NATÁLIA OIRING DE CASTRO CEZAR

**A identificação da síndrome da fragilidade no
comprometimento cognitivo leve em idosos**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Mestre 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

2016

NATÁLIA OIRING DE CASTRO CEZAR

**A identificação da síndrome da fragilidade no
comprometimento cognitivo leve em idosos**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Mestre 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

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Cezar, Natália Oiring de Castro

A identificação da síndrome da fragilidade no comprometimento cognitivo leve em idosos / Natália Oiring de Castro Cezar. -- São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.

Orientador: Ivan Aprahamian.

Descritores: 1.Comprometimento cognitivo leve 2.Fragilidade 3.Idoso fragilizado
4.Transtornos cognitivos 5.Estudos transversais

USP/FM/DBD-421/16

Dedico este trabalho a todos, que assim como eu, acreditam no potencial do profissional Gerontólogo como peça importante para a intervenção no paralelo saúde – doença de adultos e idosos, para amenizar ou mesmo solucionar as dificuldades do envelhecimento e para proporcionar melhora na qualidade de vida dos mesmos.

E em especial a três pessoas que são exemplo de caráter, dignidade e determinação para mim: meus pais, Antonio e Fátima, e ao meu irmão, Vinícius, que tanto me ajudaram na dura caminhada da vida e na vitória desta minha formação. A vocês três meu muito obrigada pelo apoio e incentivo.

Com vocês aprendi o que estes pensadores transcreveram: "*Cada sonho que você deixa para trás, é um pedaço do seu futuro que deixa de existir*" (Steve Jobs) e "*O único lugar onde o sucesso vem antes do trabalho é no dicionário*" (Albert Einstein).

Dedico meu eterno amor e os meus agradecimentos por terem me ensinado valores morais que representam, hoje, meus ideais de vida. Vocês são muito especiais para mim. Amo muito todos vocês!

Agradecimentos

Esta pesquisa só pôde ser realizada porque contou com o envolvimento de muitas pessoas, dentre elas idosos, uma equipe de neuropsicologia e uma equipe multiprofissional. Início assim, agradecendo a participação e colaboração dos idosos que realizaram todas as avaliações e se mostraram sempre dispostos a colaborar, extremamente gentis com a pesquisa.

Agradeço ao meu orientador, Ivan Aprahamian, por me permitir trabalhar com profissionais das mais diversas áreas e aprender algo novo com cada um deles. Pela oportunidade de estar em um centro de referência, com equipamentos e idosos dispostos a auxiliar-me no que fosse necessário. Por me ensinar escrever academicamente melhor, bem como a importância da publicação. Agradeço sua incrível atenção, disponibilidade e generosidade no ensinamento. Sem ele, eu não chegaria neste momento. Serei eternamente grata.

Obrigada às neuropsicólogas que realizaram todas as avaliações cognitivas, e em especial a Marina Zuben, pela dedicação e esforço em tornar tudo possível.

Obrigada a Jouce, sempre tão dedicada e prestativa, que me ensinou, se disponibilizou e me acolheu no IPq. Sou muito agradecida a sua imensa ajuda na realização desta pesquisa, sem você, tudo teria sido muito mais difícil.

Obrigada aos estatísticos, Rafael, Diego e Guilherme, por explicarem sempre muito pacientemente cada detalhe da análise, trabalhando hipóteses, buscando explicações para os resultados e refazendo as análises todas as vezes que se fizeram necessárias.

Obrigada, Isabel e Eliza pelo carinho, pela disposição em ajudar e pelas explicações de formulários da pós-graduação, normas e prazos.

Agradeço a toda equipe do LIM-27 por me ajudar nas mais diferentes tarefas e pelas contribuições a esta pesquisa. Fica aqui registrado minha admiração pelo programa e pessoas envolvidas.

Não posso deixar de agradecer a todos os meus verdadeiros amigos que estiveram presentes e vibrantes com cada conquista pessoal e acadêmica e pela gentil e generosa cumplicidade e preocupação para comigo. Destaco gratidão pela Joice Claro, Mayara Mesquita, Taís Rosendo, Juliana Oliveira, Janiele Milena, Juliana Kawakami, Vinícius Oiring, Tiago Henrique e Felipe Lima. Agradeço à minha sócia, Kelly Derisso, por acreditar no meu trabalho e me permitir estar ausente em tantos momentos para me dedicar a esta pesquisa. Um agradecimento especial ao Miguel Louro, meu companheiro, cujo apoio, incentivo e convivência enriquecedora me tornam uma pessoa melhor. Todos foram essenciais para me manter forte, convicta e confiante.

Gostaria de finalizar agradecendo a Capes pelo apoio financeiro.

“Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; não fosse por elas, eu não teria saído do lugar. As facilidades nos impedem de caminhar”.

(Chico Xavier)

"Tudo isso que consegui foi através de determinação, perseverança e muito desejo de atingir meus objetivos".

(Ayrton Senna)

"Não tente ser um homem bem-sucedido, seja antes de tudo um homem de valor".

(Albert Einstein)

Normalização Adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Comprometimento cognitivo leve: definição, quadro clínico e implicações prognósticos	02
1.2. Síndrome da fragilidade em idosos	10
1.3. Relação entre a síndrome da fragilidade e o comprometimento cognitivo leve: revisão da literatura	16
2. JUSTIFICATIVA	22
3. OBJETIVOS	23
3.1. Objetivo geral	23
3.2. Objetivos específicos	23
4. MÉTODOS	24
4.1. Desenho do estudo	24
4.2. Casuística	24
4.3. Critérios de inclusão	24
4.4. Critérios de exclusão	25
4.5. Procedimentos do projeto	25
4.6. Avaliação clínica pelo investigador principal	26
4.7. Avaliação de fragilidade	27
4.8. Avaliação neurológica e funcional	29

4.9. Análise estatística	29
4.10. Aspectos éticos	30
5. RESULTADOS	31
5.1. Caracterização da amostra	31
5.2. Prevalência da SF entre os grupos CCL e controles	32
5.3. Comparação entre o CHS e a EFS na identificação da SF na amostra	34
5.4. Análise da avaliação neuropsicológica dos pacientes com CCL e controles	38
6. DISCUSSÃO	43
7. CONCLUSÕES	49
8. ANEXOS	51
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

LISTA DE ABREVIATURAS

AAMI Age-Associates Memory Impairment - Comprometimento da memória associado à idade

AAVD Atividade Avançada de Vida Diária

ABVD Atividade Básica de Vida Diária

ABN Academia Brasileira de Neurologia

AIVD Atividade Instrumental de Vida Diária

ANOVA Análise de variância

AVD Atividade de Vida Diária

AVLT Auditory Verbal Learning Test - teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey

CAPE Clifton Assessment Procedure for the Elderly - Procedimento de avaliação Clifton para idosos

CAPES Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CAPPESQ Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

CCL Comprometimento Cognitivo Leve

CDR Clinical Dementia Rating - Escala clínica da demência

CES-D Escala de depressão do Center for Epidemiological Studies

CHS Cardiovascular Health Study

CIF-A Canadian Initiative on Frailty and Aging - Iniciativa canadense de fragilidade e envelhecimento

CIND Cognitive impairment no dementia - Comprometimento cognitivo não demencial

CSHA Canadian Study of Health Aging - Estudo canadense de saúde e envelhecimento

DA Doença de Alzheimer

DAFS-R Direct Assessment of Functional Status - Revised - Avaliação direta do estado funcional – revisado

DP Desvio Padrão

DSM Manual of Mental Disorders - Manual de Desordens Mentais

DV Demência Vascular

EFS Edmonton Frail Scale

EXIT 25 Executive Consortium on Alzheimer's Disease de 25 itens

FA Fibrilação Arterial

FAS Teste de fluência verbal fonêmica

FIBRA Rede de Estudos sobre Fragilidade em Idosos Brasileiros

FV Fluência Verbal

HCFMUSP Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IF Índice de Fragilidade

IMC Índice de Massa Corporal

IPq Instituto de Psiquiatria

LCR Líquido Cefalorraquidiano - Líquor

LIM Laboratório de Neurociências

MEEM Mini Exame do Estado Mental

MET Metabolic Equivalent Task - Equivalente metabólico da tarefa

NIA-AA National Institute on Aging-Alzheimer's Association - Instituto Nacional de Envelhecimento-Associação de Alzheimer

OR Odds Ratio

PET Tomografia por Emissão de Pósitrons

SF Síndrome da Fragilidade

SKT Short Cognitive Test - Teste cognitivo breve

SOF Study of Osteoporotic Fractures - Estudo de fraturas osteoporóticas

STS Sit-to-stand - Teste de sentar e levantar da cadeira

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDR Teste do Relógio

TFI Tilburg Frailty Indicator - Indicador de fragilidade tilburg

TUG time-up-and-go

WAIS The Wechsler Adult Intelligent Scale - Escala de inteligência de Wechsler para adultos

