase dois séculos desde o artigo seminal de James Parkinson (Parkinson, 2002), a DP apresenta prevalência crescente na população mundial e brasileira em processo de envelhecimento. É uma doença heterogênea, resultante de processo fisiopatológico degenerativo dos neurônios dopaminérgicos da substância negra do mesencéfalo e o desenvolvimento de corpúsculos de Lewy (Beitz, 2014), com desorganização nos circuitos pálidos estriatais, especificamente no striatum, o que resulta, por consequência e de forma progressiva, em dificuldades na iniciação, manutenção e coordenação da atividade motora voluntária e tremor de repouso (Davie, 2008). A DP tem incidência em torno de 1% em pacientes com mais de 60 anos (Tysnes; Storstein, 2017). Não apresenta fatores de risco bem definidos, apenas uma predisposição hereditária em uma pequena minoria dos casos (Tysnes; Storstein, 2017).

Para sua definição e diagnóstico usamos os critérios desenvolvidos por Massano e Bhatia da *University College London* (Massano; Bathia, 2012). Na sua forma mais comum, caracteriza-se por tremor de repouso, bradicinesia, rigidez plástica, fácies em máscara, hipotensão postural, ataxia de marcha antálgica, festinação e passos curtos (*petit pas*) (Brasil Neto; Takayanagui, 2013). Sua fisiopatologia e evolução são complexas, multifatoriais, diversas e insidiosas (Davie,

2008). Por estes motivos seu diagnóstico ainda é, muitas vezes, difícil, eminentemente clínico e realizado, com frequência, ao longo de várias consultas que podem se estender por meses ou até mesmo anos (Davie, 2008; Tysnes, Storstein, 2017).

Exames de imagem, como a ressonância magnética de crânio, podem mostrar atrofia uni ou bilateral dos gânglios da base e cortical difusa, porém apresentam baixa sensibilidade e especificidade (Brasil Neto, Takayanagui, 2013; Beitz, 2014).

Exames laboratoriais são, em geral, de pouca serventia, exceto, talvez, para descartar doenças associadas, como hipotireoidismo ou deficiência de vitamina B12 (Mutarelli, 2006). Outros exames, com possível valor diagnóstico, são a eletroneuromiografia dos 4 membros, que pode mostrar tremor característico (Mutarelli, 2006; Davie, 2008) - assimétrico, predominantemente de repouso, grande amplitude, com baixa frequência (4 a 7 Hz) - e a cintilografia cerebral, com Trodat marcado com Tc-99m, que se liga seletivamente aos receptores de dopamina pré-sinápticos (DAT) presentes em nosso cérebro (Spiegel et al., 2005). Não são exames, no entanto, pedidos com frequência na rotina ambulatorial.

A DP pode estar associada, ainda, ao declínio cognitivo, à depressão (Li H et al., 2010) e, particularmente, à demência por corpúsculos de Lewy, uma etiologia demencial em separado, marcada também anatopatologicamente por corpúsculos de Lewy nos gânglios da base (Szeto et al., 2017).

1.6 Fisiopatologia da Doença de Parkinson

Quando escrevemos sobre a DP é necessário fazer-se primeiro uma diferenciação quanto ao que é chamado de DP, propriamente dita, e os seus sinais e

sintomas, ou seja, o parkinsonismo (Brasil Neto, Takayanagui, 2013; Tysnes, Storstein, 2017).

A DP é a doença propriamente dita, de causa idiopática ou hereditária (Tysnes; Storstein, 2017), com acometimento primário dos gânglios da base (Davie, 2008) e seus circuitos (putâmen, núcleo caudado, amígdalas, globo pálido e substância negra mesencefálica). De forma geral, em algum momento da doença podem ser identificados os quatro sinais cardinais, em diversas combinações: bradicinesia, tremor de repouso, ataxia de marcha e rigidez (Davie, 2008; Beitz, 2014). A doença primária mais comum pode ser diferenciada das outras formas de DP chamadas de Parkinson Plus ou formas atípicas (Beitz, 2014), também idiopáticas, mais graves e de evolução desfavorável, com pouca resposta aos agentes anti-parkinsonianos e predominância, entre os sintomas, da rigidez e bradicinesia (Beitz, 2014).

Já o parkinsonismo é a síndrome parkinsoniana secundária, resultante de diversos fatores exógenos nocivos, como o uso de neurolépticos típicos (como o haloperidol), à intoxicação exógena por gás carbônico e manganês ou, ainda, acidente vascular cerebral com acometimento dos gânglios da base (Brasil Neto, Takayanagui, 2013; Beitz, 2014). Não deve ser confundida com a DP, pois tem fator etiológico conhecido, pode ser reversível (por exemplo ao retirar-se os neurolépticos da prescrição) e tem evolução e comportamento biológico diversos do encontrado na DP (Davie, 2008; Tysnes, Storstein, 2017).

Fundamentada esta diferenciação entre a DP e o parkinsonismo, os fatores de risco para a DP ainda são pouco conhecidos e de associação espúria ou indefinida (Beitz, 2014), sendo a atividade física regular e a cafeína possíveis fatores de

proteção (Roland et al., 2014; Ehlen et al., 2018). A forma hereditária é rara (minoridade dos casos) e de início mais precoce (Beitz, 2014). É usualmente designada com a sigla Park, com mais de uma dezena de subtipos identificadas até o momento, sendo Park-2 o mais frequente (Brasil Neto; Takayanagui, 2013).

Os sintomas da DP foram citados de forma breve em parágrafos anteriores. Aqui, aprofundamos um pouco melhor suas características:

Bradicinesia: caracterizado por lentidão na iniciação e progressão do movimento, seja ele voluntário ou automático, na ausência de paralisia ou comorbidade causadora (por exemplo, AVC, Doença de Wilson, etc.) (Davie, 2008). Pode-se notar muitas vezes o fenômeno de festinação, ou dificuldade evidente para iniciar o movimento (o paciente parece estar “patinando”). Há certa incapacidade de realizar movimentos repetitivos e simultâneos, com concorrente diminuição da expressão corporal que culmina em hipomímia (diminuição da expressão facial) (Beitz, 2014). A marcha evolui para a “marcha em bloco”, muitas vezes “*en petit pas*” (pequenos passos) (Clarke, 2007). Há certa redução também da capacidade de articulação das palavras (disartria) e da deglutição, com progressivo acúmulo de saliva (sialorréia) (Davie, 2008). A fala, portanto, em muitos casos, torna-se de difícil compreensão, baixa e com entonação empobrecida. Um dos sinais mais evidentes da DP e resultante da bradicinesia é a forma de escrever as palavras em dimensões reduzidas, chamada de micrografia (Clarke, 2007).

Instabilidade Postural: é o sinal de mais difícil diagnóstico, caracterizado pela perda de reflexos de readaptação postural (por exemplo, ao levantar-se). É mais

comumente identificado em fases mais tardias da doença e é responsável por grande parte das quedas (comorbidades e morte de causa secundária), comuns em pacientes com DP (Clarke, 2007; Beitz, 2014).

Rigidez: Em maior ou menor intensidade, está quase sempre presente no diagnóstico da DP (Beitz, 2014). Aparece aqui sob a forma plástica, com resistência à movimentação passiva dos membros, de forma contínua ou intermitente (fenômeno da roda denteada) (Clarke, 2007), ao contrário da distonia, cuja movimentação passiva dos membros se apresenta na forma “canivete suíço”, espástica ou com liberação súbita. Como na DP há maior acometimento da musculatura flexora ocorre alteração da postura, que se torna curvada, com anteroflexão do tronco e semiflexão dos membros (Davie, 2008).

Tremor: aparece na DP como um tremor de baixa frequência (4 a 7 Hertz) e de repouso, ou seja, que não se exacerba com o movimento intencional ou atividade que exige destreza (padrão mais comum no tremor essencial) (Davie, 2008; Beitz, 2014). Inicia-se com maior frequência de forma assimétrica em membros superiores, com evolução progressiva para os outros membros e pode piorar com a marcha, particularmente em situações associadas à ansiedade, desaparecendo com o sono (Pedrosa; Timmerman, 2013).

Demência: A DP representa fator de risco para o desenvolvimento de déficits cognitivos em variados graus ou mesmo demência, especialmente a demência de corpúsculos de Lewy (DCL) (Tysnes; Storstein, 2017). Há aqui uma diferença:

pacientes com DP têm maior risco de desenvolver déficits cognitivos ou demência em fases mais avançadas da doença (15% a 20% dos pacientes), ao passo que a DCL ocorre geralmente em fases iniciais da DP (Tysnes; Storstein, 2017). A presença de distúrbios do sono REM e alucinações visuais espontâneas favorecem o diagnóstico de DCL (Beitz, 2014; Tysnes, Storstein, 2017).

Com relação ao diagnóstico diferencial da DP devemos sempre buscar, em ordem de importância (Poewe, Wenning, 2002; Clarke, 2007; Davie, 2008):

- Tremor essencial
- Intoxicação exógena por gás carbônico, por manganês e neurolépticos típicos e atípicos, entre outros fármacos causadores de parkinsonismo secundário (Poewe; Wenning, 2002).
- Acidentes vasculares cerebrais e lesões secundárias intracranianas (infecciosas e neoplásicas) que provocam o parkinsonismo.
- Hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12.
- Doenças psiquiátricas que ensejam comportamentos de somatização e simulação.

1.7 Tratamento da Doença de Parkinson

O tratamento da DP também é, usualmente, multidisciplinar, e envolve, com frequência, neurologista, geriatra, fisioterapeuta, fonoaudiólogo, psicólogo, entre outros profissionais da saúde e de acordo com a progressão e necessidades de cada paciente. A abordagem medicamentosa consiste em (Goldenberg, 2008; Pedrosa,

Timmermann, 2013; Titova, Chaudhuri, 2018):

Reposição Dopaminérgica

Usualmente feita com levodopa em suas diferentes formulações (levodopa e carbidopa ou levodopa e benzerazida) que é transformada em dopamina pela enzima dopa-carboxilase antes de atravessar a barreira hematoencefálica em direção ao sítio de ação no sistema nervoso central (Goldenberg, 2008). A absorção gastrointestinal deste fármaco costuma ser errática e provocar efeitos colaterais importantes como náuseas, vômitos, piora da hipotensão postural e vertigens (Pedrosa; Timmermann, 2013). Emprega-se, desta maneira, a associação com inibidores da carboxilase (carbidopa e benzerazida), o que permite a redução das doses e dos efeitos colaterais (Pedrosa; Timmermann, 2013). O início do tratamento é comumente chamado de período de “lua de mel” pois, nesta etapa, a resposta terapêutica é grande com regressão significativa dos sintomas (Davie, 2008). À medida em que a degradação dos neurônios dopaminérgicos progride (evolução natural da doença), o paciente passa a depender cada vez mais das doses de dopamina exógenas (levodopa), o que leva aos chamados períodos “on” e “off”, onde há piora súbita do quadro com o término da meia vida de cada dose (Pedrosa; Timmermann, 2013). São necessários então doses cada vez maiores e fracionadas ao longo do dia (Davie, 2018).

Na evolução da DP em tratamento com levodopa ocorre com frequência o fenômeno de discinesia, efeito colateral provavelmente causado pela estimulação intermitente (ao invés da fisiológica e contínua) dos receptores dopaminérgicos (Goldenberg, 2008), sinal de que, neste momento, as doses de levodopa devem ser

reduzidas e fracionadas. A instabilidade postural e as discinesias não costumam responder adequadamente à reposição dopaminérgica (Pedrosa; Timmermann, 2013). A reposição dopaminérgica, no entanto, ainda é o “padrão ouro” no tratamento da DP (Davie, 2008; Goldenberg, 2008). Deve ser administrada, de preferência, a uma distância de pelo menos 40 minutos das refeições, principalmente aquelas com elevado conteúdo protéico (que prejudicam a absorção de levodopa, por exemplo).

Agonistas Dopaminérgicos

Atuam como adjuvantes estimulando diretamente os receptores dopaminérgicos da membrana pós-sináptica neuronal. Costumam ser mais eficientes no início do tratamento pois, neste momento, o paciente ainda possui neurônios dopaminérgicos em quantidade suficiente para que a ação deste fármaco seja significativa (Goldenberg, 2008). Perdem naturalmente a eficácia, com a progressão da doença (Goldenberg, 2008). Podem ser ergolínicos (menos usados como a bromocriptina) e não ergolínicos (mais usados como o pramipexol).

Amantadina

Esta medicação tem efeito anticolinérgico, antilutamatérgico e dopaminérgico (através do bloqueio de receptação de dopamina na fenda sináptica) (Pedrosa; Timmermann, 2013). Inicialmente desenvolvido como antiviral, este fármaco pode ser usado em pacientes que desenvolvem discinesias secundárias ao uso de levodopa (Beitz, 2014). Pode gerar confusão mental, insônia, náuseas e alucinações, efeitos comuns aos fármacos anticolinérgicos (Goldenberg, 2008).

Anticolinérgicos

No Brasil, o fármaco mais usado deste grupo é o biperideno. Sua ação anticolinérgica reestabelece o equilíbrio entre a acetilcolina e dopamina no estriado (Goldenberg, 2008). Pode ter como efeitos colaterais: agitação, náuseas e alucinações auditivas e visuais.

Inibidores da catecol-orto-metiltransferase (COMT)

Potencializa a ação da levodopa e sua duração. Especificamente útil em quadros mais avançados da doença nas fases de “on/off” (Davie, 2008). No Brasil a medicação mais usada é a entacapona, que deve ser administrada junto à levodopa.

Antidepressivos e Antipsicóticos

É comum a associação de antidepressivos no tratamento da DP (Poewe, Wenning, 2002; Titova, Chaudhuri, 2018). A doença costuma ter como comorbidade a depressão, seja pelos efeitos diretos da depleção dopaminérgica na fisiologia dos gânglios da base, seja pela incapacitação física e cognitiva que a doença inexoravelmente impõem como ônus aos pacientes (Clarke, 2007; Roland et al., 2012a; Vetrano et al., 2018b). No Brasil, dá-se preferência aos agentes antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina, como a fluoxetina e a sertralina, amplamente encontrados em postos de saúde e fornecidos gratuitamente, em detrimento dos fármacos tricíclicos, que trazem consigo efeitos anticolinérgicos significativos indesejáveis aos pacientes com DP.

Quanto aos antipsicóticos, podem ser necessários em casos associados à demência e deterioração cognitiva (Goldenberg, 2008). São preferidos os de segunda ou terceira geração como a quetiapina, a olanzapina e a clozapina, com menores efeitos extra-piramidais (Pedrosa, Timmermann, 2013; Tysnes, Storstein, 2017). É importante lembrar o possível efeito parkinsoniano – antidopaminérgico - desta classe de fármacos, especialmente os de primeira geração, como o haloperidol (Poewe; Wenning, 2002). Apesar de frequentemente necessários, devem ser usados, portanto, com cautela.

Inibidores da Acetilcolinesterase e Fármacos Antagonistas dos Receptores Glutamatérgicos

É bem conhecida a associação da DP com déficit cognitivo e processo demencial incipiente e progressivo (Poewe, Wenning, 2002; Szeto et al., 2017). É possível, portanto, a necessidade, ao longo do seguimento destes pacientes, do uso de fármacos usados comumente no tratamento de síndromes demenciais, como a donepezila, rivastigmina, galantamina e a memantina (os três primeiros inibidores da acetilcolinesterase e o último antagonista dos receptores glutamatérgicos) (Poewe, Wenning, 2002; Poewe et al., 2008; Titova, Chaudhuri, 2018).

Quanto ao tratamento Cirúrgico:

Estimulação cerebral profunda: desenvolvida na década de 1990, é feita por eletrodos implantados no núcleo subtalâmico ou no globo pálido interno, acionados por gerador torácico implantado no tecido subcutâneo. Pode ser usada em

casos refratários à terapêutica medicamentosa, melhorando especialmente as discinesias e os efeitos “on/off”, permitindo controle individualizado dos estímulos (Wagle Shukla, 2014). Tem, no entanto, acesso difícil à população por custo elevado e risco infeccioso e cirúrgico não desprezíveis ao paciente idoso.

Como se pode depreender dos parágrafos anteriores, o tratamento da DP é complexo, e a resposta a ele bastante variável. Seu seguimento deve ser feito de forma extremamente individualizada, pois os pacientes diferem significativamente quanto à idade, sexo, ocupação, resposta ao tratamento e expectativas pessoais quanto à doença (Poewe et al., 2008; Titova, Chaudhuri, 2018).

Por exemplo, pacientes com idade em torno de 60 anos podem estar no pico de sua vida profissional e necessitam, com frequência, de doses maiores e mais precoces de levodopa, além de acompanhamento mais frequente. Outros têm sintomas menos evidentes e que interferem menos nas atividades da vida diária. Poderiam desta forma, iniciar o tratamento apenas com agonistas dopaminérgicos. A interação entre os diversos sintomas também gera um quadro complexo que exige experiência do médico assistente quanto à escolha dos fármacos a serem usados e sua inexorável interação, pois o uso de múltiplas medicações implica em menor aderência ao tratamento, polifarmácia, potencial intoxicação hepática, renal ou gastrointestinal, déficit cognitivo e maior risco de declínio funcional, quedas e morte (McLean et al., 2017). O seguimento ambulatorial regular é, portanto, aconselhável (Goldenberg, 2008; Poewe et al., 2008). No entanto, a DP acarreta, ainda, maior incidência de complicações como o maior risco de doenças cardiovasculares, doenças metabólicas, sarcopenia secundária à imobilidade e depressão (como citado anteriormente) (McLean et al., 2017) e, provavelmente, SF.

Portanto, há necessidade de planejamento do ambiente domiciliar e da vida civil e laborativa destes pacientes com o objetivo de prevenir e minimizar estas complicações, além da instituição de enorme disciplina para a administração das medicações que, comumente, é feita de forma fracionada e desconfortável (McLean et al., 2017; Park et al., 2017). Há dano evidente e progressivo da vida funcional destes pacientes com prejuízo em diferentes graus do exercício das atividades da vida diária (AVD).

Portanto, como doença relacionada à terceira idade, a DP não deve ser desconsiderada quando estudamos pacientes com SF. A inter-relação entre estas duas morbidades é óbvia, porém a dinâmica entre elas ainda muito pouco conhecida. Não sabemos como os múltiplos determinantes das duas doenças interagem e qual é o impacto na qualidade de vida e mortalidade de uma em relação à outra em pacientes que, desafortunadamente, são portadores das duas.

1.8 Classificação Funcional da Doença de Parkinson – A Escala UPDRS

A abrangente escala elaborada e modificada em 2008 pela *Movement Disorder Society* chamada de *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS), já é bem estabelecida no seguimento da DP (Ahmed et al., 2008; Nicoletti et al., 2017; Holden et al., 2018; Thaler et al., 2018) e avalia sobretudo seus aspectos funcionais e motores.

A escala UPDRS possui quatro partes:

Parte I: experiências não-motoras de vida diária

Parte II: experiências motoras de vida diária

Parte III: exame motor

Parte IV: complicações motoras.

Favorecem a escala UPDRS sua utilização universal, aplicação abrangente dentro do espectro clínico da DP dentro de seguimento longitudinal, abrangência em relação aos sinais e sintomas motores da doença e, finalmente, sua validade e confiabilidade (Garcia-Ruiz et al., 2018; Skorvanek et al., 2018).

De forma semelhante ao explicado em relação aos critérios fenotípicos de Fried, a escala UPDRS também é a mais utilizada em trabalhos acadêmicos da literatura médica ao redor do globo e possui itens que favorecem a comparabilidade longitudinal e transversal de seus dados, individualmente ou em bloco, entre grandes centros (Venuto et al., 2016; Holden et al., 2018; Skorvanek et al., 2018). Por exemplo, em determinado trabalho podemos usar a escala por inteiro ou apenas o bloco I (experiências não motoras da vida diária). Para ser mais específico, poderíamos usar somente o item referente à presença de humor depressivo, alucinações ou déficit cognitivo, etc Anexo 2).