4MWT Four-meter walk test - Teste de caminhada cronometrada de quatro metros

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características da amostra dos grupos CCL e controle.....	31
Tabela 2. Prevalência da SF (CCL <i>versus</i> Controle) segundo critérios do CHS.....	32
Tabela 3. Prevalência da SF (CCL <i>versus</i> Controle) pela escala EFS.....	33
Tabela 4. Comparação entre CHS <i>versus</i> EFS na identificação da SF na amostra total.	34
Tabela 5. Comparação dos critérios do CHS entre os grupos (CCL <i>versus</i> controle).....	35
Tabela 6. Comparação dos critérios da EFS entre os grupos (CCL <i>versus</i> controle).....	35
Tabela 7. Comparação dos itens do CHS e da EFS.....	37
Tabela 8. Proporção de combinação entre os métodos CHS e EFS.....	37
Tabela 9. Número de sujeitos de acordo com cada classificação do CHS e da EFS.....	38
Tabela 10. Cálculo do valor p da avaliação neuropsicológica.....	41
Tabela 11. Regressão logística de variáveis clínicas e cognitivas do CHS e da EFS.....	41

Resumo

Cezar NOC. *A identificação da síndrome da fragilidade no comprometimento cognitivo leve em idosos* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: O comprometimento cognitivo leve (CCL) constitui possivelmente uma fase prodrômica das demências e conseqüentemente é um alvo importante no diagnóstico precoce e em futuras estratégias terapêuticas. Paralelamente, a síndrome da fragilidade (SF) constitui uma morbidade comum entre idosos e está relacionada com baixo desempenho cognitivo e maior incidência de CCL. Desta forma, espera-se que os idosos com CCL apresentem um maior número de critérios para fragilidade quando comparados aos controles. **Objetivo:** comparar a prevalência e caracterizar a SF por meio de instrumento validado em idosos com CCL e em controles com preservação cognitiva. **Métodos:** desenho transversal, observacional e descritivo. No estudo foram avaliados 40 idosos com CCL amnésico e 26 controles sem doenças neuropsiquiátricas, acompanhados em uma coorte de transtornos cognitivos com avaliação de parâmetros clínicos, neurológicos, psiquiátricos, neuropsicológicos e funcionais. A SF foi avaliada através dos critérios de Fried e colaboradores (CHS) e da Edmonton Frail Scale (EFS). Os dados coletados foram analisados através do software R. **Resultados:** a prevalência da SF variou sobre os critérios utilizados (EFS 7,5%; CHS 30%) e foi significativamente maior no grupo CCL quando avaliada pela EFS ($p = 0,047$), mas não pelo CHS ($p = 0,255$). A porcentagem da variável fadiga em CHS ($p = 0,036$) e das variáveis humor ($p = 0,019$) e independência funcional ($p = 0,042$) da EFS foram significativamente diferentes entre os grupos. A função visuoespacial (OR = 2,405, $p = 0,042$) foi associada aos critérios CHS. Observou-se correlação significativa entre o parâmetro peso do CHS com independência funcional ($p = 0,034$), nutrição ($p = 0,002$) e continência ($p = 0,035$) da EFS; entre marcha do CHS com independência funcional ($p = 0,001$), medicamento ($p = 0,015$) e desempenho funcional ($p < 0,001$) da EFS; e entre fadiga do CHS com estado geral de saúde ($p = 0,032$), medicamento ($p = 0,038$) e desempenho funcional ($p = 0,016$) da EFS. **Conclusão:** a identificação de características de fragilidade em CCL depende do protocolo utilizado para avaliação. A função visuoespacial esteve relacionada com maior risco para fragilidade segundo o CHS.

Descritores: comprometimento cognitivo leve; fragilidade; idoso fragilizado; transtornos cognitivos; estudos transversais.

Summary

Cezar NOC. *The identification of the frailty syndrome in the mild cognitive impairment in elderly* [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

Introduction: Mild cognitive impairment (MCI) is a possible prodromal phase of dementia and therefore is an important target for diagnosis and future treatment strategy. At the same time, the fragility syndrome (FS) is a common disease among the elderly and is associated with lower cognitive performance and higher incidence of MCI. Thus, it is expected that the elderly with MCI show a greater number of criteria for FS when compared to controls. **Objective:** To compare the prevalence and characterize the FS through validated instruments in elderly patients with MCI and in controls with cognitive preservation and evaluate cognitive performance according to the frailty phenotype. **Methods:** cross-sectional, observational and descriptive design. In the study, 40 subjects with amnesic MCI and 26 controls without neuropsychiatric disorders, follow-up in a cohort of cognitive disorders, were evaluated with clinical, neurological, psychiatric, neuropsychological and functional evaluation. The FS was assessed by the Fried criteria (CHS) and the Edmonton Frail Scale (EFS). Data were analyzed using the software R. **Results:** the prevalence of SF varied on the criteria used (EFS 7.5%, CHS 30%) and was significantly higher in the MCI group when assessed by EFS ($p = 0.047$), but not with the CHS ($p = 0.255$). The percentage of the variable fatigue of CHS ($p = 0.036$) and variables mood ($p = 0.019$) and functional independence ($p = 0.042$) from EFS were significantly different among groups. The visuospatial function (OR = 2.405, $p = 0.042$) was associated with CHS criteria. There was a significant correlation between the CHS weight parameter with functional independence ($p = 0.034$), nutrition ($p = 0.002$) and continence ($p = 0.035$) of EFS; between gait in CHS with functional independence ($p = 0.001$), medicine ($p = 0,015$) and functional performance ($p < 0.001$) of EFS; and between fatigue from CHS with general health ($p = 0.032$), medication ($p = 0.038$) and functional performance ($p = 0.016$) of EFS. **Conclusion:** The identification of frailty features in MCI depends on the protocol used for evaluation. The visuospatial function was related to higher risk of frailty according to CHS.

Descriptors: mild cognitive impairment; frailty; frail elderly; cognition disorders; cross-sectional studies.

1. INTRODUÇÃO

Amparado pelo aumento da expectativa de vida, o número de brasileiros acima de 65 anos deve praticamente quadruplicar até 2060¹. A projeção indica que a expectativa média de vida do homem deve aumentar dos atuais 71,3 para 78 anos, e da mulher dos 78,5 para 84,4 nesse período¹. O envelhecimento traz um declínio de diversas funções do organismo². Este aumento da proporção de idosos ilustra a transição demográfica que vem ocorrendo tanto no Brasil como globalmente, o qual ocorre concomitantemente com a transição epidemiológica, onde se observa um aumento da prevalência de doenças crônicas não-transmissíveis acompanhada de idosos frágeis³.

A realidade do envelhecimento populacional, sobretudo no âmbito da saúde, é resultado das aquisições políticas e sociais, juntamente com o desenvolvimento tecnológico, o que desperta indagações sobre as condições de saúde dos idosos, principalmente no que se refere às doenças neurodegenerativas, cuja grande maioria tem natureza insidiosa e progressiva⁴. Somam-se a estas, alterações estruturais e funcionais decorrentes do envelhecimento, que levam a um desempenho funcional diferente do esperado no que tange às demandas da vida diária⁵. Isto se deve em grande parte à perda de independência e autonomia e consequente alteração da qualidade de vida da população idosa⁶.

Estas mudanças no perfil populacional também contribuem para o aumento da prevalência de indivíduos com declínio da capacidade cognitiva e, assim, propicia-os a uma maior probabilidade de apresentar transtornos demenciais. Estes acometem, segundo Nitrini e colaboradores (2003)⁷, 1,3% dos indivíduos entre 65 e 69 anos, 17% entre os com 80 e 84, e 37,8% os que apresentam 85 anos ou mais. A prevalência da demência habitualmente duplica a cada cinco anos de aumento da faixa etária⁸.

Ligado e consequente ao envelhecimento, observa-se um declínio gradual e cumulativo da reserva fisiológica, influenciada por fatores genéticos e ambientais subjacentes. Este distúrbio de múltiplos sistemas fisiológicos inter-relacionados é

conhecido por fragilidade, síndrome presente em um grande número de idosos⁹. A fragilidade é um estado clínico onde se observa um aumento do estado de vulnerabilidade de um indivíduo, que pode ter diversas consequências como, por exemplo, maior dependência e até mesmo mortalidade quando expostos a um dado evento estressor. A fragilidade pode ser física, psicológica ou a combinação de ambos e pode melhorar ou piorar com o tempo¹⁰.

Alguns estudos nos indicam que a síndrome da fragilidade (SF) aumenta o risco do desenvolvimento de comprometimento cognitivo, e da mesma forma, idosos com comprometimento cognitivo apresentam maior probabilidade de desenvolver fragilidade^{11,12}.

A fragilidade e o comprometimento cognitivo em idosos têm emergido como temas importantes em geriatria e gerontologia. E ainda assim, até o presente momento, são objetos de pouco estudo por pesquisadores nacionais e internacionais, principalmente ao que se refere a sua correlação. Há pouca literatura comprobatória que certifique que idosos com comprometimento cognitivo leve possuem maior possibilidade de apresentar a SF quando comparados a idosos sem déficits cognitivos. Perante esta realidade, esta pesquisa dedicou-se a analisar esta evidência.

1.1. Comprometimento cognitivo leve: definição, quadro clínico e implicações prognósticas.

A memória, possivelmente uma das funções cognitivas mais acometidas nas demências, é formada por processos cognitivos que proporcionam a capacidade de adquirir, formar, conservar e evocar informações¹³. A cognição e a inteligência desenvolvem-se crescentemente durante a infância e a adolescência, mantém-se constante na fase adulta e declina no decorrer do envelhecimento¹⁴. Este declínio normal representa a média populacional, equiparado ao nível sociocultural, etário e intelectual. No entanto, em alguns casos, o declínio pode ocorrer de forma mais pronunciada que o esperado para a idade do indivíduo, o que pode evidenciar um quadro patológico¹³. Quando um idoso apresenta uma perda cognitiva comparada a

outro de sua faixa etária, mas não o suficiente para preencher critérios para demência, ele é diagnosticado como portador de comprometimento cognitivo leve (CCL). Este suscita um quadro de apreensão tanto do indivíduo como de seus familiares, podendo refletir uma alteração cognitiva e, por vezes funcional, mensurável¹⁵.

Figura 1 – Evolução temporal possível para o CCL (modelo clínico-experimental); ¹Desvio-padrão inferior da cognição para uma população com mesmo perfil sócio-demográfico; ²Deterioração importante ocasionando perda funcional substancial (adaptado de APRAHAMIAN et al.; 2014, p.246).

A diferenciação e identificação dos pacientes com CCL é relevante para o meio clínico e de pesquisa, uma vez que ele representa um dos maiores fatores de risco clínico para o desenvolvimento de demência e, conjuntamente, sua taxa de conversão para a doença é substancialmente alta. Em outras palavras, é o estágio transicional entre as alterações cognitivas normais no envelhecimento e a demência (Figura 1)¹⁶.

O conceito CCL já teve inúmeras denominações advindas da língua inglesa: *benign forgetfulness of senescence*, *age-associated memory impairment*, *age-associated cognitive decline* e *cognitive impairment but no dementia*. Em 1962 Kral e colaboradores utilizaram o termo “envelhecimento senescente benigno”. O *National*

Institute of Mental Healthy workgroup propôs o termo “comprometimento da memória associado a idade – AAMI” em 1986. A *The International Psychogeriatric Association* criou o termo “declínio cognitivo associado com a idade” em 1994. Em 1997, o *The Canadian Study of Health and Aging* criou o termo “comprometimento cognitivo não demencial – CIND”. Então, estudos a partir de 1999 caracterizaram clinicamente o CCL e determinaram o risco de progressão para demência. A terminologia mais recente foi publicada no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais quinta edição (DSM-V), em 2013, que refere Transtorno neurocognitivo menor. Neste trabalho optou-se por fazer uso do termo CCL, um conceito em evolução proposto por Petersen e colaboradores, por ser recomendado pela Academia Americana de Neurologia e por ser o mais difundido na literatura atual¹⁷.

O presente termo, mais amplamente empregado, é uma tradução de *mild cognitive impairment*¹⁸. O conceito passou por modificações ao longo dos anos. Em 1999 Petersen e colaboradores da *Mayo Clinic* definiram que os critérios para CCL incluíam problemas de memória, distúrbio de memória objetiva, ausência de outras desordens cognitivas ou repercussões na vida diária, função cognitiva geral normal e ausência de demência¹⁹. Na década subsequente, em 2004, Petersen expandiu o conceito de CCL, que agora compreendia quatro subtipos distintos: CCL amnésico único domínio, que progride preferencialmente para a doença de Alzheimer (DA); o CCL amnésico caracterizado por deficiência de múltiplos domínios cognitivos, que pode progredir para a DA, demência vascular (DV) ou representar um processo de envelhecimento cognitivo qualificado como normal; e o CCL não-amnésico, com comprometimento de uma função cognitiva que não a memória, único ou múltiplo domínio, o qual pode progredir para outras demências, como frontotemporal, afasia progressiva primária, demência de Lewy, demência de Parkinson, entre outras²⁰⁻²². Embora ambas as categorias possam evoluir para uma síndrome demencial, elas também podem se manter estáveis ou mesmo melhorar^{16,22}. A classificação de CCL é ilustrada no Quadro 1, não como forma de um procedimento formal, mas como uma avaliação prognóstica do quadro.

Quadro 1 – Algoritmo diagnóstico para os subtipos de CCL (adaptado de APRAHAMIAN et al.; 2014, p.246)

O critério diagnóstico utilizado nesta pesquisa para CCL, usado há 13 anos pelos pesquisadores da *Mayo Clinic*, é baseado na queixa subjetiva de dificuldade de memória, preferencialmente reforçada por um acompanhante, sejam pessoas ou parentes próximos, e confirmada através de testagem cognitiva. Este indivíduo não preenche critérios para demência, tanto pelo grau de seu comprometimento cognitivo como por sua preservação funcional através de sua capacidade de realizar as suas atividades básicas da vida diária (ABVDs) e quase a totalidade das atividades instrumentais (AIVDs) e avançadas da vida diária (AAVDs). Esta população também não se enquadra dentro do perfil de idosos com um envelhecimento cognitivo normal, tampouco daqueles com queixas subjetivas de memória^{16,22-24}. Pacientes com CCL apresentam preservação das atividades de vida diária (AVDs), mas podem apresentar discretos déficits nas AIVDs, como pagar uma conta, realizar uma ligação ou utilizar um

transporte²⁴. Outras alterações de funcionalidade podem estar presentes, como as que tangem as AAVDs. Eles cometem mais erros, são mais lentos e apresentam maior dificuldade principalmente com relação ao hobby e às atividades de lazer, além de problemas com compras, auto administração de medicamentos, manipulação financeira e organização de viagens. No estudo de De Vriendt (2012)²⁵, por exemplo, os participantes com CCL apresentavam as ABVDs e AIVDs intactas, mas havia prejuízo nas AAVD.

O Instituto Nacional de Envelhecimento - Associação de Alzheimer - NIA-AA determinou critérios clínicos para CCL associado à DA²⁶. Em suma, o atual critério diagnóstico para CCL devido a DA se baseia em quatro itens, de modo que deve ser presente uma preocupação com a mudança da cognição em comparação com o nível anterior, relatada pela própria pessoa, por um informador próximo ou pelo médico; deve haver evidência de menor desempenho em um ou mais domínios cognitivos (memória, atenção, linguagem, função executiva e habilidade visuoespacial), que é maior do que seria esperado para uma pessoa de mesma idade e formação educacional; deve existir preservação da independência da função na vida diária, com mínima ajuda ou assistência, mas podem apresentar problemas leves para executar tarefas funcionais complexas, levando mais tempo, cometendo mais erros e sendo menos eficientes do que no passado; por fim, o indivíduo com CCL não pode ser demenciado, de forma que as alterações cognitivas devem ser leves e não demonstrar deficiência significativa no funcionamento social e ocupacional²⁷.

O CCL apresenta diferentes etiologias tais como a DA, a demência cerebrovascular, doença de corpúsculos de Lewy, entre outras. A Academia Brasileira de Neurologia - ABN recomenda a favor do diagnóstico clínico de CCL na tentativa de acompanhar e detectar precocemente a demência²⁸. Sua evolução é variável, podendo permanecer estável a longo prazo, principalmente em indivíduos mais jovens e com melhor desempenho cognitivo global. O CCL é mais satisfatoriamente acompanhado longitudinalmente em locais com experiência prévia em transtornos demenciais, porém, como apresenta diferentes critérios e processos diagnósticos, pode apresentar variabilidade tanto conceitual como diagnóstica durante seu seguimento²².

A caracterização da patologia subjacente é fundamental para se estabelecer limites entre o que é CCL ou demência incipiente. Embora muitos autores enquadrem pacientes

com CCL e com demência incipiente dentro da classificação 0,5 da Escala Clínica da Demência (*Clinical Dementia Rating* - CDR), o CCL não é necessariamente sinônimo de demência incipiente^{18,22-24,29,30}. Em termos neuropatológicos, os indivíduos com CCL amnésico, realmente possuem mais placas senis no neocórtex e emaranhados neurofibrilares nas regiões nos lobos temporais mediais do que os idosos com preservação cognitiva³¹. Grande parte dos estudos neuropatológicos *pos mortem* de pacientes com CCL do tipo amnésico constatou um padrão neuropatológico semelhante ao da DA, mas com menor densidade quanto ao substrato patológico para este diagnóstico³¹.

A patologia neurofibrilar em estruturas do lobo temporal médio é o principal substrato associado ao declínio da memória nos indivíduos com CCL e não as placas amiloides³¹. Quanto ao número de placas difusas, não há diferenças em pacientes com CCL do tipo amnésico ou não-amnésico quando comparados com pacientes normais, diferente do que ocorre com os pacientes com DA, que apresentam estas placas aumentadas no giro temporal medial. Todavia, há aumento de placas neuríticas com neurônios degenerados no neocórtex, nas amígdalas, no córtex entorrinal, especialmente na camada CA1, no subiculum e no lobo parietal inferior. Também se observa leve perda de volume hipocampal e para-hipocampal e diminuição da espessura cortical^{16,23,30,32}. Alguns autores acreditam que o CCL amnésico é o princípio ou estágio pré-demencial da DA^{16,22,29}. Quanto maior a redução no metabolismo neuronal de glicose ou a perfusão sanguínea cerebral no sujeito com CCL, maior é o risco de o mesmo converter para demência²⁴.