A escala UPDRS tem excelente índices de validade e pertinência clínica em seus diferentes domínios (Parashos et al., 2014; Venuto et al., 2016; Skorvanek et al., 2018). É uma escala robusta com diversas subdivisões intercomparáveis e separáveis em cada uma das 4 partes (Parashos et al., 2014). Apesar de seu estudo ser mais restrito aos meios acadêmicos devido à extensão e complexidade de aplicação, apresenta um vasto panorama de variáveis com possibilidade de ampla avaliação

clínica transversal e, se analisada ao longo do tempo, longitudinal, da progressão da DP (Venuto et al., 2016).

1.9 A Doença de Parkinson e a Síndrome de Fragilidade

Apesar dos tratamentos disponíveis, pacientes com DP apresentam deterioração clínica progressiva. Esta piora ocorre paralelamente com o avançar da idade e, com boa probabilidade, associada ao advento de fatores relacionados com a SF (Ahmed et al., 2008; Roland et al., 2014; Vetrano DL, 2017a; Onder et al., 2018). Algumas questões interessantes e importantes surgem desta relação entre a DP e a SF:

- 1. Qual a percentagem esperada de pacientes com DP que possuem SF?**
- 2. Quais seriam então as relações identificáveis da SF e a DP?**
- 3. Estas relações entre DP e SF seriam constantes ao longo do tempo?**
- 4. Poderiam ser estas relações, se identificáveis, independentes ou sinérgicas (dependentes)?**
- 5. Seriam estas relações determinantes na evolução clínica dos pacientes com DP e SF?**
- 6. Finalmente, poderiam estas relações identificadas sofrer intervenções de forma a reduzir o impacto de uma síndrome sobre a outra, ajudando a prevenir e melhorar o prognóstico de pacientes com DP e SF?**
- 7. Seria possível prever quais pacientes com DP teriam maior chance de desenvolver SF?**

Pacientes com DP poderiam, hipoteticamente, ser diagnosticados

erroneamente com SF e a presença de SF, por outro lado, ser confundida com resposta terapêutica pobre dentro da evolução da DP. A literatura ainda não apresenta estudos e dados significativos sobre a interação entre comorbidades e a SF, especialmente no que se refere à DP.

O diagnóstico de SF durante os estágios iniciais de DP poderia contribuir para a melhora da eficiência do planejamento terapêutico e a preservação da independência funcional (Ahmed et al., 2008; Roland et al., 2012a,b; Silva et al., 2017), especialmente no que se refere aos sintomas não motores da DP (Li et al., 2010; Chaudhuri et al., 2011), pois a SF age como um vetor modificador dos riscos e benefícios do tratamento de doenças crônicas (Onder et al., 2018).

Para um exemplo das relações entre as duas síndromes, as alterações degenerativas neuromusculares associadas à SF exacerbariam a sintomatologia motora da DP (Roland et al., 2012b,c; Vetrano et al., 2018b), o que pode gerar maior fadiga muscular, que resulta, por sua vez, em aumento dos relatos clínicos de exaustão (Roland et al., 2012c). Sabe-se que a DP realmente cursa com perda acelerada de fibras musculares e necessidades crescentes de esforço físico e cognitivo para realizar as mesmas funções ao longo do tempo (Roland et al., 2014; Vetrano et al., 2018b), já que a capacidade de força decrescente entre pacientes com DP faria com que os mesmos necessitassem de limiares de força muscular progressivamente mais altos para realizar a mesma atividade e, por consequência, evidente declínio na performance física (Roland et al., 2014).

Em estudo raro relacionando a DP e SF, avaliações eletroneuromiográficas sequenciais apontariam, segundo o estudo de Roland et al. (2014), para correlação significativa entre aumento da amplitude de potenciais de ação e incidência de SF em

pacientes com DP. A autora aponta ainda, especificamente, que intolerância ao exercício e fadiga são características secundárias ao comprometimento mitocondrial, particularmente nos neurônios nigrais da substância negra observados em pacientes com DP (Roland et al., 2014). Estes sinais poderiam confundir-se com sinais clínicos da SF manifestados de forma indireta em pacientes com DP.

A identificação da SF em pacientes com DP poderia, desta forma, melhorar o prognóstico, visando sintomas tratáveis e passíveis de prevenção. A identificação da SF em pacientes com DP teria, portanto, valor terapêutico.

Apesar disto, como afirmado em parágrafos anteriores, há poucos trabalhos na literatura relacionando o seguimento da DP com a SF (Ahmed et al., 2008; Roland et al., 2012a,b,c; Roland et al., 2014; Seiffert et al., 2017; Li et al., 2010) pois, normalmente, estudos com SF excluem de sua coorte doenças neurodegenerativas.

Apesar da DP e a SF apresentarem etiologias diferentes, estão potencialmente relacionadas quanto ao prognóstico (Ahmed et al., 2008), e a progressão de ambas converge para um estado de incapacidade igualmente grave e incapacitante. Não é difícil verificar a razão disto se considerarmos, como explicitado em parágrafos anteriores, que a disfunção dos gânglios da base na DP pode desencadear um desequilíbrio estrutural nos vários sistemas fisiológicos do idoso resultando em sarcopenia, ataxia de marcha, depressão e, principalmente, redução drástica da capacidade do paciente para realizar as atividades da vida diária e da vida civil e laborativa (Ahmed et al., 2008; Li et al., 2010; Chaudhuri et al., 2011; Vetrano et al., 2018).

Seria importante, portanto, correlacionar a apresentação clínica da DP (através da escala UPDRS, por exemplo) com os critérios de Fried e estudar a evolução das duas ao longo de determinado espaço de tempo, procurando fatores em comuns, prognósticos e de potencial alvo terapêutico.

Ahmed et al. (2008) realizou estudo transversal para melhor elucidação entre a SF e a DP em pacientes com bom controle terapêutico. Os autores deste estudo usaram, de forma adaptada, os critérios de Fried (anexo 1) com os seus 5 componentes (exaustão, velocidade de marcha, força de preensão, gasto calórico ou atividade física e perda de peso) comparando-os com a escala UPDRS. O estudo foi feito com 50 pacientes (32 homens e 16 mulheres) e ao final do mesmo, verificou-se que, reunindo todos os pacientes, o número de componentes positivos para fragilidade estava diretamente relacionado ao aumento na pontuação da Escala UPDRS e a evolução da DP, com uma associação direta mais específica entre a velocidade de caminhada dentro dos critérios de Fried e a evolução da escala UPDRS. Sendo mais específico, no estudo de Ahmed et al. (2008) a medida de atividade física dos pacientes melhor discriminou aqueles entre os pacientes com DP que preenchiam critérios para SF e aqueles que não preenchiam. E o mais importante: o número de componentes positivamente observados dentro dos 5 critérios de fragilidade de Fried estariam diretamente relacionados com a severidade da DP. Os autores salientam que 1 em cada 3 pacientes otimamente tratados para DP apresentaram critérios para fragilidade, ou seja, uma prevalência aproximadamente 5 vezes maior do que a observada na população geriátrica em geral (Ahmed et al., 2008).

De qualquer forma, é importante ressaltar que, neste estudo, somente foram incluídos pacientes otimizados para o tratamento da DP. Seria razoável supor que a prevalência da SF em pacientes com DP em geral (ou seja, incluindo aqueles com qualquer tipo de resposta terapêutica), seja ainda maior.

Qual seria ainda a correlação entre os critérios de Fried e a funcionalidade física e cognitiva de pacientes com DP? Seria a SF uma síndrome que precede, acompanha ou segue o aparecimento da DP proporcionalmente?

Como mencionado anteriormente, a principal razão para a escassez de estudos comparativos e longitudinais entre a DP e SF talvez seja a dificuldade em separar potenciais variáveis de confusão comuns às duas síndromes, como a sarcopenia, a fadiga, a depressão, o déficit cognitivo e a idade cronológica normalmente avançada, além das características clínicas específicas e inerentes à DP. Mas esta dificuldade não seria razão ainda maior para se estudar com mais detalhes a relação entre estas duas morbidades tão prevalentes? Novos estudos surgiram nos últimos anos (Li et al., 2010; Seiffert et al., 2017; Onder et al., 2018; Vetrano et al., 2018b), mas o campo parece estar apenas começando a ser explorado.

A identificação precoce da SF em pacientes com DP é bastante relevante, considerando que, grande parte dos idosos com DP que vivem de forma independente em suas casas estão em risco de desenvolverem SF e, conseqüentemente, perda da qualidade de vida, declínio funcional e morte precoce (Li et al., 2010; Onder et al., 2018; Vetrano et al., 2018b).

O reconhecimento precoce da SF em pacientes com DP inicial pode, desta forma, contribuir para o melhor manejo destes pacientes e, principalmente, o retardo

e a prevenção da incidência e prevalência de fatores de fragilidade que prejudiquem ou, até mesmo, impeçam sua independência funcional.

Estudos longitudinais contribuiriam para melhor avaliar se a SF precede, acompanha ou sucede o surgimento da DP e também, se as duas síndromes compartilham de fatores etiológicos e prognósticos em comum (Ahmed et al., 2008). E não menos importante, poderíamos entender melhor se fatores de interação entre a DP e a SF poderiam ser identificados e tratados de forma a diminuir a possível sinergia negativa entre as duas doenças. Como observa Chamberlain et al. (2016): apesar da existência de múltiplos estudos demonstrando a utilidade de medidas da SF de forma transversal, poucos dados existem considerando os efeitos de mudanças longitudinais na SF e seus efeitos adversos ao longo do tempo.

Portanto, é de grande importância o estudo das relações entre pacientes com SF e DP para o planejamento de possíveis medidas preventivas, diagnósticas e terapêuticas dentro da saúde pública, embasando políticas voltadas para a manutenção da saúde física, mental, da capacidade funcional, da independência e da autonomia desta população, além de, possivelmente, reduzir o risco de morte destes pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Estudar uma coorte de pacientes com DP e SF.

2.2 Objetivos Específicos

Estudar características da coorte de pacientes com DP que possam ter influência na incidência da SF.

Estudar variáveis clínicas da DP que possam estar associadas ao fenótipo da SF tanto transversal como longitudinalmente.

Avaliar correlações possíveis entre estas características, que possam ajudar a entender a SF e seus determinantes dentro de uma coorte de pacientes com DP e, por outro lado entender fatores determinantes na SF com influência na DP.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo: observacional, prospectivo e longitudinal.

Casuística: foram avaliados 90 pacientes com DP acompanhados no Ambulatório M039 (subdivisão Doença de Parkinson e Síndrome de Fragilidade, Prof. Dr. Ivan Aprahamian, exclusivamente para execução desta pesquisa) no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, vindos de uma clínica de grande porte na zona leste da cidade de São Paulo, ao longo de 3 consultas entre o intervalo de 2 de janeiro de 2016 a 10 de julho de 2016 (183 dias). A admissão dos pacientes foi, por conveniência, a partir de sua entrada na clínica privada. O convite à participação da pesquisa e seu seguimento clínico para fins de pesquisa não estava atrelado à conduta terapêutica.

Crítérios de inclusão: pacientes com diagnóstico de DP em acompanhamento clínico, com avaliação clínica, geriátrica e neurológica, colaborativos com os testes realizados neste estudo e estáveis clinicamente, com ausência de tratamentos oncológicos ou mesmo presença de câncer, ausência de transtornos psiquiátricos ou outras doenças neurológicas incapacitantes em atividade nos últimos 6 meses; especificamente foram excluídos do estudo pacientes com sinais de depressão maior como anedonia, perda ou ganho significativo de peso, distúrbios significativos psicomotores e na concentração ou no sono. Os pacientes, no entanto, podem estar usando antidepressivos especificamente para a depressão ou não, desde que compensados clinicamente; assinar voluntariamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo 4).

Critérios de exclusão: pacientes com oscilação do nível de consciência ou que encontravam-se incapacitados para o exercício das suas atividades usuais da vida diária sem a ajuda de terceiros na maior parte do dia; recusa em colaborar com os testes aplicados; outros comprometimentos funcionais ou sensoriais que impeçam a aplicação dos testes propostos; fratura em membros nos últimos 6 meses; acidente vascular encefálico nos últimos 6 meses; internação clínica ou cirúrgica nos últimos 3 meses; depressão grave.

Instrumentos de avaliação: foram aplicados, em cada uma das três consultas, os critérios de Fried para SF (anexo 1), a UPDRS (anexo 2) para avaliação clínica da DP e o Mini-Exame do Estado Mental (anexo 3) para avaliação cognitiva breve.

3.2 Escala UPDRS

Como descrito anteriormente na introdução, a escala se divide em quatro partes:

Parte I: experiências não-motoras da vida diária

Parte II: experiências motoras da vida diária

Parte III: exame motor

Parte IV: complicações motoras.

3.2.1 Parte I - Experiências Não Motoras da Vida Diária

Dividiremos a primeira parte da UPDRS em duas subseções, sendo a primeira do item 1.1 até 1.6, referente ao que se chama de comportamentos complexos (aspectos psiquiátricos da DP). A segunda subseção abrange o item 1.7 até o item

1.13, ou seja, aspectos não motores relacionados à possível interferência na vida e atividades da vida diária dos pacientes.

1.1- Distúrbio Cognitivo

O primeiro item, distúrbio cognitivo, foi questionado a cada paciente e seu acompanhante nas três consultas do estudo. A referência, seguida em todos os itens desta escala, é a presença ou não de dificuldades cognitivas para a realização de atividades da vida diária. Logicamente, cada paciente, em suas particularidades da vida diária, possuía ou não dificuldades para a realização de suas atividades específicas. Por exemplo, uma dona de casa teria ou não dificuldades para realização de afazeres domésticos, ao passo que um executivo diretor de uma empresa as teria ou não para tomar decisões pertinentes ao seu cargo. A pergunta foi realizada também a acompanhantes, como controle externo. A gradação foi feita de 0 a 4, sendo que a maior nota entre a obtida do paciente ou acompanhante foi utilizada em cada ocasião.

1.2 Halucinações

A verificação da presença de halucinações foi coletada de forma semelhante ao item anterior, inclusive com pergunta cruzada a acompanhante. A nota poderia ser também de 0 a 4. Neste item e nos 5 próximos, o relato de acompanhantes tendia a ser mais expressivo.

1.3 Humor Depressivo

Coletada de forma idêntica aos dois itens anteriores, com escala variando de 0 a 4.

1.4 Ansiedade

Verificação dos níveis de ansiedade relatados pelos pacientes e acompanhante, variando de 0 a 4.

1.5 Apatia

Verificação da presença e intensidade de apatia relatados pelos pacientes e acompanhante, variando de 0 a 4.

1.6 Sintomas de Desequilíbrio Dopaminérgico

Neste item foram coletadas informações pessoais, principalmente referentes à semana anterior à consulta, relacionadas a comportamento impulsivo (por exemplo: compras excessivas, jogo patológico, agressividade) associadas à disfunção dopaminérgica secundária à reposição por medicamentos (levodopa e pramipexol). A escala variou também de 0 a 4, sendo considerada a resposta de intensidade mais elevada, do paciente ou seu acompanhante.

1.7 Problemas Relacionados ao Sono

Foi perguntado a cada paciente e seu acompanhante a presença ou não de problemas relacionados ao sono, com intensidade de 0 a 4.

1.8 Sonolência Diurna

Este item foi coletado de forma semelhante ao item anterior, com intensidade variando de 0 a 4.

1.9 Presença de Dor ou Outras Sensações

A presença de dor franca ou suas variações (sensações desagradáveis) em qualquer região do corpo foi questionada com escala de intensidade de 0 a 4

(crescente). Neste caso, não consideramos a avaliação de acompanhante, por ser dado subjetivo e individual.

1.10 Problemas Urinários

A cada paciente foi questionado sobre a presença de incontinência urinária, dentro da escala de 0 a 4 de intensidade.

1.11 Constipação

Em seguida á pergunta anterior, questionamos sobre a presença ou não de constipação no último mês anterior á consulta, variando de intensidade de 0 a 4, conforme detalha as instruções da escala UPDRS (anexo 2).

1.12 Hipotensão Postural

Durante as três consultas, questionamos sobre a presença e intensidade de sinais condizentes com hipotensão postural, como tontura frequente ao levantar-se, sensação ou presença de desmaio, sensação de “cabeça vazia” (a expressão foi usada para melhor compreensão pelos pacientes de diferentes níveis sócio culturais).

1.13 Fadiga

Por último, dentro da primeira parte, questionamos ao paciente sobre sensação de fadiga relacionada ás atividades da vida diária ocorrida no último mês, incluindo eventos sociais. Enfatizamos a distinção entre fadiga (como cansaço, inaptidão), sonolência e apatia (diminuição da vontade de realizar estas atividades, mas não relacionada ao cansaço físico).

3.2.2 Parte II: Experiências Motoras da Vida Diária

2.1 Fala (Discurso)

Neste primeiro item da segunda parte, foi questionado a cada paciente e seu acompanhante sobre a existência ou não de problemas relacionados à fala e as atividades da vida diária. A escala variou de 0 a 4.

2.2 Excesso de Salivação

Questionou-se sobre problemas relacionados ao excesso de saliva ao longo do dia com possível prejuízo das atividades da vida diária. A escala variou de 0 a 4.

2.3 Mastigação e Deglutição

Questionou-se sobre dificuldades relacionadas à mastigação e deglutição aos pacientes e seus acompanhantes. A escala variou de 0 a 4 de intensidade.

2.4 Dificuldade para Alimentar-se

Neste item, os pacientes foram questionados sobre dificuldades na instrumentalização da alimentação, como segurar talheres, manusear petiscos e cortar alimentos. A intensidade variou de 0 a 4.

2.5 Vestir-se

Questionou-se aos pacientes sobre a presença de dificuldades para vestir-se, incluindo jóias e acessórios normalmente usados. A escala variou de 0 a 4.

2.6 Higiene

Os pacientes e seus acompanhantes foram solicitados a relatar problemas referentes á higiene diária, comparado com o estado anterior ao aparecimento da DP. A escala variou de 0 a 4.

2.7 Escrita

Os pacientes foram questionados sobre dificuldades para escrever à mão e a legibilidade de sua escrita. Especificamente, foram questionados sobre a redução do tamanho de sua caligrafia. A escala variou de 0 a 4.

2.8 Hobbies e Atividades de Lazer

Cada paciente, de forma individual e com questões naturalmente abertas, foi questionado sobre dificuldades para a realização de Hobbies e, na ausência destes, outras atividades prazerosas. A escala variou de 0 a 4.

2.9 Virar-se na Cama

Os pacientes foram questionados sobre dificuldades, durante o sono e para virar-se na cama. A escala variou de 0 a 4.

2.10 Tremores

Os pacientes foram questionados sobre a presença de tremores, principalmente de extremidades, e a interferência destes nas suas atividades da vida diária.

2.11 Dificuldades para Sair da Cama, do Carro ou de uma Cadeira mais Profunda

Foram questionados sobre eventuais dificuldades para levantar-se da cama, de um sofá mais profundo ou sair do carro. A escala variou de 0 a 4, com 0 sendo “dificuldade nenhuma” e 4 “sempre necessito de ajuda”.

2.12 Caminhar e Equilíbrio

Os pacientes foram questionados sobre dificuldades para caminhar relacionadas ao equilíbrio. A escala variou de 0 a 4, com 0 sendo “dificuldade nenhuma” e 4 “sempre necessito de ajuda”.

2.13 Congelamento (*Freezing*)

Os pacientes foram questionados sobre a existência e grau da sensação e sinal de congelamento (*freezing*) ao iniciar caminhada, e sua interferência nas atividades da vida diária. Outra forma de questionar estes pacientes sobre este sintoma comum da DP foi a presença ou não de “patinação” (festinação) ao iniciar movimento de caminhada. A intensidade variou de 0 a 4, sendo 0 a ausência desta sensação e 4 a necessidade frequente de ajuda, seja ela mecânica ou realizada por terceiros, para caminhar.

3.2.3 Parte III: Exame Motor

Itens 3 A, B e C

Os primeiros 3 itens são itens qualitativos em sequência A, B e C. O item 3A

questiona ao paciente se o mesmo está ou não em uso de medicações antiparkinsonianas. O item 3B sobrepuja-se ao item anterior pois questiona àquele paciente que respondeu afirmativamente (ou seja, está recebendo medicação antiparkinsoniana) se estas estão sendo efetivas (*on*) ou inefetivas (*off*). Já o item 3C questiona especificamente se, dentre as medicações recebidas, a reposição com levodopa (em suas diferentes formulações comerciais) está sendo feita.

3.1 Fala

Observou-se em cada paciente sua fala e discursos durante conversações triviais e espontâneas (por exemplo, sobre a sua rotina, política, futebol, etc.). Foi avaliada a inteligibilidade de sua fala e capacidade de se expressar através dela. A intensidade variou de 0 a 4.

3.2 Expressão Facial

Observou-se, sem comunicação explícita, o paciente sentado durante 10 segundos. Prestou-se atenção à frequência do piscar de olhos, expressões faciais e sorriso espontâneo, abertura dos lábios (quanto maior a abertura, maior a intensidade do sinal), assim como a perda de expressão facial. A intensidade variou de 0 a 4, sendo 0, por exemplo, expressão facial normal e 4 *fácies* em máscara com lábios abertos pela maior parte do tempo (característica do parkinsonismo franco).

3.3 Rigidez

A rigidez foi avaliada através de movimentos passivos e o paciente sentado em posição relaxada nas seguintes partes do corpo: pescoço, membros superiores direito e

esquerdo e membros inferiores direito e esquerdo. Se nenhuma rigidez foi detectada, realizou-se manobra de ativação como o estalar de dedos, abertura e fechamento do punho ou manipulação do calcanhar não examinado. Para cada subitem (parte do corpo) a intensidade variou de 0 a 4, sendo 0 a ausência de rigidez e 4 a presença de rigidez sem a necessidade da manobra de ativação.

3.4 Finger Tapping

Manobra bastante usada durante o dia a dia ambulatorial, pediu-se a cada paciente para que a realizasse na mão direita e esquerda. A intensidade variou de 0 a 4 em cada membro (direito e esquerdo).

3.5 Movimentos da Mão

Pediu-se para cada paciente realizar o movimento de fechar os punhos direito e esquerdo separadamente com as articulações do cotovelo dobradas por 10 vezes, da forma mais completa e rápida possíveis. Observou-se, principalmente, amplitude decremental, interrupções e hesitações. A intensidade variou de 0 a 4.

3.6 Pronação e Supinação das Mãos

Pediu-se a cada paciente, após breve demonstração, para que estendesse os braços à frente de seu corpo com as palmas para baixo. Em seguida os pacientes deveriam virar a palma da mão para cima e voltar à posição com a palma para baixo, de forma alternada por 10 vezes da forma mais rápida e completa possíveis. Observou-se, principalmente, amplitude decremental, interrupções e hesitações. A intensidade variou de 0 a 4.

3.7 Toe Tapping

Com os pacientes sentados em uma cadeira reta, após demonstração, pediu-se a cada paciente para que fixa-se o calcanhar ao chão e bate-se de forma espontânea os dedos dos pés no chão o mais rápido possível. Cada membro foi avaliado separadamente. Observou-se, principalmente, amplitude decremental, interrupções e hesitações. A intensidade variou de 0 a 4.

3.8 Agilidade das Pernas

Com os pacientes sentados em uma cadeira reta, após demonstração, pediu-se a cada paciente para que fixa-se os pés ao chão em posição confortável e para que, em seguida, bate-se de forma espontânea os pés no chão o mais rápido possível. Cada membro foi avaliado separadamente. Observou-se, principalmente, amplitude decremental, interrupções e hesitações. A intensidade variou de 0 a 4.

3.9 Levantar-se da Cadeira

Pediu-se a cada paciente para que sentasse em uma cadeira reta, com os dois pés no chão. Em seguida, pediu-se a cada paciente para que cruzasse os braços em volta do tórax e, em seguida, tentasse levantar-se. Se o paciente não obtivesse sucesso, permitiu-se que repetisse a tentativa por mais duas vezes. Em caso de novo insucesso, permitiu-se a movimentação do quadril para uma região pouco mais à frente na cadeira, por uma única vez. Se o paciente ainda assim não conseguisse realizar a tarefa, permitiu-se ao mesmo ajuda com as mãos para levantar-se por mais três tentativas. Em caso de insucesso, ajudamos o paciente a levantar-se. A

intensidade variou de 0 a 4.

3.10 Marcha

Avaliou-se a marcha de cada paciente pedindo para que os mesmos caminhassem em linha reta por cerca de 10 metros e, em seguida, retornassem em direção ao examinador. A intensidade deste item variou de 0 a 4, sendo 0 a ausência de problemas na marcha - ou marcha normal - e 4 a impossibilidade total de caminhar (ou apenas com a ajuda de terceiros).

3.11 Congelamento da Marcha

Seguindo o mesmo exame realizado no item anterior, avaliou-se a presença de “congelamento” da marcha, especialmente sinais claros de hesitação e paradas abruptas ao chegar ao fim do trecho ou virar-se. A intensidade variou de 0 a 4.

3.12 Instabilidade Postural

Avaliou-se em cada paciente a resposta provocada (e com proteção atrás) por um leve empurrão rápido nos ombros enquanto o paciente estava em pé com os olhos abertos e os pés bem fixados ao chão. Ou seja, testou-se a retropulsão. Após o empurrão, foram considerados normais até 2 passos para a manutenção do equilíbrio. A intensidade variou de 0 a 4.

3.13 Postura

Testou-se a postura pedindo aos pacientes que mantivessem a posição ereta após levantar-se da cadeira, ao caminhar e ao serem testados para a presença de

reflexos posturais. Observamos, especialmente, movimentos de flexão e desvio para os lados. A intensidade variou de 0 a 4.

3.14 Bradicinesia

Este item foi obtido durante a avaliação global dos pacientes, sendo observados especificamente quanto à redução da velocidade dos movimentos, hesitação, diminuição da amplitude e pobreza dos movimentos em geral, incluindo o empobrecimento espontâneo da expressão gestual. A intensidade variou e 0 a 4.

3.15 Tremor das Mãos

Para avaliar este item pedimos aos pacientes para que estendessem os braços à frente do corpo com as palmas das mãos viradas para baixo. Os pulsos deviam estar retos e os dedos confortavelmente separados para que não se tocassem. Os membros direito e esquerdo foram observados e pontuados separadamente. Qualquer tremor de repouso reemergente foi também considerado (normalmente após manobra divergente – por exemplo, mexer o pescoço - e localizado nas mãos). A intensidade variou e 0 a 4 de acordo com a amplitude do tremor.

3.16 Tremor Cinético das Mãos

Realizado a partir da manobra índice-nariz nos membros superiores direito e esquerdo. A intensidade variou de 0 a 4.

3.17 Tremor de Repouso

Este item é deixado de forma proposital para o final do exame motor, de forma

a permitir a observação durante todos os itens anteriores. Especificamente neste item, o tremor de repouso é acessado através da observação do paciente sentado e calmo, com as mãos posicionadas sobre os braços da cadeira, durante 10 segundos. É importante referir que, de maneira alternativa - e até mais eficiente - o tremor de repouso é (e foi) - melhor observado em momentos nos quais o paciente não estava consciente de estar sendo observado. Os quatro membros foram observados e receberam pontuação correspondente a intensidade de 0 a 4.

3.18 Constância do Tremor de Repouso

Este item também foi propositalmente deixado para o final do exame para que o tremor de repouso pudesse ser avaliado em sua constância durante a avaliação de todos os itens anteriores. A intensidade variou de 0 a 4, sendo 0 a ausência de tremor de repouso, 1 a presença do tremor em cerca de 25% de todo o exame, 2 em cerca de 25 a 50%, 3 em 51 a 75% e 4 acima de 75 % de todo o exame.

Em seguida, foram realizados mais 2 itens com relação à:

3.19 Item Qualitativo

A) Presença de discinesias durante o exame, sendo a resposta sim ou não.

B) Em caso de resposta positiva, foi questionado se estes movimentos interferiram com a sua classificação das intensidades dos sintomas. A resposta poderia ser sim ou não.

3.20 Escala de Hoehn e Yahr (em anexo 5)

Este item, descrito pormenorizadamente em anexo, descreve se os sintomas avaliados nos itens anteriores são majoritariamente ausentes ou presentes em 1 membro (intensidade 1) até a necessidade de cadeira de rodas ou estágio de paciente acamado (intensidade 5). A intensidade, portanto, variou de 1 a 5.

3.2.4 Parte IV: Complicações Motoras.

Na 4ª parte final da Escala UPDRS procurou-se avaliar 2 complicações motoras principais, através da história clínica e informações objetivas (observação): discinesias e flutuações motoras, incluindo estados de distonia ON/OFF na última semana (antes da consulta) dos pacientes.

Procurou-se orientar os pacientes quanto ao significado da palavra distonia como “torcimento”, “movimentos anormais”, de forma a diferenciá-la dos tremores, uma confusão comum entre médicos e pacientes. Usamos também as palavras câimbra e espasmos como sinônimos de distonia e, para a flutuação motora, as palavras “ligado e desligado” e “efeito da medicação”.

O efeito OFF é descrito como o período em que os pacientes, apesar de estarem tomando as medicações, apresentam resposta pobre e sintomática à elas ou, ainda, os momentos em que, na ausência delas, a sintomatologia típica parkinsoniana está presente e predomina. O efeito ON é descrito como aquele em que a medicação “está funcionando” ou “sossego”.

3.2.5 A) Parte IV Discinesias (Exclusivamente OFF ou Distonia)

4.1 Tempo Dispendido com Discinesias

Neste item é avaliada a percentagem de horas durante o tempo de vigília em

que o paciente teve discinesia. A intensidade variou de 0 a 4, com 0 sendo a ausência de discinesia e 4 a presença de discinesia durante mais de 75% do tempo de vigília, de forma semelhante ao realizado no item 3.18.

4.2 Impacto Funcional das Discinesias

Determinamos neste item o impacto que as discinesias acarretam nas atividades da vida diária e vida social dos pacientes. A intensidade variou de 0 a 4.

4.3 Tempo Dispendido no Estado “OFF”

A partir das horas em vigília, estimadas no item 4.1, determinamos o número de horas dentro do estado “OFF” como uma percentagem. As horas em estado “OFF” serão usadas no item 4.6 (ver abaixo). A intensidade desta escala variou de 0 a 4.

4.4. Impacto Funcional das Flutuações

Determinamos neste item o impacto das flutuações motoras nas atividades da vida diária e vida social dos pacientes. A intensidade variou de 0 a 4, sendo 0 a ausência de flutuações e 4 a impossibilidade total de realizar atividades da vida diária e sociais quando o estado “OFF” prevalece.

4.5 Complexidade das Flutuações Motoras

Determinamos neste item a previsibilidade do estado “OFF” segundo causa subjacente identificável como: dose, horário do dia, ingesta de alimentos ou ainda outros fatores. A intenção é identificar se o paciente consegue prever os períodos de estado “OFF” ao longo de seu dia. O item variou de intensidade de 0 a 4, sendo 0 a

ausência de flutuações, 1 a previsibilidade dos períodos “OFF” em mais de 75% dos casos, 2 em 51% a 75%, 3 em 26% a 50%, 4 em menos de 25% dos episódios.

4.6 Distonia Dolorosa

A partir das horas de estado “OFF” determinadas no item 4.3, perguntamos em que percentagem deste tempo ocorre distonia dolorosa. A escala variou de 0 a 4 de intensidade, sendo 0 a ausência de distonia dolorosa ou estado “OFF”, 1 a presença de distonia em menos de 25% do estado “OFF”, 2 em 26% a 50%, 3 em 51% a 75% e 4 em mais de 75%.

Com este item finalizamos a aplicação da escala MDS-UPDRS.

Para fazer a contagem dos pontos, se dividirmos esta escala em 4 partes (como supracitado):

A **Parte I:** Experiências Não-Motoras da Vida Diária pode variar entre 0 e 52 pontos em itens quantitativos (ou seja, que valem pontos e não são perguntas qualitativas tipo “sim” ou “não”).

A **Parte II:** Experiências Motoras da Vida Diária pode variar entre 0 a 52 pontos em itens quantitativos.

A **Parte III:** Exame Motor pode variar entre 0 e 137 pontos pois apresenta itens (3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.15, 3.16 e 3.17) com diversos subitens (partes do corpo) que devem então, ser multiplicados de acordo. Apresenta ainda 5 perguntas extras qualitativas (3a, 3b e 3c e 2 perguntas sobre o impacto das discinesias no item 3.19), que não agregam valor à pontuação e, ainda, finalmente, uma escala funcional de *Hoehn and Yahn* com intensidade de 0 a 5 pontos.

A **Parte IV:** Discinesias (Exclusivamente OFF ou Distonia) pode variar entre 0 e 24 e não apresenta perguntas qualitativas.

Desta forma, se somarmos as 4 partes quantitativas da escala MDS-UPDRS poderemos encontrar valores entre 0 e 265 pontos.

3.2.6 Critérios Fenotípicos de Fried

Neste subitem da metodologia descreveremos a metodologia da aplicação dos critérios de Fried, também conhecidos como Critérios fenotípicos de Fried ou Critérios de Fragilidade do Cardiovascular Health Study (CHS).

Segundo a pontuação dos critérios, 3 fenótipos são possíveis:

-Robusto

-Pré – Frágil

-Frágil

Robusto é aquele paciente que não apresenta positividade para nenhuma das 5 variáveis presentes. Pré-Frágil é aquele que apresenta positividade para 1 ou 2 variáveis e frágil é aquele que apresenta positividade para 3 ou mais variáveis.

Assim, como mencionado na introdução os Critérios Fenotípicos de Fried são divididos em 5 itens, quais sejam:

- 1) Perda de peso não intencional no último ano**
- 2) Fadiga**
- 3) Baixa atividade Física**
- 4) Redução da velocidade de caminhada**

5) Redução da Força de preensão manual

A seguir vamos detalhar a metodologia para obtenção de dados de cada uma. Para isto usamos, em parte, a adaptação aos critérios de Fried utilizada na dissertação de mestrado de Nunes (2011), que comparou em detalhes a abordagem objetiva formal e a abordagem subjetiva para a mensuração dos critérios. A autora chegou à conclusão de que ambas são equivalentes pois, pelas suas próprias palavras:

“O fenótipo de fragilidade é a manifestação externa de um processo interno e progressivo, sendo visível e perceptível. Considera-se que os próprios idosos e as pessoas que o cercam sejam capazes de identificá-lo subjetivamente, e essa identificação estaria próxima da avaliação obtida objetivamente”.

Desta forma, alguns componentes dessa avaliação foram obtidos por meio de perguntas dicotômicas do tipo “sim” ou não” da seguinte forma (Nunes, 2011):

1) Perda de peso

Perguntou-se ao paciente se, nos últimos 12 meses, havia perdido peso sem fazer nenhuma dieta. Além disto, cada paciente foi pesado em cada uma das 3 consultas em balança da marca G-TECH modelo *glass-8*.

2) Redução da força de preensão

Perguntou-se a cada paciente se, nos últimos 12 meses o mesmo achava que sua força havia diminuído. Neste item, como adaptação, usamos um dinamômetro da marca *Hydraulic Hand Dynamometer, Model SH5001, Saehan* em cada consulta e inserimos os valores em uma tabela.

Tabela 1. Valores de referência para força de preensão segundo o índice de massa corporal de homens e mulheres

Homens	
Quartil de IMC (kg/m ²)	Força de preensão manual (kg)
<_ 24	<_ 29
24,1 - 26	<_ 30
26,1 - 28	<_ 30
> 28	<_ 32
Mulheres	
Quartil de IMC (kg/m ²)	Força de preensão manual (kg)
<_ 23	<_ 17
23,1 - 26,0	<_ 17,3
26,1 - 29	<_ 18,0
> 29	<_ 21,0

3) Baixa atividade Física

Perguntamos a cada paciente se o mesmo realizava atividades físicas em maior ou menor quantidade do que o mesmo período do ano anterior. Valorizamos quedas abruptas no nível de atividade física (como a parada abrupta na realização das mesmas). Pacientes que relataram um decréscimo discreto em relação ao ano anterior, mas que mantinham-se fisicamente ativos (30 minutos de atividade física 3 x semana) não foram considerados como positivos para este item dentre os critérios de Fried.

4) Redução da velocidade de caminhada:

Para cada paciente foi realizado o teste da velocidade da caminhada em 3 metros sem obstáculos, em sua marcha habitual com ou sem dispositivo auxiliar de marcha. Esta velocidade foi estratificada por sexo e altura segundo a tabela usada por Fried no artigo de 2001 e adaptada no estudo de Nunes (2011). A redução da velocidade de caminhada foi aferida de forma dicotômica.

Tabela 2. Tempo de caminhada segundo a altura de homens e mulheres (velocidade de caminhada)

Homens	
Altura (m)	Tempo de caminhada (s)
Altura $\leq 1,65$	$\geq 6,0$
Altura $> 1,65$	$\geq 6,0$
Mulheres	
Altura (m)	Tempo de caminhada (s)
Altura $\leq 1,52$	$\geq 7,0$
Altura $> 1,52$	$\geq 6,0$

5) **Fadiga**

Para este item foram realizadas duas perguntas:

a) Com que frequência, na última semana, o Sr (a) sentiu que tudo que fez exigiu um grande esforço?

b) Com que frequência, na última semana, o Sr (a) sentiu que não conseguiu levar adiante as atividades usuais de sua vida diária?

Para estas perguntas as respostas foram divididas em intensidade por valores compatíveis com:

0: raramente ou nunca (menos de 1 dia)

1: algum ou parte do tempo (1 a 2 dias)

2: uma parte moderada do tempo (3 a 4 dias)

3: todo tempo.

Pacientes que responderam “2” ou “3” a pelos menos uma das perguntas foram categorizados como positivos para o item fadiga. O item variou de intensidade de 0 (ambas perguntas respondidas da forma “raramente ou nunca”) a 6 (ambas perguntas respondidas da forma “todo tempo”).

3.2.7 Mini Exame do Estado Mental

Em cada consulta, para avaliação do nível cognitivo, cada paciente foi avaliado segundo o Mini Exame do Estado Mental de Folstein (MEEM ANEXO III), levando-se em conta o corte de 26 ou mais pontos como normal, segundo a média de escolaridade de aproximadamente 5 anos).

3.2.8 Procedimentos do Projeto

Procedimentos do projeto: os pacientes avaliados neste projeto, provenientes de uma grande clínica privada na zona leste da cidade de São Paulo (SP), fizeram parte de uma coorte de pesquisa clínica com foco em DP e SF, na qual realizaram-se avaliações protocolares periódicas, uma no início do estudo (*baseline*), outra no meio do estudo e outra após cerca de 6 meses do início. Estas avaliações consistem na entrevista e exame clínico abrangente do paciente, e na aplicação dos critérios e escalas supracitados na seção

O diagnóstico clínico de DP e SF é estabelecido através de avaliação envolvendo 1 geriatra e 1 neurologista através de consenso entre ambos.

Avaliação clínica: foram aplicados, em cada uma das três consultas, um questionário contendo as seguintes informações e variáveis: sexo, idade, escolaridade, presença ou não de comorbidades, medicamentos em uso, variáveis antropométricas

(peso e altura), índice de massa corporal (IMC), internações hospitalares no último ano e incontinência urinária e/ou fecal.