Embora poucos abordem a população brasileira, há uma quantia considerável de estudos epidemiológicos sobre CCL. Estima-se que a prevalência geral de idosos com CCL seja entre 15-20% e que, segundo os estudos longitudinais mais recentes, o risco de progressão para DA em indivíduos com CCL é maior quando comparados a indivíduos da mesma idade cognitivamente preservados^{18,22,33-35}. As pesquisas mostram que há uma variação substancial nas taxas de progressão anual de CCL, que vai de 3% a 40%³⁶. Em oposição, uma parcela expressiva de pacientes, 25-40%, retorna à função cognitiva normal ao longo dos anos. Não se evidenciou a razão para tal, tampouco se foi um achado falso-positivo no início da avaliação ou um diagnóstico equivocado de CCL. Os estudos longitudinais constataam que os dois grupos de CCL, amnésico e não-

amnóstico, evoluem mais comumente para DA. Um estudo brasileiro que avaliou a trajetória de pacientes com CCL do tipo Alzheimer obteve que 38% desenvolveram demência, 24% mantiveram-se estáveis e 38% melhoraram, de modo que a taxa de conversão anual para DA foi de 8,5%³⁷.

Segundo Panza e colaboradores (2006)³⁸, recentes publicações indicam que a doença cerebrovascular ou os fatores vasculares aumentam o risco de progressão do CCL para demência, o que chama a atenção para a probabilidade dos fatores de risco vasculares na modulação do risco de declínio cognitivo associado com a idade. Neste estudo, os autores apontam que entre os pacientes portadores de CCL que evoluíram para demência, 60% apresentaram DA e 33% DV³⁸.

A discrepância na prevalência e nas taxas de conversão do CCL podem ser justificadas pela falta de uniformidade metodológica utilizada nos estudos para definir o grau e o tipo de comprometimento cognitivo³⁹. Os autores relatam que os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento do CCL são idade avançada, baixo nível de escolaridade, reserva cognitiva diminuída e hipertensão arterial. Os principais preditores de conversão de CCL para DA são idade avançada, ser portador do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E, apresentar baixo desempenho cognitivo global na avaliação inicial e possuir depressão, apatia ou ansiedade²².

Apesar dos avanços tecnológicos na área, ainda não é totalmente estabelecida a causa e a evolução de todos os tipos de CCL, possivelmente em razão da falta de marcadores biológicos completos para caracterização dos pacientes, da dificuldade de se realizar estudos de necropsia e devido os diferentes desfechos clínicos possíveis (evoluir para demência, permanecer estável ou mesmo melhorar)¹⁵. Forlenza e colaboradores (2013)²² realizaram uma revisão crítica acerca dos biomarcadores, invasivos e não invasivos, para determinar as alterações patológicas e o diagnóstico precoce da DA. Os principais biomarcadores para caracterização clínica foram: o acúmulo de beta-amilóide no sistema nervoso central, mensurados por meio do líquido cefalorraquidiano (LCR) ou da tomografia por emissão de pósitrons (PET); a evidência de lesão neuronal ou de perda sináptica e danos do citoesqueleto, avaliada pela quantidade de proteína tau concentrada no LCR, além de atrofia hipocampal e do córtex entorrinal através de PET com marcador de glicose e da ressonância nuclear magnética com quantificação hipocampal, respectivamente^{22,32,40,41}.

Como os indivíduos com CCL geralmente exibem alterações estruturais que são intermediárias àsquelas observadas em DA e em controles saudáveis, é de suma importância uma ampla investigação diagnóstica, juntamente com biomarcadores mais acessíveis à prática clínica tais como a ressonância de encéfalo com volumetria hipocampal. Estudos longitudinais mostram que os sujeitos com CCL que evoluem para demência apresentam aceleração da perda de massa cinzenta em comparação com os com CCL estável⁴⁰.

Além disso, deve-se dar atenção especial a piora cognitiva e funcional ao longo do tempo. A avaliação neuropsicológica, embora tenha custo elevado, pode ser considerada como um padrão-ouro para o diagnóstico precoce e mais preciso tanto do CCL como de alterações cognitivas durante seu seguimento. O leve comprometimento das AIVDs exibe uma boa correlação com o pior desempenho nas funções executivas e parece ser independente da idade e da escolaridade formal, além de que o agravamento destes déficits funcionais implica num expressivo pior prognóstico¹⁶.

O tratamento não reduz o risco de evolução para demência, mas pode melhorar o estado cognitivo do paciente. As melhores recomendações sugerem aumentar a atividade física regular, com 150 minutos semanais de caminhada, melhorar a alimentação introduzindo frutas, verduras e legumes, ampliar a participação em atividades sociais e intelectuais que estimulem variadas funções cognitivas e combater os fatores de risco vasculares, como hipertensão, diabetes, tabagismo, obesidade e dislipidemia^{16,42}. Além disto, a estimulação cognitiva multiprofissional e programas de treinamento e de reabilitação cognitiva parecem ser benéficos levando em consideração as publicações existentes⁴³⁻⁴⁵. Embora tenha sido realizado um número grande de ensaios clínicos controlados que investiguem o tratamento medicamentoso para o CCL, até o momento não há evidências de que o tratamento farmacológico no paciente com CCL possa ter um impacto na redução da taxa de conversão para DA e, portanto, não há opção de tratamento baseado em evidências disponíveis para o CCL^{23,32,46-48}.

1.2. Síndrome da fragilidade em idosos

O conceito de SF em suas principais definições se alterou consideravelmente ao longo dos anos. Inicialmente eram considerados como frágeis indivíduos idosos dependentes de outros para os seus cuidados pessoais. Em seguida, envolveu aqueles que eram debilitados e necessitavam de outros para sobreviver. Por fim, estendeu-se para indivíduos com dependência em ABVDs e AIVDs, em situação patológica aguda ou crônica e suscetíveis às condições adversas, às morbidades e às quedas⁴⁹. Sabe-se que é uma síndrome multidimensional, envolvendo fatores clínicos, biológicos, psiquiátricos e sociais e que está associada ao aumento da vulnerabilidade a fatores ambientais diversos⁵⁰, à redução da reserva fisiológica relacionada à idade e da resistência a fatores de estresse, e ao aumento do risco de declínio da saúde, desfechos adversos (quedas, hospitalização, institucionalização), incapacidade e mortalidade⁵¹⁻⁵⁵.

Observa-se que uma pequena intervenção, como a introdução de um medicamento, uma infecção pouco relevante ou uma pequena cirurgia, pode resultar em uma mudança dramática e desproporcional no estado de saúde do indivíduo, alterando seu status funcional de independente para dependente, de móvel para imóvel, de lúcido para delirante e de estável posturalmente para sujeito à queda, ou mesmo, “caidor”. As oscilações de dependência observadas em idosos frágeis são resultantes da incapacidade, total ou parcial, da funcionalidade. O envelhecimento saudável é caracterizado por um declínio gradual e esperado da reserva fisiológica. Contudo, na velhice fragilizada o declínio é acelerado e os mecanismos da homeostase começam a falhar. Estes por sua vez são inter-relacionados a múltiplos sistemas fisiológicos. A queda nestes mecanismos é influenciada por fatores genéticos e ambientais. Durante o envelhecimento há alteração de nível de alguns hormônios circulantes. Sabe-se que níveis elevados de cortisol estão intimamente relacionados à fragilidade devido processos complexos multideterminados porque geram aumento do catabolismo, levando à perda de massa muscular, anorexia, perda de peso e redução do gasto de energia, que são características clínicas da SF. Da mesma forma, a inflamação está associada com anorexia e catabolismo do músculo esquelético e do tecido adiposo, o que pode contribuir para o comprometimento nutricional, fraqueza muscular e perda de peso, que também qualificam a SF⁹.

Fried e Walston (2003)⁵⁶ definem fragilidade como uma vulnerabilidade fisiológica correspondente ao envelhecimento, que ocorre devido à diminuição da reserva homeostática e à dificuldade do indivíduo em reagir ao estresse, culminando em sérias consequências. A síndrome tem relação direta com a sarcopenia, a desregulação neuroendócrina e a disfunção imunológica⁵⁷. A fragilidade se distingue de invalidez e do próprio processo de envelhecimento porque ela é multidimensional, heterogênea e instável⁵⁸. O termo fragilidade é utilizado para caracterizar idosos vulneráveis com alto risco de desfechos adversos, que não pode ser atribuído apenas às comorbidades ou à idade avançada, mas também à diminuição da reserva e resistência ao estresse, devido à diminuição da capacidade de vários sistemas fisiológicos^{57,59}.