Avaliação neurológica: foi aplicado, em cada uma das três consultas, um protocolo contendo avaliação de força e tônus muscular através de dinamômetro (*Hydraulic Hand Dynamometer, Model SH5001, Saehan*), avaliação do equilíbrio, coordenação motora, reflexos, sensibilidade, marcha e presença de movimentos involuntários, majoritariamente discinesias.

Aspectos Éticos: O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e os procedimentos somente tiveram início quando o projeto foi aprovado pelas instâncias competentes. Os participantes da pesquisa e seus responsáveis receberam por escrito as informações detalhadas sobre a natureza, métodos e objetivos do estudo, incluindo-se todos os procedimentos clínicos. Após esclarecimento das dúvidas, foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, anexo IV). Para os idosos com comprometimento cognitivo leve, identificado através do rastreio com o MEEM (anexo 3) ou por suspeita clínica, o consentimento foi obtido junto aos seus responsáveis legais presentes à consulta. As informações são confidenciais e as identidades dos sujeitos serão protegidas nas publicações que, possivelmente, decorrerão do presente estudo. Será garantido o acesso às informações individuais e os sujeitos foram assegurados da possibilidade de cessar a participação a qualquer momento, sem que isto venha a causar ônus ou prejuízo ao seu tratamento. De forma alguma, a assistência ou conduta terapêutica dependeria dos resultados desta pesquisa. Todos os pacientes foram orientados quanto aos achados deste estudo ao fim do mesmo. O estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes e normas

regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos (resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde).

Análise Estatística: os dados coletados foram inseridos em uma tabela de Excel e analisados estatisticamente através do software SPSS versão 21.0. Foram analisadas as variáveis categóricas sexo, atividade física, estágio da DP dentro das 4 partes da UPDRS (anexo 2) e segundo a classificação de Hoehn & Yahr (dentro da escala UPDRS) e as variáveis contínuas idade, escolaridade, número de comorbidades, índice de massa corporal, velocidade de marcha, o escore do MEEM (anexo 3) e o escore do critério fenotípico de Fried (anexo 1). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi realizado para avaliar a distribuição das variáveis dentro da normalidade. Somente as variáveis idade e o escore do MEEM em 6 meses seguiram a distribuição normal. A comparação das variáveis agrupadas segundo a classificação dos critérios fenotípicos de Fried foi analisada pelo teste de Kruskal-Wallis (não-paramétrico) ou teste t (somente variável idade). A diferença da distribuição dos pacientes entre robustos, pré-frágeis e frágeis no início do estudo e após 6 meses de seguimento foi analisado pelo teste de McNemar. A diferença das médias do UPDRS no início e após 6 meses de seguimento foi analisado pelo teste de Wilcoxon. A correlação entre as variáveis foi analisada segundo o teste de Spearman. A associação entre o escore inicial do UPDRS e a fragilidade após 6 meses foi analisado segundo modelo de regressão logística binária com as covariáveis idade, sexo, escolaridade, escore do MEEM inicial e atividade física. Seguindo o mesmo modelo, os escores das quatro partes da escala UPDRS também foram analisados segundo a variável dependente fragilidade ao final do estudo. A associação entre a SF, o escore inicial da escala UPDRS com o escore do MEEM após 6 meses foi analisada através de modelo de regressão logística (levando em conta o corte de 26 ou mais pontos como normal,

segundo a média de escolaridade de aproximadamente 5 anos) e com as covariáveis idade, sexo, escolaridade.

4 RESULTADOS

A tabela 3 descreve as características clínicas obtidas de nossa coorte de pacientes com DP. Estudamos 90 pacientes entre 60 e 93 anos, com idade média de 75,17 anos. Durante os 6 meses de estudo não observamos *dropout*, seja por desistência (voluntária ou involuntária) ou óbito. Para os pacientes classificados como robustos (tabela 4) obtivemos uma média de 71,27 anos, para os pré-frágeis de 73,24 anos e para os frágeis de 77,06 anos. Portanto, à medida em que avançamos na classificação de fragilidade, notamos aumento também da idade média destes pacientes. Encontramos uma média geral dos anos de escolaridade de 5,29 (tabela 3), 6,4 para os pacientes robustos, 5,55 para os pré-frágeis e 4,45 anos para os frágeis (tabela 4).

Tabela 3. Características Clínicas da Amostra

	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
IDADE	90	75,17	7,75	60	93
COMORBIDADES	90	1,06	85,3%	0	3
ATIVIDADE FÍSICA	90	0,61	0,49	0	1
ESTADIAMENTO DE HOEHN E YAHR	90	1,63	0,89	1	5
UPDRS INICIAL	90	70,91	27,44	37	144
PARTE 1	90	7,74	4,73	2	19
PARTE 2	90	18,36	7,28	9	42
PARTE 3	90	26,97	8,90	13	53
PARTE 4	90	8,11	3,45	4	19
MINIMENTAL INICIAL	90	23,66	3,44	16	30
IMC1	90	19,57	5,81	12,50	60,00
FRAGILIDADE INICIAL	90	1,20	0,70	0,00	2,00
ESCOLARIDADE	90	5,29	1,93	1	9

UPDRS Inicial: Unified Parkinson's Disease Rating Scale no momento inicial, Fragilidade Inicial: critérios de FRIED obtidos no momento inicial, Minimental inicial: teste de mini mental no início do estudo., IMC1: índice de massa corporal no início do estudo.

Tabela 4. Características Clínicas Segundo os Critérios de Fragilidade

	Robusto	Pré-Fragil	Frágil	p
IDADE	71,27 + 8,24 (61 – 90)	73,24 + 7,57 (60 – 93)	77,06 + 7,09 (64 – 91)	0,038*
ESCOLARIDADE	6,4 + 1,92 (2 – 9)"	5,55 + 1,78 (1 – 8)"	4,45 + 1,82 (2 – 9)"	0,002*
COMORBIDADES	0,73 + 0,59 (0 – 2)"	1,12 + 0,92 (0 – 3)"	1,12 + 0,86 (0 – 3)"	0,310*
IMC	26,52 + 1,55 (23,67 – 29,34)	26,46 + 2,62 (21,08 – 33,79)	27,19 + 3,18 (21,46 – 32,05)	0,482*
ESTADIAMENTO DE HOEHN E YAHR	1,2 + 0,56 (1 - 3)"	1,38 + 0,54 (1 – 3)"	2,15 + 1,12 (1 – 5)"	<0,001*
UPDRS INICIAL	62,87 + 8,53 (49 – 85)	73,07 + 14,7 (57 – 113)	114,91 + 30,33 (69 – 166)	<0,001*
MINIMENTAL INICIAL	26,33 + 2,47 (23 – 30)	24,81 + 2,92 (19 – 30)	20,97 + 2,64 (16 – 26)	<0,001*
SEXO				
0 (M)	8 (53,3%)	19 (45,2%)	16 (48,5%)	0.860**
1 (F)	7 (46,7%)	23 (54,8%)	17 (51,5%)	
ATIVIDADE FÍSICA				
0 (NÃO)	3 (20%)	13 (31%)	19 (57,6%)	0,016**
1 (SIM)	12 (80%)	29 (69%)	14 (42,4%)	

UPDRS Inicial: Unified Parkinson's Disease Rating Scale no momento inicial; sexo (0 para masculino e 1 para feminino), Minimental inicial: teste de mini mental no primeiro momento; Escolaridade (anos de estudo), IMC: Índice de massa corporal no primeiro momento; *Kruskal-Wallis test ; ** Chi-square test. Observamos diferenças significativas entre robustos e pré-frágeis com relação à atividade física inicial e UPDRS inicial $p=0,016$ e $p<0,001$, respectivamente; entre robustos e frágeis com relação à idade ($p=0,038$), escolaridade ($0,002$), atividade física ($p=0,016$), UPDRS inicial ($p<0,001$), minimental inicial ($p<0,001$) e Estadiamento de Hoehn e Yahr ($p<0,001$), e entre pré-frágeis e frágeis com relação à escolaridade ($p<0,002$), atividade física ($p=0,016$), UPDRS inicial ($p<0,001$), minimental inicial ($p<0,001$) e Estádio de Hoehn e Yahr ($p<0,001$).

Quanto às comorbidades investigadas (hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, hipotireoidismo, depressão, entre outras), verificamos uma média de 1,06 (tabela 3), sendo que os pacientes pré- frágeis e os frágeis apresentaram média semelhante (tabela 4). O IMC encontrado foi semelhante entre robustos e pré-frágeis (tabela 4). Não encontramos relação estatística significativa entre o IMC aferido e a progressão para SF.

Para a escala UPDRS no início do estudo (UPDRS INICIAL) observou-se aumento crescente da pontuação em direção da fragilidade. Houve correlação estatística significativa, com $p < 0,001$ (tabela 4). Quanto ao Estadiamento de Hoehn e Yahr, observamos correlação entre a progressão para fragilidade e a piora do estadiamento (tabela 4). Pacientes robustos obtiveram em média um valor de 1,2, pacientes pré-frágeis um valor de 1,28 e pacientes frágeis um valor de 2,15 ($p < 0,001$). Na cognição, observamos que o escore do MEEM apresentou média de 23,66 pontos, declinando na direção da fragilidade (tabela 4).

A variável atividade física na rotina destes pacientes, obtida de forma binária e qualitativa, entre 0 e 1, sendo 0 a ausência e 1 a presença, mostrou, de forma significativa, correlação entre os pacientes com e sem fragilidade ($p < 0,016$). Em 15 pacientes classificados como robustos em nosso estudo (tabela 4), 80% realizavam atividades físicas variadas. Esta proporção cai para 69% dos pacientes classificados como pré-frágeis (de um total de 42) e 42% dos pacientes frágeis (de um total de 33).

Tabela 5. Associação Entre Variáveis Independentes e Fragilidade em 6 meses

Parâmetro	Beta	<i>p</i>	OR	Intervalo de confiança de 95%	
				Inferior	Superior
IDADE	0,083	0,058	1,087	0,997	1,185
ESCOLARIDADE	0,001	0,995	0,999	0,675	1,478
SEXO	0,153	0,817	0,858	0,235	3,130
ATIVIDADE FÍSICA INICIAL	0,339	0,625	1,403	0,361	5,457
MINIMENTAL INICIAL	0,192	0,123	0,825	0,646	1,053
UPDRS INICIAL	0,079	0,004	1,082	1,025	1,143

Variável dependente: Fragilidade em 6 meses. Variáveis independentes: Minimental inicial: Mini mental no início do estudo, UPDRS Inicial: escala UPDRS no momento inicial do estudo. Reg. Log. Binomial Desfecho (AOS 6 MESES). Houve significância estatística apenas em relação à escala UPDRS Inicial (0,004), porém sem significância em relação à idade, escolaridade, sexo, atividade física inicial e minimental inicial.

Na tabela 5 avaliamos a associação entre variáveis independentes, como a idade, escolaridade, sexo, atividade física, o MINIMENTAL INICIAL (teste de mini mental aferido no primeiro momento), a escala UPDRS INICIAL e a fragilidade ao final do estudo (FRAGILIDADE FINAL como variável dependente). Através de regressão binomial podemos verificar que a única variável independente com correlação significativa no momento inicial foi a escala UPDRS, com $p < 0,004$. A razão de chances observada (*odds ratio*, OR) foi pequena, 8,2%.

Tabela 6. Associação Entre Variáveis Descritivas e Partes do UPDRS e a Fragilidade em 6 meses

Parâmetro	Beta	<i>p</i>	OR	Intervalo de confiança de 95%	
				Inferior	Superior
IDADE	0,075	0,108	1,078	0,984	1,181
ESCOLARIDADE	0,138	0,454	0,871	0,606	1,251
SEXO	0,377	0,565	0,686	0,190	2,475
ATIVIDADE FÍSICA INICIAL	0,509	0,461	1,663	0,430	6,439
MINIMENTAL INICIAL	0,155	0,247	0,857	0,660	1,113
UPDRS INICIAL PARTE 1	0,408	0,030	1,504	1,039	2,175
PARTE 2	0,026	0,876	1,027	0,736	1,433
PARTE 3	0,041	0,737	0,960	0,755	1,220
PARTE 4	0,177	0,428	1,194	0,770	1,849

Variável dependente: Fragilidade em 6 meses. Variáveis independentes: Idade, Escolaridade, sexo, atividade física, Minimental inicial, UPDRS Inicial: escala UPDRS no momento inicial do estudo.

Na Tabela 6, utilizando a regressão logística binária, avaliamos a associação entre as variáveis independentes como idade, anos de escolaridade, sexo, atividade física, o MEEM (MINIMENTAL INICIAL) e as 4 partes da escala UPDRS no momento inicial do estudo com a variável dependente fragilidade (FRAGILIDADE FINAL) ao final do estudo (mensuração dos critérios de fragilidade após 6 meses). Observa-se que somente a primeira parte do UPDRS (UPDRS INICIAL) apresentou associação com o desfecho (FRAGILIDADE FINAL), implicando em 50% maior chance para desenvolvimento de fragilidade.

Tabela 7. Associação entre variáveis independentes e pontuação total do Minimental em 6 meses

Parâmetro	Beta	p	OR	Intervalo de confiança de 95%	
				Inferior	Superior
IDADE	0,019	0,648	1,019	0,941	1,103
ESCOLARIDADE	0,191	0,240	0,826	0,601	1,136
SEXO	0,111	0,855	1,117	0,339	3,681
FRAGILIDADE INICIAL	0,547	0,336	1,728	0,567	5,263
ATIVIDADE FÍSICA INICIAL	0,197	0,764	0,821	0,226	2,978
TEMPO CAMINHADA INICIAL	0,536	0,469	1,709	0,400	7,293
UPDRS INICIAL	0,042	0,026	1,043	1,005	1,083

Variável dependente minimental em 6 meses. Variáveis independentes: Fragilidade Inicial: avaliação dos critérios de Fried no momento inicial; tempo de caminhada inicial: tempo de caminhada no primeiro momento; UPDRS Inicial: mensuração da Unified Parkinson Rating Scale no momento inicial.

Na Tabela 7 estudamos as associações mensuradas entre as variáveis independentes idade, anos de escolaridade, sexo, avaliação dos critérios de Fried no momento inicial (FRAGILIDADE INICIAL) e, especificamente dentre os critérios de Fried no momento inicial: atividade física e o tempo de caminhada (TEMPO DE CAMINHADA INICIAL) e a escala UPDRS no momento inicial do estudo, com a variável dependente pontuação do teste de mini mental (MINIMENTAL FINAL) após 6 meses. Novamente, somente a escala UPDRS no momento inicial mostrou associação significativa com o estado cognitivo ao final do estudo.

Na tabela 8, descritiva, podemos observar a pequena diferença das médias das escalas UPDRS no momento inicial e momento final (6 meses). Notamos que as diferenças das médias não são significativas (71,20 e 70,91, respectivamente).

Tabela 8. Comparação das médias do teste UPDRS inicial e após 6 meses (UPDRS Final) de acompanhamento

	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	<i>p</i>
UPDRS INICIAL	90	70,91	27,44	37	144	<0,471
UPDRS FINAL	90	71,20	27,44	35	146	

UPDRS Inicial: mensuração da Unified Parkinson Rating Scale no momento inicial; UPDRS Final: mensuração da Unified Parkinson Rating Scale após 6 meses; $p < 0,471$.

Tabela 9. Comparação da classificação do status de fragilidade inicial (Fragilidade Inicial) e após 6 meses (Fragilidade Final)

		FRAGILIDADE FINAL			Total
		ROBUSTO	PRÉ-FRÁGIL	FRÁGIL	
FRAGILIDADE INICIAL	ROBUSTO				
	Contagem	6	8	1	15
		75,0%	24,2%	2,0%	16,7%
	PRÉ-FRÁGIL				
	Contagem	2	20	20	42
		25,0%	60,6%	40,8%	46,7%
	FRÁGIL				
	Contagem	0	5	28	33
		0,0%	15,2%	57,1%	36,7%
Total		8	33	49	90
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Teste de McNemar; $p = 0,004$.					

Fragilidade Inicial: avaliação dos critérios de Fried no momento inicial do estudo; Fragilidade Final: avaliação dos critérios de Fried no momento final do estudo.

Na tabela 9 podemos observar a comparação do estado de fragilidade dos pacientes no momento inicial e após 6 meses. Como os dados que obtivemos não foram normais, usamos o teste de McNemar. Podemos observar nesta tabela a redução de pacientes robustos e pré-frágeis e o aumento correspondente de pacientes frágeis em 6 meses. Notamos, portanto, que ao longo dos 6 meses do estudo, pacientes robustos tornaram-se pré-frágeis e pré-frágeis tornaram-se frágeis.

Tabela 10. Correlação entre variáveis independentes PREENSÃO INICIAL, TEMPO DE CAMINHADA INICIAL, ATIVIDADE FÍSICA INICIAL, MINIMENTAL INICIAL, FRAGILIDADE INICIAL e UPDRS INICIAL com as variáveis dependentes pontuação final da escala UPDRS (UPDRS FINAL) e a fragilidade em 6 meses (FRAGILIDADE FINAL)

			UPDRS FINAL	ESTADIAMENTO DE HOEHN E YAHR	PREENSÃO INICIAL	TEMPO DE CAMINHADA INICIAL	ATIVIDADE FÍSICA INICIAL
Rô de Spearman	UPDRS INICIAL	Correlações de coeficiente	1,000	0,515**	0,446**	0,577**	0,417**
		<i>p</i>	.	0,000	0,000	0,000	0,000
	PREENSÃO INICIAL	Correlações de coeficiente	0,446**	0,352**	1,000	0,355**	0,282**
		<i>p</i>	0,000	0,001	.	0,001	0,007
	TEMPO DE CAMINHADA INICIAL	Correlações de coeficiente	0,577**	0,256*	0,355**	1,000	0,390**
		<i>p</i>	0,000	0,015	0,001	.	0,000
	ATIVIDADE FÍSICA INICIAL	Correlações de coeficiente	0,417**	0,298**	0,282**	0,390**	1,000
		<i>p</i>	0,000	0,004	0,007	0,000	.
Rô de Spearman	MINIMENTAL INICIAL	Correlações de coeficiente	0,683**	0,320**	0,429**	0,494**	0,339**
		<i>p</i>	0,000	0,002	0,000	0,000	0,001
	FRAGILIDADE INICIAL	Correlações de coeficiente	0,691**	0,431**	0,611**	0,686**	0,433**
		<i>p</i>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	FRAGILIDADE FINAL	Correlações de coeficiente	0,614**	0,334**	0,518**	0,404**	0,346**
		<i>p</i>	0,000	0,001	0,000	0,000	0,001
			MINIMENTAL INICIAL	IMC INICIAL	FRAGILIDADE INICIAL	FRAGILIDADE FINAL	
	UPDRS FINAL	Correlações de coeficiente	0,683**	0,033	0,691**	0,614**	
Rô de Spearman		<i>p</i>	0,000	0,759	0,000	0,000	
	ESTADIAMENTO DE HOEHN E YAHR	Correlações de coeficiente	0,320**	0,103	0,431**	0,334**	
		<i>p</i>	0,002	0,332	0,000	0,001	
	PREENSÃO INICIAL	Correlações de coeficiente	0,429**	0,064	0,611**	0,518**	
		<i>p</i>	0,000	0,547	0,000	0,000	
	TEMPO DE CAMINHADA INICIAL	Correlações de coeficiente	0,494**	0,023	0,686**	0,404**	
		<i>p</i>	0,000	0,832	0,000	0,000	
	ATIVIDADE FÍSICA INICIAL	Correlações de coeficiente	0,339**	0,130	0,433**	0,346**	
Rô de Spearman		<i>P</i>	0,001	0,223	0,000	0,001	
	MINIMENTAL INICIAL	Correlações de coeficiente	1,000	0,025	0,593**	0,582**	
		<i>P</i>	.	0,816	0,000	0,000	
	IMC INICIAL	Correlações de coeficiente	0,025	1,000	0,130	0,008	
		<i>P</i>	0,816	.	0,223	0,939	
	FRAGILIDADE INICIAL	Correlações de coeficiente	0,593**	0,130	1,000	0,465**	
		<i>p</i>	0,000	0,223	.	0,000	
	FRAGILIDADE FINAL	Correlações de coeficiente	0,582**	0,008	0,465**	1,000	
Rô de Spearman		<i>p</i>	0,000	0,939	0,000	.	

*, A correlação é significativa no nível 0,05 (2 extremidades)

**, A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades).

Fragilidade Inicial: avaliação dos critérios de Fried no momento inicial; Fragilidade Final: avaliação dos critérios de Fried no momento final; Tempo de Caminhada Inicial: tempo de caminhada no primeiro momento; UPDRS Inicial: mensuração da Unified Parkinson Rating Scale no momento inicial. UPDRS Final: mensuração da Unified Parkinson Rating Scale no momento final. IMC Inicial: índice de massa corporal no primeiro momento; Minimental: teste de mini mental aferido no momento inicial; Atividade física inicial: nível de atividade física no momento inicial; Preensão Inicial: aferição da força de preensão no membro superior dominante no momento inicial.

Observamos na tabela 10 que o tempo de caminhada no primeiro momento (TEMPO CAMINHADA INICIAL) teve correlação positiva esperada em relação à escala UPDRS e os critérios de Fried após 6 meses (0,577 e 0,404, respectivamente). Na tabela 10 usamos o coeficiente de Spearman, pois os dados que obtivemos não foram paramétricos.

Não encontramos correlação significativa entre a força de preensão inicial no primeiro momento e as escalas UPDRS e de Fried após 6 meses. Obtivemos valores de correlação de 0,446 e 0,518, respectivamente, mas sem significância. A tabela 11 resume os achados principais da tabela 10.

Tabela 11. Correlação entre variáveis independentes mais significativas com a pontuação final UPDRS (UPDRS Final) e a fragilidade em 6 meses (Fragilidade Final)

	UPDRS FINAL	FRAGILIDADE FINAL
FRAGILIDADE INICIAL	0,69	0,47
<i>P</i>	<0,001	<0,001
MINIMENTAL INICIAL	-0,68	-0,58
<i>P</i>	<0,001	<0,001
PREENSÃO INICIAL	0,45	0,52
<i>P</i>	<0,001	<0,001
TEMPO CAMINHADA INICIAL	0,58	0,40
<i>P</i>	<0,001	<0,001
ATIVIDADE FÍSICA INICIAL	0,42	0,35
<i>P</i>	<0,001	<0,001

**A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades); Coef. de Spearman

Fragilidade Inicial: avaliação dos critérios de Fried no momento inicial; Fragilidade Final: avaliação dos critérios de Fried no momento final; UPDRS Final: mensuração da Unified Parkinson Rating Scale no momento final; Minimental Inicial: teste de mini mental aferido no momento inicial; Atividade Física Inicial: nível de atividade física no momento inicial; Preensão Inicial: aferição da força de preensão no membro superior dominante no momento inicial.

5 DISCUSSÃO

Faltam estudos observacionais que detalhem a relação da SF e a DP. Para mensurar a SF, usamos os Critérios de Fried desenvolvidos em 2001 (adaptados), levando em consideração cinco fatores: velocidade de marcha, atividade física, exaustão física, força de apreensão da mão dominante e perda de peso não intencional. Mensuramos a severidade e evolução da DP através da escala *Unified Parkinsons Disease Rating Scale* (UPDRS). Acrescentamos a estas escalas o teste de Mini Exame do Estado Mental (MEEM) para melhor acompanhar a cognição. Mensuramos, então, estas três escalas, no início do estudo, após 3 meses e ao final do estudo, após 6 meses. Procuramos observar pacientes com DP e a prevalência da SF e estudar características desta coorte que possam ter influência no aparecimento e evolução do fenótipo da SF. Valorizamos somente os dados do momento inicial e final do estudo (após 6 meses).

Procuramos avaliar correlações possíveis entre estas características, que possam ajudar a entender a SF e seus determinantes. Obtivemos relação positiva entre a idade destes pacientes e o aumento da prevalência de pacientes frágeis e pré-frágeis. O mesmo pôde ser observado em relação à escolaridade, ou seja, pacientes com menos anos de escolaridade apresentaram fenótipo pré-frágil ou frágil em maior proporção. Observamos relação positiva e significativa entre a escala UPDRS aferida no momento inicial e o fenótipo de fragilidade ao final do estudo. Com o objetivo de aprofundar esta relação encontramos, especificamente, dentre as 4 partes da escala UPDRS, relação específica e significativa entre a primeira parte (aspectos não motores da DP) e a evolução para fragilidade após 6 meses. Encontramos associação também entre o MEEM aferido no momento inicial e a progressão para SF ao final

do estudo, achado que ajuda a corroborar a relação entre a primeira parte da escala UPDRS e a SF. Além disto, encontramos associação entre a velocidade de caminhada no momento inicial do estudo e a evolução para SF e pior avaliação na escala UPDRS após 6 meses (UPDRS FINAL). Em associação a este achado, a presença de atividade física na rotina destes pacientes mostrou ter um efeito protetor em relação à SF. Foi significativo notar que as escalas UPDRS no primeiro momento e após 6 meses não mostraram alterações estatisticamente significativas em suas médias.

Na literatura médica relacionada às relações entre a SF e a DP encontramos poucos trabalhos, como o pioneiro de Ahmed et al (Ahmed et al, 2008) que indica relação prognóstica e possível interação fisiopatológica entre o pacientes com DP e SF (porém em apenas 50 pacientes em estudo transversal) e os de Roland et al (Roland et al., 2012a,b,c, Roland et al, 2014) que focam em pacientes do sexo feminino com DP e SF e aspectos específicos desta relação como dados eletromiográficos, atividade física e aspectos clínicos da DP (Roland et al., 2012a,b,c) além da importância da qualidade de vida nestes pacientes (Roland et al, 2014). Nosso trabalho busca em uma amostragem mais robusta (90 pacientes) e longitudinal, associações específicas e objetivas entre métodos de aferição amplamente usados para a DP e SF (UPDRS e critérios de Fried, respectivamente).

Em geral, o conjunto dos dados clínicos descritivos (tabela 3) coletados a partir dos pacientes pesquisados nesta tese aproximam-se dos dados obtidos na literatura (Ahmed et al., 2008; Buta BB, 2016; Da Mata et al., 2016; Siriwardhana et al., 2018), apesar da heterogeneidade metodológica encontrada nos trabalhos mais recentes com relação à mensuração da SF (Morley, 2011).

Verificamos relação significativa entre o aumento da idade e a incidência de fragilidade (tabela 4, p de 0,038) e uma relação negativa entre os anos de escolaridade e o aparecimento de fragilidade (tabela 4, p de 0,002), o que é intuitivo se considerarmos condições precárias de saúde, educação e idade cronológica avançada como fatores de significativa importância para o aparecimento da SF, o que é comprovado por diversos trabalhos (Mitnitski et al., 2002; Woo et al., 2012; Bouillon et al., 2013; Neri et al., 2013; Buchman et al., 2014; Cesari et al., 2016a,b). Esta média geral de escolaridade obtida em nosso estudo, no entanto, é inferior à média de 8 anos de estudos obtida para a população brasileira com mais de 25 anos, segundo o Relatório de Desenvolvimento Humano do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento de 2017 (PNUD, 2018). Portanto, a média inferior obtida em nosso estudo poderia ser justificada, provavelmente, pelos níveis ainda mais precários da educação no Brasil nas décadas de 40 e 50 do século passado, período em que a população de nosso estudo teve mais oportunidade de ir à escola.

Não observamos relação estatística significativa entre o número de comorbidades e o fenótipo de fragilidade, talvez pela forma como os dados foram coletados, ou seja, apenas verificando a presença ou não das mesmas, sem entrar em detalhes quanto às repercussões negativas subjetivas em cada paciente. A relação entre fragilidade e comorbidades entre pacientes ambulatoriais em nosso meio é controversa em estudos recentes (Aprahamian et al., 2017a; Aprahamian et al., 2018b).

Por exemplo, não fizemos a associação entre pacientes em uso de antidepressivos e a parte I (não cognitiva) da escala UPDRS (esta parte da escala, no entanto, como veremos, terá repercussão direta na evolução da SF em nosso estudo).

Mas por outro lado, a associação poderia ser complexa e bastante difícil de se mensurar (Shamliyan et al., 2013; Onder et al., 2018). Por outros exemplos, o uso de antidepressivos não está, necessariamente, relacionado à presença de depressão, mas também à dor crônica (cefaléia), insônia ou lutos temporários; de outra maneira, o uso de estatina para hipercolesterolemia ou a reposição de hormônio tireoideano podem ser hábitos antigos e não relacionados diretamente à SF, ou seja, com associações indiretas de difícil rastreamento. Acreditamos que o conjunto de comorbidades seja mais significativo para o aparecimento da SF, não como uma soma simples, mas interdependente e sinérgico, como sugerem alguns trabalhos na literatura (Langlois et al., 2012; Lin et al., 2015; Franceschi C et al., 2018).

Apesar de ser estabelecida na literatura (Freiberger et al., 2016; Kehler et al., 2018; Vetrano et al., 2018a) a relação entre IMC e a SF, não encontramos relação significativa em nosso estudo. A associação é justificada por todos os efeitos deletérios à saúde em geral do excesso de peso e resultante síndrome metabólica, encontrada no estudo de Lin et al. (2015) e tão comum em obesos. A obesidade e o sedentarismo, de fato, parecem participar como determinantes importantes da fisiopatologia da fragilidade (Clegg et al., 2013; Gwyther et al., 2018; Kehler et al., 2018). No entanto, em nosso estudo, talvez pelo número relativamente baixo de pacientes para um estudo prospectivo, ou pelo curto espaço temporal, não encontramos correlação.

Observamos correlação entre o Estadiamento de Hoehn e Yahr (anexo 5) e a SF (tabela 4). Pacientes robustos obtiveram em média um valor de 1,2, pacientes pré-frágeis um valor de 1,28 e pacientes frágeis um valor de 2,15 no estadiamento ($p < 0,016$). A associação é bem estabelecida entre o estadiamento de Hoehn e Yahr e a

progressão (piora) da escala UPDRS (Martínez-Martín et al., 2014; Skorvanek et al., 2017), assim como com a deterioração motora de pacientes parkinsonianos (Lang et al., 2013), porém a associação com piora dos critérios da SF, entre pacientes com DP, ainda não foi relatada na literatura de forma significativa. Trata-se, provavelmente, de um dado novo. Pensamos que esta relação tenha ligação com as associações encontradas entre atividade física e fragilidade e velocidade de caminhada e evolução para SF após 6 meses, discutidas adiante.

Podemos observar na tabela 10, que analisa correlação de variáveis independentes, que não encontramos a relação que esperávamos entre a força de preensão mensurada pelo dinamômetro (PREENSÃO INICIAL) e as escalas UPDRS e de Fried após 6 meses. A relação esperada da força de preensão e as escalas UPDRS e Fragilidade após 6 meses deveria ser, segundo o exposto e em analogia ao encontrado com relação à variável atividade física em nosso estudo e na literatura, negativa (Silva et al., 2017; Kehler et al., 2018), ainda mais se considerarmos nossa coorte de pacientes com DP (Roland et al., 2014; Vetrano et al., 2018b). Estes resultados devem ser melhor estudados em trabalhos prospectivos futuros, pois, em teoria, quanto menor a força de preensão, maior a probabilidade de evolução para a fragilidade e piora na escala UPDRS (Roland et al., 2014; Mijnders et al., 2015).

Quanto ao sexo, em nossa coorte, há um predomínio do sexo feminino (47 mulheres e 43 homens) e, à medida em que avançamos dentro dos critérios de fragilidade, do estado robusto para o pré-frágil e frágil, observamos predominância proporcional de mulheres em relação aos homens nos estágios mais graves, ou seja, pré-frágil e frágil, com valores percentuais de 54,8% e 51,5% , respectivamente (tabela 4).

Encontramos, de forma geral, na literatura, proporcionalmente, maior número de mulheres com SF (Buch et al., 2018) e também maior mortalidade entre as mesmas para alguns autores (Kulmala et al., 2014; Bartley et al., 2016). Para outros, no entanto, encontramos homens com taxas maiores de mortalidade (Collard et al., 2012; Theou et al., 2014; Zhang et al., 2018). A relação entre fragilidade e sexo deve ser complexa e com provável influência hereditária. Para nos aprofundarmos no entendimento dessa relação, teríamos que correlacionar a SF com características específicas dos hábitos de vida (Cesari et al., 2016a; Canêdo et al., 2018), incluindo nesta relação fatores sociais, ou o que já é chamado de *social frailty* (Bunt et al., 2017; Tsutsumimoto et al., 2018), além de fatores culturais (Gwyther et al., 2018) e econômicos regionais (Langlois et al., 2012; Da Mata et al., 2016) e, ainda, nutricionais (Chye et al., 2018) e metabólicos, como taxas seriadas de glicemia, cortisol, obesidade, hipo ou hipertireoidismo (Fried et al., 2001; Mitnitski et al., 2002; Theou et al., 2014; Cesari et al., 2016). Em geral, como regra válida tanto para homens como para mulheres, pacientes com menor qualidade de vida teriam afetados, com maior probabilidade, mais componentes da cognição e, portanto, maior probabilidade de desenvolver SF (Collard et al., 2012; Langlois et al., 2012; Bouillon et al., 2013; Da Mata et al., 2016).

Encontramos importante correlação (tabela 4) entre a escala UPDRS no momento inicial, e os pacientes com SF após 6 meses. No momento inicial do estudo, na escala UPDRS, o paciente robusto tinha, em média, um total de 62,87 pontos, o pré-frágil 73,07 e o frágil aumento significativo para 114,91 pontos (tabela 4). Houve, portanto, relação estatística significativa ($p < 0,001$). Ou seja, há fortes evidências de relação e progressão conjunta da escala UPDRS e o aparecimento do

fenótipo de fragilidade em um segundo momento, algo pouco conhecido na literatura médica.

Assim, medimos, em seguida, a associação entre variáveis independentes, como a idade, escolaridade, sexo, atividade física e escala UPDRS no momento inicial e a fragilidade ao final do estudo. Através de regressão binomial observada na tabela 5 podemos verificar que a única variável independente com relação significativa no momento inicial é a escala UPDRS.

É interessante encontrar associação significativa entre o primeiro momento do paciente com DP e a evolução para a Síndrome de Fragilidade após 6 meses. Como a maioria dos estudos de SF na literatura mundial exclui comorbidades como a DP (Fried et al., 2001; Rockwood et al., 2005; Morley, 2011; Collard et al., 2012; Bouillon et al., 2013) ainda não encontramos esta relação tão direta entre a SF e a mesma. Assim, trata-se de uma associação nova na literatura.

Nosso estudo é o primeiro a explorar de forma incisiva este tipo de relação, já que a maioria dos trabalhos na literatura, inclusive o estudo seminal de Fried em 2001 (entre outros), excluiu pacientes com DP de sua análise evolutiva para avaliação de SF (Fried et al., 2001; Collard et al., 2012; Gray et al., 2016).

Ahmed e colaboradores (2008) apontaram, em 2008, no entanto, o caminho (em tradução livre): “pode ser feita a consideração de aspectos fisiopatológicos em comum entre a Doença de Parkinson e a Síndrome de Fragilidade”. E aqui encontra-se, talvez, o ponto principal da tese, que merece detalhamento um pouco maior. Como explicado na seção de Metodologia, divide-se a escala UPDRS (anexo 2) em 4 partes (I-Aspectos Não Motores da Vida Diária, II-Aspectos Motores da Vida Diária,

III-Exame Motor e IV-Complicações Motoras). A primeira parte da escala UPDRS (parte I), portanto, aborda aspectos não motores como a presença de ansiedade, depressão, alucinações, prejuízo cognitivo e aspectos da desregulação da síndrome dopaminérgica, inerentes ao parkinsonismo, como: insônia, sonolência diurna, dor e outras sensações desagradáveis, problemas urinários, constipação e fadiga.

Ao dividir a escala UPDRS em 4 partes e correlacioná-las com a SF ao término do estudo (tabela 6), notamos associação específica e significativa entre esta primeira parte da escala UPDRS INICIAL (no primeiro momento) e a SF após 6 meses (FRAGILIDADE FINAL) ($p = 0,03$). Inversamente, se observarmos a tabela 7, notaremos que o único fator independente que se relaciona de forma significativa com piora cognitiva aferida pelo teste de MEEM após 6 meses (MINIMENTAL FINAL) é a escala UPDRS no momento inicial, o que denota, talvez, o comprometimento cognitivo evolutivo e intrínseco à DP ao longo do tempo.

Desenvolvendo um pouco mais este ponto, seria intuitivo pensar que a associação entre DP e SF seja secundária a uma deterioração motora (Espinoza, Walston, 2005; Bergman et al., 2007; Roland et al., 2012a,c). E, de fato, encontramos associação entre o estadiamento de Hoehn e Yahn e a SF, como descrito acima. Em nosso estudo, no entanto, o estágio da doença relacionada aos componentes específicos não motores (parte 1 da UPDRS) foram os mais importantes para a previsão da evolução da SF.

Poderia se fazer a pergunta: o estado cognitivo inicial teria maior influência na evolução da SF em pacientes com DP do que os parâmetros motores iniciais mensurados pelas partes II, III e IV da escala UPDRS e pelo estadiamento de Hoehn e Yahr especificamente? Ao nosso ver e, como sugerido pelas associações aferidas

nesta tese, a resposta seria afirmativa, pois o estado cognitivo, provavelmente, teria repercussão mais difusa, insinuada e ainda indeterminada em outros aspectos da saúde do idoso (Sleight, Holtzer, 2017; Tsutsumimoto et al., 2018; Yu et al., 2018). Poderia relacionar-se, ou talvez antecipar, o aparecimento de doenças cardiovasculares, metabólicas, auto-imunes, neoplásicas e motoras, e problemas sociais determinantes da SF (Goodwin, 2006; Koenig, 2006; Goldstein, Gruenberg, 2007; Colman et al. 2018; Makizako et al., 2018; Mortamais et al., 2018; Zorzoli et al., 2018).

Prosseguindo a investigação de forma a tentar melhor elucidar estas relações supracitadas, tentamos fazer também a correlação dos resultados da aplicação da escala MEEM no primeiro momento (MINIMENTAL INICIAL), comparando-a com o fenótipo de fragilidade e obtivemos uma média de 23,66 para todos os pacientes em geral, de 26,33 para os pacientes robustos, 24,81 para os pré-frágeis e 20,97 para os pacientes frágeis (Tabela 4). Também aqui obtivemos correlação estatística significativa ($p < 0,001$) entre a progressão para a SF e o MEEM (tabela 4). É também intuitivo esperar que pacientes com MEEM mais baixo (< 26 pontos) tenham maior predisposição a desenvolver a SF, o que é corroborado pela literatura (Macuco et al., 2012; Grden et al., 2015; Panza et al., 2018). Estes dados corroboram e reforçam os achados dos últimos dois parágrafos, quais sejam, a relação da evolução para fragilidade com o estado cognitivo inicial e a parte I da escala UPDRS.