Atualmente há dois principais modelos de fragilidade: o fenotípico e o de déficit acumulado. O primeiro, considerado neste trabalho como o padrão-ouro para fragilidade, advém dos estudos do grupo de Fried e colaboradores, o Cardiovascular Health Study (CHS) da *Johns Hopkin University*, nos Estados Unidos da América, que envolveu 5.210 homens e mulheres com 65 anos ou mais e resultou em um fenótipo que consistiu em perda involuntária de peso, exaustão auto reportada, baixo gasto de energia, retardo na velocidade de marcha e baixa força de preensão manual. Fried e colaboradores (2001)⁵⁴ na tentativa de operacionalizar uma definição de fragilidade utilizaram os dados do CHS para propor um fenótipo com cinco componentes capazes de avaliar indivíduos frágeis, levando em consideração velocidade de marcha ajustada para sexo e altura, nível de atividade física obtido pelo questionário *Modified Minnesota Leisure Time Activities*, exaustão física obtido através da escala de depressão do *Center for Epidemiological Studies* (CES-D), força de apreensão da mão medida através de dinamômetro e ajustada para sexo e índice de massa corporal (IMC) e perda de peso não intencional maior do que 5% em um ano. Se três, quatro ou cinco destes fatores forem positivos, o idoso é considerado frágil; se um ou dois forem presentes, são intermediários (também conhecidos como pré-frágeis); se não possuir nenhum dos critérios são referidos como robustos ou simplesmente normais. Por conseguinte, o fenótipo prediz desfecho negativo em saúde^{54,56}. Contudo, foram excluídos sujeitos com doença de Parkinson, acidente vascular cerebral anterior, prejuízo cognitivo e depressão. O CHS observou que 7% daquela população era frágil, 47% pré-frágil e 46% robusta, e que ao longo de 7 anos a mortalidade observada foi de 43%, 23% e 12%,

respectivamente para cada grupo. Assim, a disfunção cognitiva, altamente relacionada com declínio funcional e incapacidade, não foi incluída como um componente do fenótipo⁹.

Alternativamente, o modelo de déficit acumulado foi desenvolvido a partir do Índice de Fragilidade (IF) derivado do banco de dados do estudo canadense de saúde e envelhecimento - CSHA conduzido pelo grupo *Canadian Initiative on Frailty and Aging* - CIF-A para investigar a demência ao longo de cinco anos em idosos no Canadá⁶⁰. A fragilidade foi mensurada através de 92 parâmetros de igual peso, dentre eles, presença de outras patologias, deficiências físicas e cognitivas, valores laboratoriais anormais, fatores de risco psicossociais, síndromes geriátricas como quedas, delírio, incontinência urinária, sintomas e sinais, entre outros. Soma-se a quantidade de parâmetros presentes em um dado sujeito e divide-o pelo número total de parâmetros. Quanto maior o efeito cumulativo de déficits individuais, maior a probabilidade de o indivíduo ser frágil. Os déficits isolados não carregam ameaça evidente para a mortalidade, mas contribuem cumulativamente a um risco aumentado de morte. O escore menor ou igual a 0,08 representa um indivíduo robusto, pontuações entre 0,09 e 0,25 o classifica como pré-frágil e igual ou maior a 0,25 denota fragilidade e mais risco de morte. Desta maneira, a fragilidade é considerada graduável, invés de ausente ou presente^{9,60}. Em comparação ao fenótipo de fragilidade da Fried, o IF, devido a sua escala de risco graduada e sua grande quantidade de inferências clínicas, é considerado mais sensível aos desfechos adversos de saúde por alguns autores⁶¹. O IF inclui déficit cognitivo porque os autores entendem que a cognição é um dos sistemas que pode contribuir para o acúmulo de déficit.

Embora o termo fragilidade conste na literatura geriátrica desde 1980, ainda não há um consenso universal sobre diversas questões envolvendo fragilidade em idosos^{49,62,63} ou quais critérios devem ser usados para identificar estes indivíduos com fragilidade em virtude da complexidade da sua fisiologia^{49,64}. Sobretudo, é possível afirmar que é uma síndrome geriátrica correlacionada com o declínio físico decorrente do envelhecimento⁶⁵, como a perda de massa muscular, diminuição da força, da energia, da tolerância ao exercício e menor reserva fisiológica do idoso⁶⁶. A literatura tem referido frequentemente o teste cronometrado *time-up-and-go* (TUG) e a força de preensão manual como possibilidades para se avaliar a fragilidade na prática clínica. Ambos têm

grande potencial na detecção simples da SF no idoso⁹. É mais frequente em idosos do gênero feminino, de raça/cor da pele negra, com baixa escolaridade, renda insuficiente, condições socioeconômicas e de saúde desfavoráveis, baixo nível educacional, alteração cognitiva, presença de doenças crônicas, percepção negativa da saúde e baixo IMC^{54,67-75}. A Rede de Estudos sobre a Fragilidade em Idosos Brasileiros (FIBRA) conduziu um estudo em 17 cidades brasileiras e observou uma prevalência de 9,1% de idosos frágeis e 51,8% de pré-frágeis entre 2008 e 2009, sendo que a amostra geral apresentou idade média de $72,84 \pm 5,91$ anos⁷⁶. Estes valores se assemelham aos resultados de uma revisão sistemática recente, de 21 estudos de coorte de base comunitária, que avaliou a prevalência de fragilidade, a qual foi de 9,9% para frágeis e 44,2% para pré-frágeis, sendo que os valores foram mais altos nos estudos que utilizaram o IF, ao invés do modelo de fenótipo, para mensurar fragilidade. A síndrome foi mais prevalente em mulheres e aumentou progressivamente com a idade⁷⁷.

O indivíduo pré-frágil evolui sem exatidão temporal do estágio subclínico para o clínico. Todavia, as maiores chances de prevenção situam-se no período anterior às manifestações clínicas. O sistema de classificação proposto por Fried é o modelo mais utilizado, porém, prioriza aspectos físico-biológicos, excluindo os cognitivos, afetivos e sociais porque não objetivam investigar fragilidade gerada por doenças específicas⁵⁸. A fragilidade é medida de várias maneiras, incluindo instrumentos, listas de danos acumulados e algoritmos derivados de julgamento clínico, mas frequentemente diversas são impraticáveis para a triagem de fragilidade, pois exigem dados clínicos multidimensionais derivados de avaliação geriátrica ampla e/ou um treinamento especial. Com o intuito de uma avaliação mais simples da fragilidade, um grupo liderado por Rolfson elaborou o instrumento Edmonton Frail Scale (EFS). A escala foi desenvolvida em 2006 na Universidade de Alberta, Edmonton, Canadá, foi traduzida e validada no Brasil por Fabrício-Wehbe e colaboradores em 2014. O instrumento é uma avaliação multidimensional que considera o estado geral de saúde, a independência funcional, o suporte social, o uso de medicamentos, a nutrição, o humor, a continência auto relatados e a avaliação da cognição e do desempenho funcional por meio do teste do relógio (TDR) e do TUG, respectivamente. Se o indivíduo pontuar de zero a quatro pontos ele é considerado robusto, de cinco a seis vulnerável, de sete a oito com fragilidade leve, de nove a 10 com fragilidade moderada e de 11 ou mais com

fragilidade grave^{79,80}. Leva cerca de 5 minutos para administrar e é viável para o uso rotineiro, até mesmo por não especialistas na área geriátrica^{9,80}.

A avaliação da fragilidade tem sido realizada de forma heterogênea, suportando duas hipóteses diferentes, unidimensional (variáveis físicas e biológicas) e multidimensional (somam-se às unidimensionais variáveis psicológicas, sociais, entre outras). Um leva em consideração os aspectos relativos à condição física, enquanto o outro toma por base também as variáveis psicológica e sociais. Uma revisão elencou o Tilburg Frailty Indicator (TFI) como o instrumento mais adequado para avaliar a síndrome, considerando os domínios físicos, psicológicos e sociais. Todavia, o instrumento somente obteve validação até o momento na Holanda. Um grupo de pesquisadores brasileiros traduziu e adaptou o instrumento para o Brasil, relatando que o TFI é pertinente para analisar a fragilidade em idosos brasileiros⁸¹.

A fragilidade é um tema ainda pouco estudado pelos pesquisadores brasileiros. Moreira e Lourenço (2013)⁸² determinaram a prevalência de fragilidade por meio do CHS em 847 idosos brasileiros com 65 anos ou mais e encontraram que os frágeis tendiam a ser mais velhos, ter menor nível de escolaridade, desempenho cognitivo inferior, reduzida percepção de saúde, maior número de comorbidades e pior capacidade funcional. Segundo os autores, a prevalência de fragilidade na amostra brasileira foi semelhante ao observado em outros estudos internacionais. No Estudo FIBRA, que contou com 3.478 idosos brasileiros, a fragilidade, também avaliada por meio do CHS, predominou em mulheres, viúvos, com idade igual ou superior a 80 anos, analfabetos ou que nunca foram a escola e com déficit cognitivo⁷⁶. Um estudo de rastreamento de fragilidade em idosos brasileiros contou com dados de 433 sujeitos do estudo Saúde, Bem-estar e Envelhecimento, com 75 anos ou mais. A avaliação da SF ocorreu segundo o fenótipo de Fried e conferiu que 17,1% eram não-frágeis, 45,9% pré-frágeis e 37% frágeis, além de que 26,1% da amostra total apresentou declínio cognitivo⁸³.

Dentre os critérios de fragilidade de Fried, a velocidade da marcha parece estar intimamente relacionada com a SF e também configura ser capaz de prever resultados adversos. No estudo brasileiro de Guedes e colaboradores (2014)⁸⁴ a presença da SF foi avaliada pelo fenótipo de Fried, a função cognitiva pelo Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e os parâmetros de marcha foram analisados através do GAITRite. Durante a

dupla-tarefa, a redução da velocidade da marcha dos indivíduos frágeis mostrou correlação positiva com o MEEM. Os estudiosos constataram que os parâmetros da marcha são mais afetados pela dupla-tarefa, especialmente nos idosos frágeis e que a redução na velocidade da marcha nos frágeis está associada com menor força de preensão manual e menor pontuação no MEEM⁸⁴. Maciel e Araújo (2010)⁸⁵ encontraram correlações entre a força de preensão manual e a função cognitiva avaliada pelo MEEM, e entre velocidade de marcha e MEEM. Yassuda et al. (2012)⁸⁶ obtiveram que a força de preensão manual e a idade foram associadas ao desempenho no MEEM em 384 idosos brasileiros. Os dados destes estudos brasileiros corroboram com algumas pesquisas internacionais. Camicioli e colaboradores (2007)⁸⁷ encontraram que a dificuldade de marcha e postura foram preditivas de declínio cognitivo em 10 anos entre 1.386 idosos canadenses. Alfaro-Acha e colaboradores (2006)⁸⁸ observaram que a força de preensão manual reduzida foi preditiva de declínio cognitivo em sete anos entre 2.160 idosos americanos mexicanos.

Também se tem estudado a associação entre a SF e o declínio cognitivo em pesquisas brasileiras. Alencar e colaboradores (2013)⁸⁹ avaliaram a associação entre fragilidade e declínio cognitivo e incidência de alteração cognitiva em 12 meses entre 207 idosos brasileiros. A fragilidade, avaliada pelos critérios de Fried, foi associada a um declínio subsequente da função cognitiva em 12 meses quando medida pelo MEEM. Outra pesquisa brasileira investigou a SF e o desempenho cognitivo em 737 idosos analisados pelo fenótipo de Fried e pelo MEEM, respectivamente. Os indivíduos debilitados apresentaram maior prevalência de baixo desempenho cognitivo em comparação com os não-frágeis e os pré-frágeis, além disto, os idosos mais velhos mostraram uma associação mais significativa entre os dois fenômenos⁹⁰. Semelhantemente, Yassuda et al. (2012)⁸⁶, em uma pesquisa com 384 idosos, encontraram que idosos frágeis tiveram desempenho cognitivo menor do que os pré-frágeis e os não-frágeis e concluíram que a SF pode ser associada ao declínio cognitivo. Diferente das demais pesquisas, um estudo, também brasileiro, avaliou a SF por meio da EFS e, igualmente aos demais, o estado cognitivo por meio do MEEM. Dentre os idosos frágeis, 20,4% apresentaram déficit cognitivo e foi possível verificar correlação entre o MEEM, a idade e a SF na amostra estudada⁹¹.

1.3 Relação entre a síndrome da fragilidade e o comprometimento cognitivo leve: revisão da literatura

Os estudos apontam que a SF está relacionada com baixo desempenho cognitivo e maior incidência de DA e de CCL⁶⁴. Os fatores potencialmente associados seriam alterações hormonais, sarcopenia e deficiências de vitaminas, os quais são considerados principalmente no modelo do IF⁵⁰. É uma síndrome clinicamente relevante que deve ser abordada terapeuticamente, principalmente porque intervenções nas fases iniciais podem ocasionar a reversão da fragilidade e evitar efeitos desfavoráveis, como talvez os cognitivos^{51,92}. Além do mais, o tratamento da fragilidade, independente do tratamento do CCL, pode potencialmente ser eficaz na redução das consequências do próprio CCL⁵¹.

Com grande frequência, o CCL é identificado como precursor para demência, o que gera interesse em identificar os diversos fatores associados ao seu desenvolvimento, conforme exposto previamente. Alguns trabalhos têm levantado a hipótese de que a fragilidade física possa ser um fator de risco adicional para a manifestação ou prejuízo evolutivo do CCL⁹³. O CCL aparentemente não possui correlação causal clara com a SF, que está, na verdade, relacionada a múltiplas outras consequências adversas de forma mais direta⁹³. Contudo, idosos com comprometimento cognitivo apresentam maior probabilidade de desenvolver fragilidade segundo estudos observacionais internacionais¹¹. Paralelamente, a fragilidade física aumenta o risco de desenvolver CCL e parece induzir uma taxa mais rápida de declínio cognitivo no envelhecimento longitudinalmente^{9,12,94,95}. Uma pesquisa com 5.104 idosos no Japão investigou a prevalência de CCL, fragilidade e ambas as síndromes conjuntamente. O estudo encontrou relações significativas entre os conceitos, observando 11,3% de idosos frágeis, 18,8% com CCL e 2,7% com a prevalência combinada de ambas as síndromes⁹⁶. Além deste, dois outros grandes estudos de coorte prospectivos relataram uma associação independente entre fragilidade e demência^{97,98}.

Há uma relação entre as dimensões de fragilidade física e a gravidade da disfunção cognitiva em idosos com CCL amnésico. Uma pesquisa com 201 idosos sedentários com CCL amnésico constatou que mais de 50% deles preenchiam os critérios de

fragilidade, no que se refere à velocidade de marcha mais lenta, baixa atividade física e força de preensão palmar diminuída. Foi percebido também que a velocidade da marcha foi inversamente proporcional a gravidade do comprometimento cognitivo⁹⁹. Além deste, outro estudo demonstrou que a SF associada ao CCL se relaciona com a idade e com o aumento de comorbidades clínicas⁵¹.

A avaliação da função motora dos membros inferiores juntamente com as funções cognitivas têm sido estudada durante as últimas décadas¹⁰⁰⁻¹¹². Previamente, uma pesquisa avaliou idosos de diferentes perfis cognitivos, como saudáveis, CCL e DA, por meio do teste de caminhada cronometrada de quatro metros (4MWT), do TUG e do teste sentar e levantar de uma cadeira (STS). Os indivíduos com CCL e DA tiveram desempenho significativamente menor no 4MWT do que os controles. Os participantes com DA tiveram pior performance no TUG, e não houve diferenças significativas entre os três grupos para o desempenho no STS. Os sujeitos com DA e CCL apresentaram a velocidade de caminhada inferior aos controles. Em síntese, a função dos membros inferiores parece ser positivamente correlacionada com o nível de função cognitiva¹¹³. Este achado é consistente com a pesquisa de Aggarwal e colaboradores (2006)¹⁰².

Um estudo longitudinal acompanhou ao longo de 12 anos 761 idosos sem comprometimento cognitivo e anualmente foram realizadas medidas físicas de fragilidade física, considerando força de preensão, caminhada cronometrada, composição corporal e fadiga. Verificou-se que 40% da amostra desenvolveu CCL. A fragilidade foi associada a uma taxa mais rápida de declínio cognitivo no envelhecimento e ao declínio cognitivo global ao ajustar para idade, sexo e educação, de tal forma que cada aumento de uma unidade na fragilidade física foi associado com um aumento de 63% no risco de desenvolver CCL¹². Os componentes mais fortemente associados ao CCL são a força da preensão palmar e a velocidade da marcha^{54,79,114,115}. O risco de complicações clínicas, como fraturas, dependência, imobilização, úlcera de pressão e hospitalização são potencializados em idosos frágeis com condições neuropsiquiátricas¹¹⁶⁻¹¹⁸.

Tem sido sugerido também que a fibrilação arterial (FA) pode ser um marcador de fragilidade em idosos, levando à perda de independência com realização às AVDs. Por tal razão, Polidoro e coautores (2013)¹¹⁹ investigaram a associação entre FA, fragilidade

e declínio cognitivo em 140 pacientes idosos. Observou-se um alto número de pacientes frágeis com FA. O grupo frágil apresentou escores mais baixos no MEEM quando comparado ao não-frágil, houve associação entre FA e fragilidade e além disto, o índice de fragilidade foi significativo e inversamente correlacionado ao declínio cognitivo considerando as pontuações do MEEM. Estes dados são consistentes com os observados em estudos prévios¹²⁰⁻¹²².

Devido ao escasso conhecimento sobre os fatores relacionados ao declínio cognitivo progressivo dentro de um curto período do tempo e se esta progressão está diretamente associada à fragilidade, Alencar e colaboradores (2013)⁸⁹ avaliaram 207 idosos com seguimento por 12 meses. A proporção de novos casos de comprometimento cognitivo foi de 4,9% entre os indivíduos robustos, 8,9% entre os pré-frágeis e 13,3% entre os frágeis. O último grupo apresentou menor escore no MEEM nos dois períodos de avaliação. A pesquisa constatou que mesmo em um período curto existe associação entre a fragilidade e um declínio subsequente da função cognitiva⁸⁹. Outros estudos identificaram uma associação entre fragilidade e subsequente declínio cognitivo em três e doze anos, bem como associações entre fragilidade e uma incidência aumentada de CCL e DA^{97,123,124}.