Tentamos avaliar em seguida, outras possíveis causas, dentro da nossa coorte de pacientes com DP, para a deterioração para a SF. Suspeitávamos que o nível de atividade física poderia nos ajudar. Em 15 pacientes classificados como robustos em

nosso estudo (tabela 4), 80% realizavam atividades físicas variadas. Esta proporção cai para 69% dos pacientes classificados como pré-frágeis (de um total de 42) e 42% dos pacientes frágeis (de um total de 33). A variável atividade física na rotina destes pacientes, obtida de forma binária e qualitativa, entre 0 e 1, sendo 0 a ausência e 1 a presença, mostrou, de forma significativa, relação entre os pacientes com e sem fragilidade ($p < 0,016$). Ou seja, pacientes que não realizam atividades físicas de forma rotineira, em relação aos que praticam, apresentam com maior frequência a SF.

Já é estabelecido na literatura que os pacientes com SF que se mantêm ativos ao longo da evolução da doença tendem a ter evolução mais favorável e menor chance de deterioração da SF (Rothman et al., 2008; Fried et al., 2009; Cesari et al., 2016a; Dent et al., 2016; Soysa et al., 2016; Kehler et al., 2018), ainda que não haja absoluta certeza sobre qual tipo de atividade física é a mais indicada (Silva et al., 2017), de baixa ou elevada intensidade (Kehler et al., 2018).

Em diversos estudos encontramos benefícios da atividade física também com relação à DP (Bergman et al., 2007; Morley, 2011; Roland et al., 2012c; Morley et al., 2013; Penseyres, Martin, 2018). Ressalte-se que, em alguns estudos, a rotina de atividades físicas na vida diária de pacientes com DP é o único preditor que poderia ajudar a retardar a evolução da DP, mesmo em pacientes com reposição dopaminérgica otimizada (Ahmed et al., 2008; Roland et al., 2012c). É um dado novo e objetivo dentro da literatura, pois encontramos esta associação específica somente em um artigo (Roland et al., 2012c), porém relacionado exclusivamente a pacientes do sexo feminino com DP.

Pacientes idosos que se mantêm ativos tendem a retardar alguns mecanismos fisiopatológicos da SF, como a sarcopenia progressiva e o déficit cognitivo (Bergman et al., 2007; Roland et al., 2012a,c; Woo et al., 2012; Clegg et al., 2013). Portanto, sua influência dentro da fisiopatologia da SF seria a de retardar a progressão dos pacientes robustos para o estágio pré-frágil e destes para a fragilidade (Morley, 2011; Woo et al., 2012; Chamberlain et al., 2016). A prática de exercícios físicos regulares pode estimular a neurogênese e angiogêneses (Voss et al., 2013), aumentar o volume do hipocampo e dos lobos temporais (Erickson et al., 2014; Bugg, Head, 2011) e a sensibilidade à insulina (Talbot et al., 2012). Ainda, pode reduzir a formação extracelular de substância beta amilóide (Liang et al., 2010) e a ativação da micróglia (Kohman et al., 2012), além de reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias (Radak et al., 2013; Jia et al., 2014). A prática de exercício, no entanto, pode ter influência limitada em pacientes com seqüelas motoras e cognitivas secundárias ao diabetes, acidentes vasculares cerebrais e, infelizmente, naqueles com DP moderada a avançada (Bergman et al., 2007; Roland et al., 2012a,b,c).

Se fizermos uma associação reflexiva e intuitiva, a variável atividade física, apesar da enorme variedade em metodologia para sua mensuração que encontramos na literatura, também poderia ter influência na parte I da escala UPDRS (Aspectos Não Motores da Vida Diária), pois já conhecemos sua influência no escore do MEEM e no estadiamento da depressão (Langlois et al., 2012; Malmstrom, Morley, 2013; Erickson et al., 2014).

Corroborando esta última relação, na tabela 10 e 11 podemos observar que a velocidade de caminhada no primeiro momento (TEMPO CAMINHADA INICIAL)

teve relação positiva esperada também em relação à escala UPDRS e a de Fried após 6 meses (0,577 e 0,404, respectivamente). Quanto maior o tempo, ou menor a agilidade para se percorrer determinada distância, mais provável e intensa é a debilidade física esperada destes pacientes, o que relaciona-se com a piora (aumento de pontos) na escala UPDRS e Fried no futuro (Nunes, 2011; Woo et al., 2012; Perez-Cruzado et al., 2018).

Na tabela 9 observamos a comparação do estado de fragilidade inicial (FRAGILIDADE INICIAL) e após 6 meses (FRAGILIDADE FINAL). Como os dados que obtivemos não foram normais, usamos o teste de McNemar. Podemos observar nesta tabela a redução proporcional de pacientes robustos e pré-frágeis e o aumento correspondente de pacientes frágeis em 6 meses. Desta forma, em nosso estudo, para o caso específico da SF, ao contrário do que encontramos na evolução da escala UPDRS, o tempo de 6 meses foi suficiente para que pudéssemos observar deterioração significativa no estado geral de alguns pacientes, ao ponto de terem mudado de classificação de robustos para pré-frágeis e de pré-frágeis para frágeis.

Por último, na tabela 10, avaliou-se algumas relações entre variáveis de interesse neste estudo. Observamos relação positiva entre o momento inicial da SF (FRAGILIDADE INICIAL) e o momento final da escala UPDRS (UPDRS FINAL) e da SF (FRAGILIDADE FINAL), com valores de 0,691 e 0,465, respectivamente. Ou seja, podemos dizer que o fenótipo de fragilidade no primeiro momento têm influência importante no fenótipo averiguado pela escala UPDRS e de SF, após 6 meses, onde visualizamos um aumento proporcional dos pacientes pré-frágeis e frágeis. Neste caso, é importante ressaltar, não se pode falar em correspondente deterioração dos pacientes com pré-fragilidade e fragilidade dentro da escala UPDRS

e da DP, pois, como observado, não houve piora significativa na escala UPDRS se compararmos as médias da escala UPDRS inicial e após 6 meses. Ao contrário, verificamos continuidade dos padrões aferidos dentro da escala UPDRS, ou seja, a doença de Parkinson permaneceu praticamente estável, porém com uma deterioração concorrente nos critérios de fragilidade, ou seja, mais pacientes com DP se tornaram frágeis neste período. Esta deterioração pode ter ocorrido em decorrência de fator intrínseco, provavelmente cognitivo, da SF com repercussão na escala UPDRS e, conseqüentemente, na DP, pois já sabemos que a presença da SF possui associação com deterioração cognitiva (Kojima et al., 2016; Gross et al., 2016;)

Teríamos, portanto, também, um fator intrínseco dentro do fenótipo de fragilidade destes pacientes com DP, que provocaria a deterioração em direção à fragilidade após 6 meses. Este fator, como sugerido pelos nossos achados acima, com muita probabilidade, teria relação específica à primeira parte da escala UPDRS no primeiro momento (UPDRS1 INICIAL PARTE I, ou aspectos não motores da vida diária) (Goodwin, 2006; Goldstein, Gruenberg, 2007; Colman et al., 2018; Zorzoli et al., 2018).

Como conclusão, os dados coletados apontam para relação de aspectos não motores, ou cognitivos, da DP e da SF, como importantes preditores prognósticos (Sleight et al., 2017; Aprahamian et al., 2018 a,b,c; De Roeck et al., 2018; Li H, 2010; Yu et al., 2018). Esta associação é significativa em nosso trabalho para pacientes com DP e SF. Ou seja, quanto pior o estado cognitivo inicial do paciente com DP, maiores seriam as chances de evolução para SF. A relação entre SF e déficit cognitivo parece ser tão forte que, nos últimos anos, surge um termo específico para esta relação: *cognitive frailty*. Para citar a definição de Yu et al. (2018): *cognitive*

frailty may be defined as the occurrence of both cognitive impairment and pre-frailty, not necessarily progressing to dementia”. Segundo o estudo de Albala et al. (2017): *“cognitive impairment is a key component of the lower survival rate (in frailty)”*.

Com relação a esta associação pode-se dizer que estudos em função cognitiva dentro da SF têm ganhado grande importância ativa na última década dentro desta literatura específica (Kim; Jang, 2018). Segundo, ainda, estudo recente de Tyrovolas et al. (2018): *neuro-cognitive function seems to be a separate dimension of the frailty syndrome*”.

Como apresentado na introdução, esta relação pode estar relacionada à múltiplos fatores subjetivos importantes na avaliação de pacientes idosos em geral, como fatores sociais e estados depressivos (Albala et al., 2017; Park et al., 2018; Tsutsumimoto et al., 2018), uso de múltiplas medicações (polifarmácia) (Gutiérrez-Valencia et al., 2018), número e tipos de comorbidades (Onder et al., 2018), suporte familiar, desnutrição (Chye et al., 2018), condições de moradia, violência doméstica, aspectos culturais específicos e condições financeiras (Grden, CRB, 2015; Cho et al, 2017).

Em um contexto mais específico dentro de nossa realidade nacional, o declínio cognitivo precoce pode estar relacionado à baixa escolaridade e ao analfabetismo, pois como explica Neri et al. (2013), a baixa escolaridade e o analfabetismo estão significativamente mais associados à SF comparado a indivíduos com maior escolaridade. É provável que estes fatores estejam relacionados também à evolução com pior prognóstico em pacientes com DP.

Seriam necessários novos estudos adaptados à nossa realidade sócio-cultural para melhor elucidar quais seriam estes fatores intrínsecos determinantes na evolução da SF dentro da DP, associados, é claro, a métodos fidedignos de mensurá-los, especialmente se realizados nas comunidades.

Poderia, então, haver um fator intrínseco na DP que determinaria evolução para fragilidade. Este fator, segundo nossos achados, deve estar relacionado aos fatores cognitivos, ou não motores, da DP. Nossas evidências também reforçam o estímulo à prática de exercícios e melhora das condições nutricionais e cognitivas como suporte precoce, dentro da DP, para evitar-se perda funcional associada à fragilidade.

Podemos citar como limitações deste estudo o fato de não termos incluído uma seção completa de comorbidades de cada paciente (ocasionalmente múltiplas, porém não restritivas para a pesquisa neste estudo), relacionado o número de internações hospitalares de cada paciente ao longo dos 6 meses (por qualquer causa) e, finalmente, o espaço de tempo reduzido de 6 meses usado para o seguimento dos pacientes.

Há necessidade de novos estudos prospectivos e treinamento de profissionais atuantes em todos os níveis da saúde brasileira para melhor elucidar estas relações entre a DP e a SF, principalmente com relação aos parâmetros não motores e cognitivos (Veninsek; Gabrovec, 2018), particularmente no que se refere à população idosa (Siriwardhana et al., 2018; Veninsek, Gabrovec, 2018; Windhaber et al., 2018).

6 CONCLUSÕES

Estudamos uma coorte de 90 pacientes com Doença de Parkinson, sendo 43 homens e 47 mulheres. Obtivemos uma média de idade de 75,17 anos e um período médio de escolaridade de 5,29 anos. Obtivemos associação positiva e significativa entre a escala UPDRS aferida no momento inicial e o fenótipo de fragilidade ao final do estudo. Aprofundando esta relação encontramos, especificamente, dentre as 4 partes da escala UPDRS INICIAL, associação específica e significativa entre a primeira parte (aspectos não motores da doença de Parkinson) e a evolução para fragilidade após 6 meses. Corroborando estes achados, obtivemos correlação estatística significativa entre a progressão para a SF e o MEEM basal (MINIMENTAL INICIAL).

Na tentativa de melhor elucidar as relações entre a SF e DP, encontramos associação entre o tempo de caminhada no momento inicial do estudo e a evolução para SF (FRAGILIDADE FINAL) e pior avaliação na escala UPDRS após 6 meses (UPDRS FINAL). Em associação a este achado, observamos correlação entre o Estadiamento de Hoehn e Yahr e a SF, além da observação de que a presença de atividade física na rotina destes pacientes mostrou ter um efeito protetor em relação à SF, relação que é amplamente corroborada pela literatura (Silva et al., 2017; Bunce et al., 2018; Freiberger et al., 2016; Kehler et al., 2018; Zhang et al., 2018).

É significativo notar que as escalas UPDRS no primeiro momento e após 6 meses não mostraram alterações estatisticamente significativas em suas médias, de 71,20 e 70,91, respectivamente. Isto reforça a hipótese de que a questão motora simplesmente não consegue explicar a totalidade da SF nestes pacientes.

Concluímos, assim, que devem haver fatores intrínsecos à DP com repercussão importante na evolução destes pacientes para SF. Pensamos que estes fatores estão reunidos dentro da parte I (Aspectos Não Motores da Vida Diária) da escala UPDRS e especialmente em torno da cognição, mas também possivelmente com estreita relação ao hábito frequente de exercitar-se. Os fatores cognitivos, principalmente, de difícil mensuração e com ampla repercussão na vida destes pacientes, devem ser melhor estudados e valorizados em trabalhos prospectivos futuros que abordem as relações entre a DP e a SF.

7 ANEXOS

ANEXO 1

CRITÉRIOS DE FRIED

1. Perda de peso não intencional: maior de 4,5 kg ou superior a 5% do peso corporal no último ano
2. Diminuição da força de preensão palmar, medida com dinamômetro e ajustada para gênero e índice de massa corporal (IMC)
3. Diminuição da velocidade de marcha em segundos
4. Exaustão à queixas: “eu sinto que faço todas as minhas atividades com muito esforço” e/ou “eu não consigo continuar minhas atividades”
5. Baixo nível de atividade física medida pelo dispêndio semanal de energia em kcal (com base no autorrelato das atividades e exercícios físicos específicos realizados) e ajustada conforme o gênero.

ANEXO 2

1.A	Fonte da informação	☐ Paciente ☐ Cuidador ☐ Paciente + Cuidador	3.3b	Rigidez – MSD	
			3.3c	Rigidez – MSE	
Parte I			3.3d	Rigidez – MID	
1.1	Disfunção cognitivo		3.3e	Rigidez – MIE	
1.2	Alucinações e psicoses		3.4a	Bater dos dedos das mãos – Mão direita	
1.3	Humor depressivo		3.4b	Bater dos dedos das mãos – Mão esquerda	
1.4	Ansiedade		3.5a	Movimentos das mãos – Mão direita	
1.5	Apatia		3.5b	1.1.1.1.1.1 Movimentos das mãos – Mão esquerda	
1.6	Aspectos da SDD		3.6a	Movimentos de Pronação- supinação – Mão dir.	
1.6a	Quem preenche o questionário	☐ Paciente ☐ Cuidador ☐ Paciente + Cuidador	3.6b	Movimentos de Pronação- supinação – Mão esq.	
			3.7a	Bater dos dedos dos pés – Pé direito	
1.7	Problemas de sono		3.7b	Bater dos dedos dos pés – Pé esquerdo	
1.8	Sonolência diurna		3.8a	Agilidade das pernas – Perna direita	
1.9	Dor e outras sensações		3.8b	Agilidade das pernas – Perna esquerda	
1.10	Problemas urinários		3.9	Levantar-se da cadeira	
1.11	Problemas de obstrução intestinal		3.10	Marcha	
1.12	Tonturas ao se levantar		3.11	Bloqueio na marcha (Freezing)	
1.13	Fadiga		3.12	Estabilidade postural	
Parte II			3.13	Postura	
2.1	Fala		3.14	Espontaneidade global de movimento	
2.2	Saliva e baba		3.15a	Tremor postural – Mão direita	
2.3	Mastigação e deglutição		3.15b	Tremor postural – Mão esquerda	
2.4	Tarefas para comer		3.16a	Tremor cinético – Mão direita	
2.5	Vestir		3.16b	Tremor cinético – Mão esquerda	
2.6	Higiene		3.17a	Amplitude tremor repouso – MSD	
2.7	Escrita		3.17b	Amplitude tremor repouso – MSE	
2.8	Passatempos e outras actividades		3.17c	Amplitude tremor repouso – MID	
2.9	Virar na cama		3.17d	Amplitude tremor repouso – MIE	
2.10	Tremor		3.17e	Amplitude tremor repouso – Lábio/Mandíbula	
2.11	Sair da cama, carro e cadeira baixa		3.18	Persistência do tremor de repouso	
2.12	Marcha e equilíbrio			Discinesias estiveram presentes?	☐ Não ☐ Sim
2.13	Bloqueios na marcha			Interferiram com as pontuações?	☐ Não ☐ Sim
3a	O paciente toma medicação?	☐ Não ☐ Sim		Estadiamento Hoehn e Yahr	
3b	Estado clínico do paciente	☐ Off ☐ On	Parte IV		
3c	O paciente toma Levodopa?	☐ Não ☐ Sim	4.1	Tempo com discinesias	
3.C1	Se sim, minutos desde a última dose:		4.2	Impacto funcional das discinesias	
Parte III			4.3	Tempo em OFF	
3.1	Fala		4.4	Impacto funcional das flutuações	
3.2	Expressão facial		4.5	Complexidade das flutuações motoras	
3.3a	Rigidez – Pescoço		4.6	Distonia dolorosa do período OFF	

ANEXO 3

TESTE MINI MENTAL

AVALIAÇÃO	NOTA	VALOR
ORIENTAÇÃO TEMPORAL		
. Que dia é hoje?		1
. Em que mês estamos?		1
. Em que ano estamos?		1
. Em que dia da semana estamos?		1
. Qual a hora aproximada? (considere a variação de mais ou menos uma hora)		1
ORIENTAÇÃO ESPACIAL		
. Em que local nós estamos? (consultório, enfermaria, andar)		1
. Qual é o nome deste lugar? (hospital)		1
. Em que cidade estamos?		1
. Em que estado estamos?		1
. Em que país estamos?		1
MEMÓRIA IMEDIATA		
Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir, preste atenção, pois depois você terá que repeti-las novamente. (dê 1 ponto para cada palavra) Use palavras não relacionadas.		3
ATENÇÃO E CÁLCULO		
5 séries de subtrações de 7 (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). (Considere 1 ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinado espontaneamente se autocorrigir). Ou: Soletrar a palavra mundo ao contrário		5
EVOCAÇÃO		
Pergunte quais as três palavras que o sujeito acabara de repetir (1 ponto para cada palavra)		3
NOMEAÇÃO		
Peça para o sujeito nomear dois objetos mostrados (1 ponto para cada objeto)		2
REPETIÇÃO		
Preste atenção: vou lhe dizer uma frase e quero que você repita depois de mim: Nem aqui, nem ali, nem lá. (considere somente se a repetição for perfeita)		1

COMANDO		
Pegue este papel com a mão direita (1 ponto), dobre-o ao meio (1 ponto) e coloque-o no chão (1 ponto). (Se o sujeito pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas)		3
LEITURA		
Mostre a frase escrita: FECHÉ OS OLHOS. E peça para o indivíduo fazer o que está sendo mandado. (Não auxilie se pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando)		1
FRASE ESCRITA		
Peça ao indivíduo para escrever uma frase. (Se não compreender o significado, ajude com: alguma frase que tenha começo, meio e fim; alguma coisa que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer. Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos)		1
CÓPIA DO DESENHO		
Mostre o modelo e peça para fazer o melhor possível. Considere apenas se houver 2 pentágonos interseccionados (10 ângulos) formando uma figura de quatro lados ou com dois ângulos.		1
TOTAL		

ANEXO 4

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

.....

BAIRRO: CIDADE

.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

.....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

.....

BAIRRO: CIDADE:

.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

.....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: "Fragilidade e Doença de Parkinson".

PESQUISADOR: Prof. Dr. Ivan Aprahamian

CARGO/FUNÇÃO: Professor Colaborador e Assistente; Professor da Pós-graduação

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 113.243

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento e Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo - Laboratório de Neurociências (LIM-27)

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:RISCO MÍNIMO ☒RISCO MÉDIO ☐RISCO BAIXO ☐RISCO MAIOR ☐**3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos**

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – Desenho do estudo e objetivo(s): A Síndrome da Fragilidade é uma vulnerabilidade que acarreta declínio físico e pode gerar sérias consequências. Pesquisas recentes têm mostrado que a Síndrome da Fragilidade está relacionada com baixo desempenho cognitivo, maior incidência de complicações clínicas e evolução mais acelerada da Doença de Parkinson. Paralelamente, idosos com Doença de Parkinson apresentam maior probabilidade de desenvolverem Síndrome da Fragilidade. Ambas as síndromes associadas induzem a uma taxa mais rápida de declínio cognitivo e deterioração motora e funcional. O tratamento da fragilidade, muito possivelmente, pode contribuir para o tratamento de ambos os problemas. Este projeto de pesquisa tem como objetivo avaliar a frequência da Síndrome da Fragilidade e a evolução motora, funcional e cognitiva, esta última através do teste de mini mental de Folstein, entre idosos com Doença de Parkinson e descrever o perfil clínico e neurológico dos mesmos, relacionando os critérios de Síndrome da Fragilidade e Doença de Parkinson entre três instrumentos: *UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale)*, *Fenótipo de Fragilidade de Fried* e o *Teste de Mini Mental de Folstein*.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros: Se você decidir participar, 3 vezes em 6 meses deverá participar de uma entrevista, de um exame clínico, de testes cognitivos e de uma avaliação de força motora com dinamômetro do membro superior dominante (teste indolor e inócuo que mede a força do seu músculo bíceps, basicamente). Todo o material será codificado para que a sua identidade não seja revelada. O seu tratamento será conduzido de forma independente dos resultados dessas análises.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados: exame clínico e testes cognitivos realizados pelo médico; avaliação de força motora do membro superior dominante através de dinamômetro.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3: Os desconfortos e riscos esperados são inexistentes ou mínimos. A equipe de profissionais médicos do LIM-27 tem grande experiência e notificará a ocorrência de quaisquer eventos adversos importantes.

5 – Benefícios para o participante: Não há benefício garantido para o participante; trata-se de um estudo observacional para identificar a Síndrome da Fragilidade em idosos com Doença de Parkinson. Você poderá usufruir do nosso seguimento clínico e das avaliações cuidadosas da memória e de outras funções cognitivas, motoras e funcionais.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: É possível, mas não garantido, que os pacientes com Doença de Parkinson e com Síndrome de Fragilidade possam beneficiar-se dos resultados deste estudo no futuro, bem como seus familiares. O nosso estudo visa a um maior esclarecimento dos mecanismos biológicos e psicológicos envolvidos em pacientes com Doença de Parkinson e Síndrome da Fragilidade.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Ivan Aprahamian, que pode ser encontrado no endereço Instituto de Psiquiatria, HC/FMUSP, telefone (11) 2661-6432. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br.

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Fragilidade e Doença de Parkinson”.

Eu discuti com o Dr. Ivan Aprahamian sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data_____/_____/_____

Assinatura da testemunha

Data_____/_____/_____

para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data_____/_____/_____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

ANEXO 5

ESTADIAMENTO DE HOEHN E YAHR

- 0: Assintomático.
- 1: Apenas envolvimento unilateral.
- 2: Envolvimento bilateral sem alteração do equilíbrio.
- 3: Envolvimento ligeiro a moderado, alguma instabilidade postural mas independente fisicamente; necessita de ajuda para recuperar-se do teste do puxão.
- 4: Incapacidade grave; ainda consegue andar ou ficar de pé sem ajuda.
- 5: Confinado a cadeira de rodas ou acamado, se não for ajudado.

ANEXO 6

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: A SÍNDROME DE FRAGILIDADE EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON
Pesquisador Responsável: Ivan Aprahamian **Versão:** 1
Pesquisador Executante: Richard Murdoch Montgomery **CAAE:** 48469615.6.0000.0068
Finalidade Acadêmica: Doutorado
Instituição: HCFMUSP
Departamento: PSIQUIATRIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 13712

Número do Parecer: 1.215.826

Data da Relatoria: 02/09/15

Apresentação do Projeto: Trata-se de uma pesquisa observacional prospectiva para obtenção de Doutorado. Serão avaliados 80 pacientes com diagnóstico de Doença de Parkinson atendidos no ambulatório M039 (subdivisão Doença de Parkinson e Síndrome de Fragilidade) no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os pacientes serão avaliados através de alguns instrumentos: escalas de Fried (CHS) para Síndrome da Fragilidade, UPDRS para Doença de Parkinson, Mini-Exame do Estado Mental para avaliação cognitiva, e Escala de Depressão Geriátrica breve para avaliação do afeto (presença de sintomas depressivos) e também serão submetidos a uma avaliação clínica dos seguintes dados: comorbidades, medicamentos em uso, variáveis antropométricas (peso e altura), índice de massa corporal (IMC), pressão arterial, internações hospitalares no último ano, número de visitas ao médico no último ano, informação acerca de restrição ao leito por mais de 14 dias no último ano; número de quedas no último ano; número de fraturas no último ano; incontinência urinária e/ou fecal e por último Avaliação neurológica: Será aplicado um protocolo contendo avaliação de força e tônus muscular, equilíbrio, coordenação motora, reflexos, sensibilidade e marcha, movimentos involuntários e a escala UPDRS. Os autores estimam que a pesquisa terá duração de 6 meses e as avaliações protocolares serão periódicas (3 vezes por semestre). O diagnóstico clínico de Doença de Parkinson e Síndrome da Fragilidade é estabelecido através de avaliação envolvendo 1 geriatra e 1 neurologista através de consenso entre ambos. Os critérios de inclusão de pacientes nesta pesquisa são: diagnóstico de Doença de Parkinson em acompanhamento clínico, com avaliação clínica, neurológica e psiquiátrica; colaborativos com os testes realizados neste estudo; estáveis clinicamente; ausência de tratamentos oncológicos ou mesmo presença de câncer; ausência de transtornos psiquiátricos ou outras doenças neurológicas em atividade nos últimos 6 meses e por fim, assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão de pacientes neste estudo são: síndrome demencial; recusa em colaborar com os testes aplicados; comprometimentos funcionais ou sensoriais que impeçam a aplicação dos testes propostos; fratura em membros nos últimos 6 meses; acidente vascular encefálico nos últimos 6 meses; internação clínica ou cirúrgica nos últimos 3 meses; depressão grave; recusa em assinar o TCLE.

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Objetivo da Pesquisa: O objetivo deste estudo é identificar a Síndrome da Fragilidade (SF) em idosos com Doença de Parkinson (DP) e secundariamente avaliar a frequência da SF em uma coorte de pacientes com DP; descrever o perfil motor, cognitivo e afetivo de idosos com DP com as variáveis clínicas da SF; correlacionar as escalas de Fried e UPDRS e por último avaliar a evolução dos pacientes com DP, no período de 6 meses, segundo a presença de fatores preditivos de SF.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Os desconfortos e riscos esperados são mínimos. O risco pode advir da realização do questionário clínico de ambas escalas, ou de testes cognitivos, trazendo potencial desconforto ao abordar alguma das questões ou na realização dos testes. O possível benefício do estudo é identificar pacientes com maior risco para pior evolução clínica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: A pesquisa é inovadora e relevante pois irá identificar a síndrome da fragilidade com a Doença de Parkinson e correlacionar os achados clínicos e funcionais para determinar um prognóstico funcional e cognitivo para estes pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: O TCLE está claro e bem redigido.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Aprovado.

Situação do Parecer: Aprovado.

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante o CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 02 de Setembro de 2015

Prof. Dr. Joel Faintuch
Vice Coordenador
Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovidio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

8 REFERÊNCIAS

Ahmed NN, Sherman SJ, Vanwyck D. Frailty in Parkinson's disease and its clinical implications. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14:334-7.

Albala C, Lera L, Sanchez H, Angel B, Márquez C, Arroyo P, Fuentes P. Frequency of frailty and its association with cognitive status and survival in older Chileans. *Clin Interv Aging*. 2017;12:995-1001.

Aprahamian I, Biella MM, Vano Aricó de Almeida G, Pegoraro F, Alves Pedrini AV, Cestari B, Bignotto LH, Alvarez Ribeiro de Melo B, Martinelli JE. Polypharmacy but not potential inappropriate prescription was associated with frailty in older adults from a middle-income country outpatient clinic. *J Frailty Aging*. 2018a;7:108-12.

Aprahamian I, Cezar NOC, Izbicki R, Lin SM, Paulo DLV, Fattori A, Biella MM, Jacob Filho W, Yassuda MS. Screening for Frailty With the FRAIL Scale: a comparison with the phenotype criteria. *J Am Med Dir Assoc*. 2017a;18:592-596.

Aprahamian I, Lin SM, Suemoto CK, Apolinario D, Oiring de Castro Cezar N, Elmadjian SM, Filho WJ, Yassuda MS. Feasibility and factor structure of the FRAIL scale in older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2017b;18:367.

Aprahamian I, Sasaki E, Dos Santos MF, Izbicki R, Pulgrossi RC, Biella MM, Borges ACN, Sasaki MM, Torres LM, Fernandez ÍS, Pião OA, Castro PLM, Fontenele PA, Yassuda MS. Hypertension and frailty in older adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018b;20:186-92.

Aprahamian I, Suemoto CK, Aliberti MJR, de Queiroz Fortes Filho S, de Araújo Melo J, Lin SM, Filho WJ. Frailty and cognitive status evaluation can better predict mortality in older adults? *Arch Gerontol Geriatr*. 2018c;77:51-6.

Bartley MM, Geda YE, Christianson TJ, Pankratz VS, Roberts RO, Petersen RC. Frailty and mortality outcomes in cognitively normal older people: sex differences in a population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:132-7.

Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2014;6:65-74

Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S, Wolfson C. Frailty: an emerging research and clinical paradigm--issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:731-7.

Bouillon K, Kivimaki M, Hamer M, Sabia S, Fransson EI, Singh-Manoux A, Gale CR, Batty GD. Measures of frailty in population-based studies: an overview. *BMC Geriatr*. 2013;13:64.

Brasil Neto JP, Takayanagui OM. *Tratado de neurologia da Academia Brasileira de Neurologia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.

Brinkman S, Voortman T, Kieft-de Jong JC, van Rooij FJA, Ikram MA, Rivadeneira F, Franco OH, Schoufour JD. The association between lifestyle and overall health, using the frailty index. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018;76:85-91.

Buch A, Keinan-Boker L, Berner Y, Carmeli E, Goldsmith R, Stern N. Estimated frailty prevalence among Israeli elderly - results from a cross sectional national survey. *Isr J Health Policy Res*. 2018;7:18.

Buchman AS, Yu L, Wilson RS, Boyle PA, Schneider JA, Bennett DA. Brain pathology contributes to simultaneous change in physical frailty and cognition in old age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:1536-44.

Bugg JM, Head D. Exercise moderates age-related atrophy of the medial temporal lobe. *Neurobiol Aging*. 2011;32:506-14.

Bunce D, Batterham PJ, Mackinnon AJ. Long-term associations between physical frailty and performance in specific cognitive domains. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2018 Feb 1. [Epub ahead of print]

Bunt S, Steverink N, Olthof J, van der Schans CP, Hobbelen JSM. Social frailty in older adults: a scoping review. *Eur J Ageing*. 2017;14:323-334.

Buta BJ, Walston JD, Godino JG, Park M, Kalyani RR, Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R. Frailty assessment instruments: systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev*. 2016;26:53-61.

Canêdo AC, Lopes CS, Lourenço RA. Prevalence of and factors associated with successful aging in Brazilian older adults: Frailty in Brazilian older people Study (FIBRA RJ). *Geriatr Gerontol Int*. 2018 May 2. [Epub ahead of print]

Cesari M, Marzetti E, Thiem U, Pérez-Zepeda MU, Abellan Van Kan G, Landi F, Petrovic M, Cherubini A, Bernabei R. The geriatric management of frailty as paradigm of "The end of the disease era". *Eur J Intern Med*. 2016a;31:11-4.

Cesari M, Prince M, Thiagarajan JA, De Carvalho IA, Bernabei R, Chan P, Gutierrez-Robledo LM, Michel JP, Morley JE, Ong P, Rodriguez Manas L, Sinclair A, Won CW, Beard J, Vellas B. Frailty: an emerging public health priority. *J Am Med Dir Assoc*. 2016b;17:188-92.

Cezar NOC, Izbicki R, Cardoso D, Almeida JG, Valiengo L, Camargo MVZ, Forlenza OV, Yassuda MS, Aprahamian I. Frailty in older adults with amnesic mild cognitive impairment as a result of Alzheimer's disease: a comparison of two models of frailty characterization. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17:2096-102.

Chamberlain AM, Finney Rutten LJ, Manemann SM, Yawn BP, Jacobson DJ, Fan C, Grossardt BR, Roger VL, St Sauver JL. Frailty trajectories in an elderly population-based cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:285-92.

Chang SF, Lin PL. Frail phenotype and mortality prediction: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Nurs Stud*. 2015;52:1362-74.

Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17:717-23.

Cho J, Lee I, Park SH, Jin Y, Kim D, Kong JY, Kang H. Socioeconomic status, frailty, and all-cause mortality in Korean older adults: a 3-year population-based prospective study. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1903589.

Chye L, Wei K, Nyunt MSZ, Gao Q, Wee SL, Ng TP. Strong relationship between malnutrition and cognitive frailty in the Singapore Longitudinal Ageing Studies (SLAS-1 and SLAS-2). *J Prev Alzheimers Dis*. 2018;5:142-8.

Clarke CE. Parkinson's disease. *BMJ*. 2007;335:441-5.

Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381:752-62.

Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:1487-92.

Colman I, Kingsbury M, Sucha E, Horton NJ, Murphy JM, Gilman SE. Depressive and anxious symptoms and 20-year mortality: evidence from the Stirling County Study. *Depress Anxiety*. 2018 May 2. [Epub ahead of print].

Da Mata FA, Pereira PP, Andrade KR, Figueiredo AC, Silva MT, Pereira MG. Prevalence of frailty in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0160019.

DATASUS. *Cadastro nacional de estabelecimentos de saúde (CNES)* [Internet]. 2018. Disponível em: <http://cnes.saude.gov.br/>

Davie CA. A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull*. 2008;86:109-27.

De Roeck EE, Dury S, De Witte N, De Donder L, Bjerke M, De Deyn PP, Engelborghs S, Dierckx E. CFAI-Plus: Adding cognitive frailty as a new domain to the comprehensive frailty assessment instrument. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Apr 10. [Epub ahead of print]

Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *Eur J Intern Med*. 2016;31:3-10.

Diederich NJ, Parent A. Parkinson's disease: acquired frailty of archaic neural networks? *J Neurol Sci*. 2012;314:143-51.

Ehlen F, Schindlbeck K, Nobis L, Maier A, Klostermann F. Relationships between activity and well-being in people with Parkinson's disease. *Brain Behav*. 2018;8:e00976.

Ensrud KE, Kats AM, Schousboe JT, Taylor BC, Cawthon PM, Hillier TA, Yaffe K, Cummings SR, Cauley JA, Langsetmo L; Study of Osteoporotic Fractures. Frailty phenotype and healthcare costs and utilization in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Apr 23. [Epub ahead of print]

Erickson KI, Leckie RL, Weinstein AM. Physical activity, fitness, and gray matter volume. *Neurobiol Aging*. 2014;35(Suppl 2):S20-8.

Espinoza S, Walston JD. Frailty in older adults: insights and interventions. *Cleve Clin J Med*. 2005;72:1105-12.

Fabrício-Wehbe SC, Cruz IR, Haas VJ, Diniz MA, Dantas RA, Rodrigues RA. Reprodutibilidade da versão brasileira adaptada da Edmonton Frail Scale para idosos residentes na comunidade. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2013;21:1330-6.

Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, Grignolio A, Monti D, Capri M, Salvioli S. The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:61.

Freiberger E, Kemmler W, Siegrist M, Sieber C. Frailty and exercise interventions: Evidence and barriers for exercise programs. *Z Gerontol Geriatr*. 2016;49:606-11.

Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:255-63.

Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-56.

Fried LP, Walston J. Frailty and failure to thrive. In: Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, editors. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p.1487-502.

Fried LP, Xue QL, Cappola AR, Ferrucci L, Chaves P, Varadhan R, Guralnik JM, Leng SX, Semba RD, Walston JD, Blaum CS, Bandeen-Roche K. Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:1049-57.

Garcia-Ruiz PJ, Feliz-Feliz CE, Maycas-Cepeda T, Del Val-Fernandez J. Amimia en la enfermedad de Parkinson. Significado y correlación con la clínica. *Rev Neurol*. 2018;66:45-8.

Gilardi F, Capanna A, Ferraro M, Scarcella P, Marazzi MC, Palombi L, Liotta G. Frailty screening and assessment tools: a review of characteristics and use in Public Health. *Ann Ig*. 2018;30:128-39.

Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. Trajectories of disability in the last year of life. *N Engl J Med*. 2010;362:1173-80.

Goldenberg MM. Medical management of Parkinson's disease. *P T*. 2008;33:590-606.

Goldstein RD, Gruenberg AM. Major depressive disorder in the older adult: implications for women. *J Women Aging*. 2007;19:63-77.

Goodwin GM. Depression and associated physical diseases and symptoms. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8:259-65.

Gray WK, Richardson J, McGuire J, Dewhurst F, Elder V, Weeks J, Walker RW, Dotchin CL. Frailty Screening in low- and middle-income countries: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:806-23.

Grden CRB, Barreto MFC, Sousa JAV, Chuertniek JA, Reche PM, Borges PKO. association between physical frailty and cognitive scores in older adults. *Rev Rene*. 2015;16:391-7.

Griffin FR, Mode NA, Ejiogu N, Zonderman AB, Evans MK. Frailty in a racially and socioeconomically diverse sample of middle-aged Americans in Baltimore. *PLoS One*. 2018;13:e0195637.

Gross AL, Xue QL, Bandeen-Roche K, Fried LP, Varadhan R, McAdams-DeMarco MA, Walston J, Carlson MC. Declines and impairment in executive function predict onset of physical frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71:1624-30.

Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, Casas-Herrero Á, Inzitari M, Martínez-Velilla N. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Mar 25. [Epub ahead of print]

Gwyther H, Shaw R, Jaime Dauden EA, D'Avanzo B, Kurpas D, Bujnowska-Fedak M, Kujawa T, Marcucci M, Cano A, Holland C. Understanding frailty: a qualitative study of European healthcare policy-makers' approaches to frailty screening and management. *BMJ Open*. 2018;8:e018653.

Haapanen MJ, Perälä MM, Salonen MK, Kajantie E, Simonen M, Pohjolainen P, Eriksson JG, von Bonsdorff MB. Early life determinants of frailty in old age: the Helsinki Birth Cohort Study. *Age Ageing*. 2018 Apr 12. [Epub ahead of print]

Holden SK, Finseth T, Sillau SH, Berman BD. Progression of MDS-UPDRS Scores Over Five Years in De Novo Parkinson disease from the Parkinson's progression markers initiative cohort. *Mov Disord Clin Pract*. 2018;5:47-53.

Ipson BR, Fletcher MB, Espinoza SE, Fisher AL. Identifying exosome-derived MicroRNAs as candidate biomarkers of frailty. *J Frailty Aging*. 2018;7:100-3.

Jia LL, Kang YM, Wang FX, Li HB, Zhang Y, Yu XJ, Qi J, Suo YP, Tian ZJ, Zhu Z, Zhu GQ, Qin DN. Exercise training attenuates hypertension and cardiac hypertrophy by modulating neurotransmitters and cytokines in hypothalamic paraventricular nucleus. *PLoS One*. 2014;9:e85481.

Kehler DS, Clara I, Hiebert B, Stammers AN, Hay JL, Schultz A, Arora RC, Tangri N, Duhamel TA. The association between bouts of moderate to vigorous physical activity and patterns of sedentary behavior with frailty. *Exp Gerontol*. 2018;104:28-34.

Khatry K, Peel NM, Gray LC, Hubbard RE. The Utility of the frailty index in clinical decision making. *J Frailty Aging*. 2018;7:138-41.