Como descrito anteriormente, a SF está associada a desfechos clínicos adversos independentemente de comprometimento cognitivo. Bilotta e colaboradores (2012)⁹³ fizeram uso do Estudo de Fraturas Osteoporóticas (SOF) em idosos com DA em um ambulatório de geriatria na Itália para determinar a prevalência e correlacionar a fragilidade com preditores de morte ao longo de um ano. A maioria dos pacientes se enquadravam em demência leve (52%) e moderada (29%) e no início do estudo 22% eram robustos, 28% pré-frágeis e 50% frágeis. A fragilidade foi relacionada a idades avançadas e maior dependência nas ABVDs, em particular na função de vestir-se. Um ano após a primeira avaliação, a fragilidade foi um preditor independente de morte, de modo que 14 dos 109 participantes morreram durante este período, dentre os quais, 12 pertenciam ao grupo frágil⁹³. Ensrud e colegas (2008)⁵⁵ utilizaram os dados do SOF e desenvolveram o Índice SOF, consideravelmente mais simples, para detectar fragilidade na prática clínica. Os critérios deste índice são perda de peso em 5% no período de dois anos, independente da intencionalidade, não conseguir levantar-se de uma cadeira sem usar os braços cinco vezes seguidas e responder “não” à pergunta “você se sente cheio

de energia?”, que corresponde ao item 13 da Escala de Depressão Geriátrica com 15 itens. Se o sujeito não exibir nenhum atributo é considerado robusto, se apresentar uma das três características é classificado como pré-frágil e frágil se apontar duas ou três.

Wilkins e coautores (2013)¹²⁵ realizaram um estudo longitudinal de cinco anos de acompanhamento entre idosos com leve fragilidade física e cognitivamente normais. Ao longo do período de seguimento, dos 435 participantes, 81 desenvolveram DA. Estes eram mais idosos e apresentavam pior desempenho no teste de performance física. Esta pesquisa mostrou que a presença do pequeno prejuízo físico em idosos cognitivamente normais esteve associado ao maior desenvolvimento subsequente de DA¹²⁵.

Idosos que apresentam deficiências cognitivas e físicas simultaneamente estão em risco elevado para quedas, incapacidade e institucionalização. Com o objetivo de verificar as relações entre as dimensões da fragilidade física e a gravidade da disfunção cognitiva em idosos com CCL amnésico, McGough e colaboradores (2013)⁹⁹ avaliaram a prevalência e as associações de variáveis da fragilidade física nestes sujeitos, que eram obrigatoriamente sedentários. Os critérios de fragilidade física foram preenchidos em mais de 50% dos participantes no que se refere às dimensões de baixa velocidade da marcha, à atividade física diminuída e a pequena força de preensão manual. A lenta velocidade da marcha, em específico, foi associada com a gravidade elevada de prejuízo cognitivo. Da mesma forma, a velocidade de marcha mais rápida foi associada ao melhor desempenho de atenção, de função executiva e de memória imediata⁹⁹.

Os achados até aqui demonstram que a SF predomina em idosos com idade mais avançada, sexo feminino e com déficit cognitivo^{10,11,54,78,84,93,96,126,127}. Segundo Guedes et al. (2014)⁸⁴, os indivíduos mais frágeis apresentam parâmetros de marcha mais afetados pela dupla-tarefa, menor força de preensão manual e pontuações mais baixas no MEEM, reforçando a relação entre fragilidade e prejuízo cognitivo. Em seu estudo também foi encontrado que a velocidade de marcha é uma medida importante da capacidade funcional já que ela discriminou os idosos nos três níveis de fragilidade⁸⁴. Alfaro-Acha e colaboradores (2006)⁸⁸ relataram que idosos mexicano-americanos que apresentaram baixa força de preensão manual após sete anos exibiram baixo rendimento no MEEM, enquanto que os idosos com alta força de preensão manual tenderam a manter o mesmo desempenho cognitivo⁸⁸. Uma revisão da literatura indicou que certas

medidas de fragilidade, incluindo alteração da marcha, bradicinesia, perda de peso e fraqueza muscular, têm sido associadas com o desenvolvimento de demência. A revisão também refere que testes de desempenho físico podem ser indicadores sensíveis de comprometimento cognitivo⁶⁴.

O resultado do estudo de Yassuda e colaboradores (2012)⁸⁶ indicaram que sexo, idade, escolaridade e fragilidade foram associados ao desempenho no MEEM; a idade foi associada a prejuízo da memória; o sexo, a escolaridade e a fragilidade ao desempenho no teste fluência verbal (FV) de animais; e a educação e a fragilidade foram associadas ao desempenho no TDR. A partir destes achados, os autores concluíram que a fragilidade pode ser associada ao declínio cognitivo e que se deve considerar que estas formas de vulnerabilidades podem ocorrer simultaneamente⁸⁶.

Outro estudo acompanhou por seis anos 2.167 idosos e também confirmou que o agravamento da fragilidade e da cognição ocorrem simultaneamente nos indivíduos com CCL e que os níveis iniciais e as taxas de mudança não podem ser independentes¹²⁶. Eles acreditam que o motivo da correlação possa ser porque ambas patologias talvez compartilhem de uma base patológica comum, visto que dos 976 idosos que faleceram durante o seguimento, 872 foram submetidos a autópsia cerebral e comprovou-se a associação da correlação com macroinfartos e perda neuronal nigral¹²⁶.

Grandes estudos epidemiológicos também abordaram a relação entre fragilidade e cognição. Um grande estudo coreano com 10.388 idosos avaliou a associação do comprometimento cognitivo com a SF. Os idosos frágeis mostraram maior percentual de déficit cognitivo comparados aos robustos e o comprometimento da cognição foi associado ao risco aumentado de fragilidade¹¹. Outro recente estudo examinou a associação entre fragilidade e função cognitiva em 8.175 pessoas com 50 anos ou mais. A função cognitiva em todos os domínios (função executiva, atenção e regressão de memória linear auto avaliada), exceto memória e velocidade de processamento, foi significativamente pior nos participantes pré-frágeis e frágeis comparados aos robustos, e fraqueza e velocidade de caminhada lenta foram mais consistentemente ligadas ao déficit cognitivo¹²⁷. A grande limitação é que pesquisas epidemiológicas com número substancial de indivíduos são escassas com a presença de CCL em razão da maior complexidade diagnóstica.

A fragilidade não é um preditor de demência, representa um processo patofisiológico separado e independentemente do declínio cognitivo, mas com potenciais consequências deletérias sobre este último. Portanto, é de suma importância o estudo dessas duas patologias associadas para possíveis medidas de saúde pública, referentes às políticas voltadas para a manutenção da saúde mental, da capacidade funcional, da independência e da autonomia dos idosos^{52,79}. Observa-se na literatura a maior existência de estudos longitudinais do que transversais quando se combina os temas SF e CCL, muito possivelmente porque, além do maior impacto deste tipo de pesquisa, os déficits da fragilidade e do comprometimento cognitivo são de ocorrência lenta e estudos transversais não são sensíveis para medir essas mudanças em um curto período de tempo. Todavia, os artigos transversais são congruentes quanto aos resultados obtidos, que se concentram em referir que a fragilidade e a cognição estão associadas de forma significativa^{54,57,86,114,128,29}.

Concluindo, estudos longitudinais fizeram acompanhamentos entre três e 12 anos com uma população estudada variando de 761 a 6.030 idosos. Cinco artigos utilizaram os critérios de CHS e um o IF para avaliar a SF e, paralelamente, para avaliar a cognição três utilizaram o MEEM, dois o z-escore de testes cognitivos, um o teste de FV e outro o *Clifton Assessment Procedure for the Elderly – CAPE*^{12,94,87,124,130,131}. Dois estudos prévios reportaram sobre a tendência de a fragilidade ser preditiva de CCL e de declínio cognitivo^{12,124}, enquanto que Buchman e colaboradores (2007)⁹⁷ obtiveram os mesmos resultados para DA. O aumento no escore do IF foi preditivo de declínio funcional e cognitivo e aumento no período de internação¹³¹. O escore do MEEM foi preditivo de fragilidade em 10 anos¹³⁰. Ávila-Funes e colaboradores (2009)⁹⁴ observaram que subclassificar idosos em frágeis, pré-frágeis e não frágeis, e adicionalmente em com ou sem prejuízo cognitivo aumenta a validade preditiva para desfechos como incapacidade funcional, imobilidade e hospitalização.

A SF deve ser detectada precocemente uma vez que pode comprometer o prognóstico de idosos com CCL, favorecendo a evolução para demência. Ao mesmo tempo nota-se a ausência de uma forte evidência científica que explore a correlação clínica e prognóstica entre SF e CCL. Este pensamento sustenta a hipótese gerada nesta pesquisa: idosos com CCL apresentam maior prevalência da SF do que idosos com preservação cognitiva?