- Kim Y, Jang SN. Mapping the knowledge structure of frailty in journal articles by text network analysis. *PLoS One*. 2018;13:e0196104.
- Koenig HG. Comparison of older depressed hospitalized patients with and without heart failure/pulmonary disease. *Aging Ment Health*. 2006;10:335-42.
- Kohman RA, DeYoung EK, Bhattacharya TK, Peterson LN, Rhodes JS. Wheel running attenuates microglia proliferation and increases expression of a proneurogenic phenotype in the hippocampus of aged mice. *Brain Behav Immun*. 2012;26:803-10.
- Kojima G, Taniguchi Y, Iliffe S, Walters K. Frailty as a predictor of Alzheimer disease, vascular dementia, and all dementia among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17:881-8.
- Kulmala J, Nykänen I, Hartikainen S. Frailty as a predictor of all-cause mortality in older men and women. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14:899-905.
- Kurkcu M, Meijer RI, Lonterman S, Muller M, de van der Schueren MAE. The association between nutritional status and frailty characteristics among geriatric outpatients. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;23:112-6.
- Lai HY, Chang HT, Lee YL, Hwang SJ. Association between inflammatory markers and frailty in institutionalized older men. *Maturitas*. 2014;79:329-33.
- Lang AE, Eberly S, Goetz CG, Stebbins G, Oakes D, Marek K, Ravina B, Tanner CM, Shoulson I; LABS-PD investigators. Movement disorder society unified Parkinson disease rating scale experiences in daily living: longitudinal changes and correlation with other assessments. *Mov Disord*. 2013;28:1980-6.
- Langlois F, Vu TT, Kergoat MJ, Chassé K, Dupuis G, Bherer L. The multiple dimensions of frailty: physical capacity, cognition, and quality of life. *Int Psychogeriatr*. 2012;24:1429-36.
- Le Cossec C, Perrine AL, Beltzer N, Fuhrman C, Carcaillon-Bentata L. Pre-frailty, frailty, and multimorbidity: prevalences and associated characteristics from two French national surveys. *J Nutr Health Aging*. 2016;20:860-9.
- Li H, Zhang M, Chen L, Zhang J, Pei Z, Hu A, Wang Q. Nonmotor symptoms are independently associated with impaired health-related quality of life in Chinese patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:2740-6.
- Liang KY, Mintun MA, Fagan AM, Goate AM, Bugg JM, Holtzman DM, Morris JC, Head D. Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults. *Ann Neurol*. 2010;68:311-8.
- Lin F, Roiland R, Chen DG, Qiu C. Linking cognition and frailty in middle and old age: metabolic syndrome matters. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30:64-71.
- Lin SM, Aliberti MJR, Fortes-Filho SQ, Melo JA, Aprahamian I, Suemoto CK, Jacob Filho W. Comparison of 3 frailty instruments in a geriatric acute care setting in a low-middle income country. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19:310-4.

- Lyreskog DM. Frailty and neurodegenerative disease: anticipating the future, expanding the framework. *J Frailty Aging*. 2018;7:57-9.
- Macuco CR, Batistoni SS, Lopes A, Cachioni M, da Silva Falcão DV, Neri AL, Yassuda MS. Mini-Mental State Examination performance in frail, pre-frail, and non-frail community dwelling older adults in Ermelino Matarazzo, São Paulo, Brazil. *Int Psychogeriatr*. 2012;24:1725-31.
- Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Makino K, Lee S. Social frailty leads to the development of physical frailty among physically non-frail adults: a four-year follow-up longitudinal cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:E490.
- Malmstrom TK, Morley JE. Frailty and cognition: linking two common syndromes in older persons. *J Nutr Health Aging*. 2013;17:723-5.
- Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Forjaz MJ, Alvarez-Sánchez M, Arakaki T, Bergareche-Yarza A, Chade A, Garretto N, Gershanik O, Kurtis MM, Martínez-Castrillo JC, Mendoza-Rodríguez A, Moore HP, Rodríguez-Violante M, Singer C, Tilley BC, Huang J, Stebbins GT, Goetz CG. Relationship between the MDS-UPDRS domains and the health-related quality of life of Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol*. 2014;21:519-24.
- Massano J, Bhatia KP. Clinical approach to parkinson's disease: features, diagnosis and principles of management. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:1-15.
- McLean G, Hindle JV, Guthrie B, Mercer SW. Co-morbidity and polypharmacy in Parkinson's disease: insights from a large Scottish primary care database. *BMC Neurol*. 2017;17:126.
- Mijnarends DM, Schols JM, Meijers JM, Tan FE, Verlaan S, Luiking YC, Morley JE, Halfens RJ. Instruments to assess sarcopenia and physical frailty in older people living in a community (care) setting: similarities and discrepancies. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:301-8.
- Mitnitski A, Song X, Rockwood K. Trajectories of changes over twelve years in the health status of Canadians from late middle age. *Exp Gerontol*. 2012;47:893-9.
- Mitnitski AB, Mogilner AJ, MacKnight C, Rockwood K. The mortality rate as a function of accumulated deficits in a frailty index. *Mech Ageing Dev*. 2002;123:1457-60.
- Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, Cesari M, Chumlea WC, Doehner W, Evans J, Fried LP, Guralnik JM, Katz PR, Malmstrom TK, McCarter RJ, Gutierrez Robledo LM, Rockwood K, von Haehling S, Vandewoude MF, Walston J. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:392-7.
- Morley JE. Frailty: diagnosis and management. *J Nutr Health Aging*. 2011;15:667-70.

Mortamais M, Abdenmour M, Bergua V, Tzourio C, Berr C, Gabelle A, Akbaraly TN. Anxiety and 10-year risk of incident dementia-an association shaped by depressive symptoms: results of the prospective three-city study. *Front Neurosci.* 2018;12:248.

Mutarelli EG. *Manual de exames complementares em neurologia.* São Paulo: Savier; 2006.

Neri AL, Yassuda MS, Araújo LF, Eulálio Mdo C, Cabral BE, Siqueira ME, Santos GA, Moura JG. Metodologia e perfil sociodemográfico, cognitivo e de fragilidade de idosos comunitários de sete cidades brasileiras: Estudo FIBRA. *Cad Saude Publica.* 2013;29:778-92.

Neri AL, Yassuda MS. *Velhice bem-sucedida: aspectos afetivos e cognitivos.* Campinas: Papirus; 2004.

Nicoletti A, Mostile G, Stocchi F, Abbruzzese G, Ceravolo R, Cortelli P, D'Amelio M, De Pandis MF, Fabbrini G, Pacchetti C, Pezzoli G, Tessitore A, Canesi M, Zappia M. Factors influencing psychological well-being in patients with Parkinson's disease. *PLoS One.* 2017;12:e0189682.

Nunes DP, Duarte YA, Santos JL, Lebrão ML. Screening for frailty in older adults using a self-reported instrument. *Rev Saude Publica.* 2015;49:2.

Nunes DP. *Validação da avaliação subjetiva de fragilidade em idosos no município de São Paulo: Estudo Sabe* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 2011.

Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. 1971. *Milbank Q.* 2005;83:731-57.

Onder G, Vetrano DL, Marengoni A, Bell JS, Johnell K, Palmer K; Optimising Pharmacotherapy through Pharmacoepidemiology Network (OPPEN). Accounting for frailty when treating chronic diseases. *Eur J Intern Med.* 2018 Mar 8. [Epub ahead of print]

Op het Veld LP, van Rossum E, Kempen GI, de Vet HC, Hajema K, Beurskens AJ. Fried phenotype of frailty: cross-sectional comparison of three frailty stages on various health domains. *BMC Geriatr.* 2015;15:77.

Ouellette-Kuntz H, Martin L, McKenzie K. Rate of deficit accumulation in home care users with intellectual and developmental disabilities. *Ann Epidemiol.* 2018;28:220-4.

Panza F, Lozupone M, Solfrizzi V, Sardone R, Dibello V, Di Lena L, D'Urso F, Stallone R, Petrucci M, Giannelli G, Quaranta N, Bellomo A, Greco A, Daniele A, Seripa D, Logroscino G. Different Cognitive Frailty Models and Health- and Cognitive-related Outcomes in Older Age: From Epidemiology to Prevention. *J Alzheimers Dis.* 2018;62:993-1012.

Parashos SA, Luo S, Biglan KM, Bodis-Wollner I, He B, Liang GS, Ross GW, Tilley BC, Shulman LM; NET-PD Investigators. Measuring disease progression in early Parkinson disease: the National Institutes of Health Exploratory Trials in Parkinson Disease (NET-PD) experience. *JAMA Neurol.* 2014;71:710-6.

Park HY, Park JW, Sohn HS, Kwon JW. Association of Parkinsonism or Parkinson disease with polypharmacy in the year preceding diagnosis: a nested case-control study in South Korea. *Drug Saf.* 2017;40:1109-18.

Park SH, Kim D, Cho J, Jin Y, Lee I, Lee K, Kang H. Depressive symptoms and all-cause mortality in Korean older adults: a 3-year population-based prospective study. *Geriatr Gerontol Int.* 2018 Feb 2. [Epub ahead of print]

Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14:223-36

Pedrosa DJ, Timmermann L. Review: management of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:321-40.

Penseyres I, Martin JL. Mieux comprendre les mécanismes physiologiques de l'activité physique pour mieux traiter la dépression. *Rev Med Suisse.* 2018;14:950-2.

Perez-Cruzado D, Cuesta-Vargas AI, Vera-Garcia E, Mayoral-Cleries F. The relationship between quality of life and physical fitness in people with severe mental illness. *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16:82.

Poewe W, Gauthier S, Aarsland D, Leverenz JB, Barone P, Weintraub D, Tolosa E, Dubois B. Diagnosis and management of Parkinson's disease dementia. *Int J Clin Pract.* 2008;62:1581-7.

Poewe W, Wenning G. The differential diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2002;9(Suppl 3):23-30.

Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). Relatório anual: 2017. Brasília: Casa das Nações Unidas no Brasil; 2018.

Radak Z, Zhao Z, Koltai E, Ohno H, Atalay M. Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18:1208-46.

Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005;173:489-95.

Roland KP, Cornett KM, Theou O, Jakobi JM, Jones GR. Concurrence of frailty and Parkinson's disease. *J Frailty Aging.* 2012a;1:123-7.

Roland KP, Jakobi JM, Jones GR, Powell C. Quality of life as a determinant of frailty phenotype in community-dwelling persons with Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2012b;60:590-2.

Roland KP, Jones GR, Jakobi JM. Daily electromyography in females with Parkinson's disease: a potential indicator of frailty. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014;58:80-7.

- Roland KP, M D Cornett K, Theou O, Jakobi JM, Jones GR. Physical activity across frailty phenotypes in females with Parkinson's disease. *J Aging Res*. 2012c;2012:468156.
- Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006;35:526-9.
- Rothman MD, Leo-Summers L, Gill TM. Prognostic significance of potential frailty criteria. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:2211-6.
- Ruiz M, Cefalu C, Reske T. Frailty syndrome in geriatric medicine. *Am J Med Sci*. 2012;344:395-8.
- Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:675-81.
- Schoenborn NL, Van Pilsum Rasmussen SE, Xue QL, Walston JD, McAdams-Demarco MA, Segev DL, Boyd CM. Older adults' perceptions and informational needs regarding frailty. *BMC Geriatr*. 2018;18:46.
- Segal D, Wilson JM, Staley C, Michael KW. The 5-item modified frailty index is predictive of 30-day postoperative complications in patients undergoing kyphoplasty vertebral augmentation. *World Neurosurg*. 2018 May 2. [Epub ahead of print]
- Seiffert P, Derejczyk J, Kawa J, Marcisz C, Czernek M, Szymaszal J, Kapko W, Bugdol M, Torbus A, Stępień-Wyrobiec O. Frailty phenotype and the role of levodopa challenge test in geriatric inpatients with mild parkinsonian signs. *Biogerontology*. 2017;18:641-50.
- Shamliyan T, Talley KM, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev*. 2013;12:719-36.
- Silva RB, Aldoradin-Cabeza H, Eslick GD, Phu S, Duque G. The effect of physical exercise on frail older persons: a systematic review. *J Frailty Aging*. 2017;6:91-6.
- Siriwardhana DD, Hardoon S, Rait G, Weerasinghe MC, Walters KR. Prevalence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8:e018195.
- Skorvanek M, Martinez-Martin P, Kovacs N, Rodriguez-Violante M, Corvol JC, Taba P, Seppi K, Levin O, Schrag A, Foltynie T, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, Aschermann Z, Aviles-Olmos I, Benchetrit E, Benoit C, Bergareche-Yarza A, Cervantes-Arriaga A, Chade A, Cormier F, Datieva V, Gallagher DA, Garretto N, Gdovinova Z, Gershanik O, Grofik M, Han V, Huang J, Kadastik-Eerme L, Kurtis MM, Mangone G, Martinez-Castrillo JC, Mendoza-Rodriguez A, Minar M, Moore HP, Muldmaa M, Mueller C, Pinter B, Poewe W, Rallmann K, Reiter E, Rodriguez-Blazquez C, Singer C, Tilley BC, Valkovic P, Goetz CG, Stebbins GT. Differences in MDS-UPDRS scores based on Hoehn and Yahr Stage and disease duration. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4:536-44.

Skorvanek M, Martinez-Martin P, Kovacs N, Zezula I, Rodriguez-Violante M, Corvol JC, Taba P, Seppi K, Levin O, Schrag A, Aviles-Olmos I, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, Aschermann Z, Benchetrit E, Benoit C, Bergareche-Yarza A, Cervantes-Arriaga A, Chade A, Cormier F, Datieva V, Gallagher DA, Garretto N, Gdovinova Z, Gershanik O, Grofik M, Han V, Kadastik-Eerme L, Kurtis MM, Mangone G, Martinez-Castrillo JC, Mendoza-Rodriguez A, Minar M, Moore HP, Muldmaa M, Mueller C, Pinter B, Poewe W, Rallmann K, Reiter E, Rodriguez-Blazquez C, Singer C, Valkovic P, Goetz CG, Stebbins GT. Relationship between the MDS-UPDRS and Quality of Life: a large multicenter study of 3206 patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Mar 28. [Epub ahead of print].

Sleight C, Holtzer R. Differential associations of functional and cognitive health outcomes with pre-frailty and frailty states in community-dwelling older adults. *J Health Psychol*. 2017 Dec 1. [Epub ahead of print]

Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, Sergi G, Isik AT, Manzato E, Maggi S, Maggio M, Prina AM, Cosco TD, Wu YT, Veronese N. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2016;31:1-8.

Spiegel J, Möllers MO, Jost WH, Fuss G, Samnick S, Dillmann U, Becker G, Kirsch CM. FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20:552-61.

Szeto JYY, Halliday GM, Naismith SL, Lewis SJG. Exploring the phenotype in mild cognitive impairment to aid the prediction of those at risk of transitioning to Parkinson disease and dementia with lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2017;30:196-205.

Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, Bakshi KP, Stucky A, Fuino RL, Kawaguchi KR, Samoyedny AJ, Wilson RS, Arvanitakis Z, Schneider JA, Wolf BA, Bennett DA, Trojanowski JQ, Arnold SE. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest*. 2012;122:1316-38.

Thaler A, Bregman N, Gurevich T, Shiner T, Dror Y, Zmira O, Gan-Or Z, Bar-Shira A, Gana-Weisz M, Orr-Urtreger A, Giladi N, Mirelman A. Parkinson's disease phenotype is influenced by the severity of the mutations in the GBA gene. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 May 17. [Epub ahead of print].

Theou O, Brothers TD, Peña FG, Mitnitski A, Rockwood K. Identifying common characteristics of frailty across seven scales. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:901-6.

Titova N, Chaudhuri KR. Non-motor Parkinson disease: new concepts and personalised management. *Med J Aust*. 2018;208:404-9.

Tsutsumimoto K, Doi T, Makizako H, Hotta R, Nakakubo S, Kim M, Kurita S, Suzuki T, Shimada H. Social frailty has a stronger impact on the onset of depressive symptoms than physical frailty or cognitive impairment: a 4-year follow-up longitudinal cohort study. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 Apr 24. [Epub ahead of print]

Tyrovolas S, Escriva NG, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Koyanagi A, Miret M, Moneta MV, Olaya B, Tobiasz-Adamczyk B, Koskinen S, Leonardi M, Haro JM. Frailty and health status of older individuals in three European countries: The COURAGE cross-sectional study. *Exp Gerontol*. 2018;106:137-44.

Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124:901-5.

Valdiglesias V, Sánchez-Flores M, Marcos-Pérez D, Lorenzo-López L, Maseda A, Millán-Calenti JC, Pásaro E, Laffon B. Exploring genetic outcomes as frailty biomarkers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018 Apr 19. [Epub ahead of print]

Veninšek G, Gabrovec B. Management of frailty at individual level - clinical management: systematic literature review. *Zdr Varst*. 2018;57:106-15.

Venuto CS, Potter NB, Dorsey ER, Kieburtz K. A review of disease progression models of Parkinson's disease and applications in clinical trials. *Mov Disord*. 2016;31:947-56.

Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A, Marzetti E, Lattanzio F, Roller-Wirnsberger R, Lopez Samaniego L, Rodríguez-Mañas L, Bernabei R, Onder G; Joint Action ADVANTAGE WP4 group. Frailty and multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018a May 3. [Epub ahead of print]

Vetrano DL, Pisciotta MS, Laudisio A, Lo Monaco MR, Onder G, Brandi V, Fusco D, Di Capua B, Ricciardi D, Bernabei R, Zuccalà G. Sarcopenia in Parkinson disease: comparison of different criteria and association with disease severity. *J Am Med Dir Assoc*. 2018b Jan 30. [Epub ahead of print].

Voss MW, Vivar C, Kramer AF, van Praag H. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends Cogn Sci*. 2013;17:525-44.

Wagle Shukla A, Okun MS. Surgical treatment of Parkinson's disease: patients, targets, devices, and approaches. *Neurotherapeutics*. 2014;11:47-59.

Wei Y, Cao Y, Yang X, Xu Y. Investigation on the frailty status of the elderly inpatients in Shanghai using the FRAIL (fatigue, resistance, ambulation, illness, and loss) questionnaire. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e0581.

World Health Organization (WHO). *World report on ageing and health*. Geneva: World Health Organization; 2015.

Windhaber T, Koula ML, Ntzani E, Velivasi A, Rizos E, Doumas MT, Pappas EE, Onder G, Vetrano DL, Roudriguez Laso A, Roudriguez Manjas L, Illario M, Roller-Wirnsberger RE; ADVANTAGE JA WP8 group. Educational strategies to train health care professionals across the education continuum on the process of frailty prevention and frailty management: a systematic review. *Aging Clin Exp Res*. 2018 Feb 23. [Epub ahead of print]

Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:1478-86.

Yang F, Chen QW. Evaluation of frailty and influencing factors in old people in hospital institution: Evidence for a phenotype of frailty. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e9634.

Yu R, Morley JE, Kwok T, Leung J, Cheung O, Woo J. The effects of combinations of cognitive impairment and pre-frailty on adverse outcomes from a prospective community-based cohort study of older Chinese people. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:50.

Yue L, Yu H, Li G, Xiao S. Senile Depression with somatization symptoms and insomnia is diagnosed as multiple system atrophy: a case report. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2017 Dec 25;29(6):380-384.

Zhang Q, Guo H, Gu H, Zhao X. Gender-associated factors for frailty and their impact on hospitalization and mortality among community-dwelling older adults: a cross-sectional population-based study. *PeerJ*. 2018;6:e4326.

Zorzoli E, Pica F, Masetti G, Franco E, Volpi A, Gabutti G. Herpes zoster in frail elderly patients: prevalence, impact, management, and preventive strategies. *Aging Clin Exp Res*. 2018 May 2. [Epub ahead of print].