2. JUSTIFICATIVA

A SF comumente tem diagnóstico tardio, o que potencializa o prejuízo da qualidade de vida, funcionalidade e o aumento da morbimortalidade destes indivíduos^{54,118,132,133}. Por este motivo, é de grande valor que a equipe profissional multidisciplinar que atua com idosos em diferentes níveis de atenção à saúde identifique com prontidão a fragilidade e promova ações preventivas^{134,135}. Especificamente acerca da população com CCL, a SF pode comprometer o prognóstico destes pacientes, atuando como mais um fator preditivo negativo e favorecendo a evolução para demência.

Dessa forma, faz-se necessário uma melhor exploração dos possíveis fatores envolvidos na correlação clínica entre a SF e o CCL, assim como a melhor forma de caracterizar estes indivíduos. Com esta finalidade, este trabalho se dedicou a analisar esta correlação pelo CHS, considerado o padrão-ouro, sendo o mais difundido na literatura, e pela EFS, que, talvez, seja mais rigorosa que o primeiro, uma vez que leva em consideração a cognição e os aspectos leves da funcionalidade. Normalmente a literatura tem adotado apenas um método para diagnosticar a SF, porém, como são muito diferentes entre si, a adoção de ambos foi um dos diferenciais deste estudo. Além disso, o uso da EFS é original dentro desta hipótese.

Esta avaliação da SF foi feita de forma cega pelo examinador, de modo que o mesmo desconhecia o diagnóstico cognitivo do sujeito a ser avaliado. Esta foi uma maneira eficaz de manter a confiabilidade e integridade, garantindo maior qualidade, credibilidade e consistência ao processo.

Com o mesmo propósito de confiabilidade e singularidade em comparação aos estudos existentes foi realizada para obter um diagnóstico preciso do grupo com CCL amnésico punção lombar líquórica com assinatura de DA positiva no LCR para esta amostra, bem como avaliação dos biomarcadores para DA, cujo rigor diagnóstico também é pouco usual na literatura.

Estas características particulares tornaram este estudo um diferencial na literatura e agregam novos achados para o paralelismo SF e CCL.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral:

- (1) Comparar a prevalência da SF em idosos com CCL amnésico devido a DA e em controles cognitivamente normais por meio de instrumentos validados.

3.2. Objetivos específicos:

- (1) Comparar a frequência da SF em idosos com e sem CCL, segundo 2 critérios validados para caracterizar a SF: o CHS e a EFS.
- (2) Correlacionar os critérios de fragilidade por meio dos critérios da EFS⁵⁸ e do CHS⁵⁴ para esta população.
- (3) Descrever o perfil neuropsicológico de idosos com CCL com e sem a SF, comparando-os ao grupo controle.
- (4) Avaliar a relação dos critérios de fragilidade segundo os critérios de CHS e da EFS com o desempenho cognitivo dos grupos CCL e controle.

4. MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo

Estudo observacional com corte transversal e análise descritiva.

4.2. Casuística

Foram avaliados 40 pacientes com CCL amnésico, único e múltiplo domínio, devido a DA, e 26 controles idosos acompanhados pelo Ambulatório de Psicogeriatria do Laboratório de Neurociências do Departamento e Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (LIM 27 IPq-HCFMUSP). Este ambulatório é dedicado à pesquisa clínica transversal e longitudinal de pacientes com CCL. O ambulatório também acompanha idosos controles saudáveis e voluntários, sem doenças neuropsiquiátricas. No momento da execução deste projeto, o serviço contava com cerca de 66 idosos em seguimento regular, admitindo novos pacientes em nossa triagem mensal.

4.3. Critérios de inclusão

Para pertencer ao grupo CCL era requisitado que fossem pacientes com diagnóstico de CCL amnésico devido a DA em acompanhamento clínico, psiquiátrico, neuropsicológico e funcional. Os controles eram voluntários vindo da Faculdade da Terceira Idade ligada a Universidade de São Paulo e tinham acompanhamento clínico regular. Ambos grupos eram compostos por pacientes estáveis clinicamente; com boa adesão às consultas agendadas, assim como à exames complementares periódicos de laboratório e LCR; ausência de queixas de memória ou comportamentais; ausência de tratamentos oncológicos atuais; ausência de outros transtornos psiquiátricos ou doenças neurológicas em atividade nos últimos 6 meses; independência para as ABVDs e para as

AIVDs; pacientes que compreendessem e realizassem todo o protocolo de coleta de dados.

4.4. Critérios de exclusão

Síndrome demencial diagnosticada em qualquer momento do estudo (CCL não devido à DA e demência clínica); comprometimentos funcionais ou sensoriais que impeçam a aplicação dos testes propostos (plegia ou paresia de membros, tremor importante e comprometimento funcional nas mãos, visual ou auditivo grave); fratura em membros nos últimos 6 meses; acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses; internação clínica ou cirúrgica nos últimos 3 meses; tratamento oncológico atual; distúrbios clínicos instáveis; transtorno neurológico ou psiquiátrico nos últimos 6 meses.

4.5. Procedimentos do projeto

Os pacientes que foram avaliados neste projeto fazem parte de uma coorte de pesquisa clínica em cognição, na qual se realiza avaliações protocolares periódicas (duas a quatro vezes ao ano, dependendo da condição clínica do paciente). Estas avaliações consistem na entrevista e exame clínico do paciente, juntamente com a aplicação dos testes cognitivos simples citados nas seções 4.6. e 4.8., e posterior avaliação neuropsicológica e funcional. Foi realizado um protocolo de exame neurológico contendo avaliação de força e tônus muscular, equilíbrio, coordenação motora, reflexos, sensibilidade e marcha, movimentos involuntários, juntamente com a Escala de Hachinski (avaliação do comprometimento cerebrovascular¹³⁶) na primeira consulta pela equipe médica. Caso o paciente apresentasse qualquer alteração um neurologista era consultado.

Todos os pacientes receberam seu diagnóstico clínico através de uma reunião de consenso multiprofissional, na qual estavam presentes psiquiatras, neurologista, geriatras, neuropsicólogos, psicólogos clínicos, gerontólogos, fisioterapeutas,

fonoaudiólogas, enfermeira e terapeutas ocupacionais. Os pacientes fizeram exames de neuroimagem, estruturados em ressonância nuclear magnética, e 40 CCL e 20 dos 26 controles realizaram punção liquórica, com avaliação dos biomarcadores para a DA, realizada por um neurologista. Os seis sujeitos controles que não fizeram a punção liquórica apresentavam particularidades, de modo que um era claustrofóbico, um fóbico específico para ressonância e quatro se recusaram a coleta do líquido. Neste panorama, todos os participantes com CCL foram caracterizados como CCL devido a DA de acordo com os critérios recomendados pelo NIA-AA²⁷. Participaram sujeitos CCL amnésico único e múltiplo domínio, de acordo com os testes neuropsicológicos e com assinatura de DA positiva no LCR. As amostras de LCR foram coletadas por punção lombar dos participantes (espaço intervertebral entre L3 e L4 ou entre L4 e L5) para proceder à análise de biomarcadores relacionados à DA (péptido beta-amilóide de 42 aminoácidos, proteína tau total e a tau fosforilada no resíduo de treonina 181). As análises de biomarcadores foram realizadas com uma plataforma Luminex xMAP, baseada em microsferas múltiplas (ensaio INNo-Bia AlzBio3, Fujerebio, Ghent, Bélgica). A concentração de $A\beta 1-42 < 416.0 \text{ pg / mL}$ e a relação $A\beta 1-42 / \text{P-tau} < 9,53$ foram a melhor assinatura biológica diferenciada da DA dos controles. A avaliação da SF foi feita através dos métodos de avaliação referidos na seção 4.7. de forma cega pelo examinador (Natália Oiring de Castro Cezar), sem que o mesmo participasse das reuniões de consenso ou tivesse acesso ao diagnóstico clínico dos sujeitos da pesquisa.

4.6. Avaliação clínica pelo investigador principal

Foi aplicado um questionário contendo o perfil de comorbidades, medicamentos em uso, variáveis antropométricas (peso e altura), IMC, circunferência de cintura, quadril e panturrilha dominante, 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; dispor de um cuidador; presença de incontinência urinária; qualidade do sono; dificuldade visual; dificuldade auditiva; ocorrência de dor; presença de etilismo e tabagismo. Após este questionário, o investigador (Natália Oiring de Castro Cezar) avaliava a presença de fragilidade através dos critérios de CHS e EFS.

4.7. Avaliação de fragilidade

A SF foi avaliada através dos critérios de CHS (Anexo 1⁵⁴) e da escala EFS (Anexo 2⁵⁸), que foi validada em Português Brasileiro⁷⁸.

A aplicação do CHS seguiu rigorosamente os critérios de avaliação. Os participantes foram: a) questionados se perderam peso no último ano de forma não intencional. Se fosse mais do que 5% do peso corporal, pontuaria um ponto para fragilidade; b) questionados sobre as questões 7 e 20 da escala CES-D, que perguntam sobre a frequência em que sentiram esforço para realizar tarefas habituais e que não conseguiram levar adiante suas atividades na última semana. Se fosse respondido “na maioria das vezes” ou “sempre” em alguma das questões, pontuaria outro ponto; c) avaliados através da mensuração da força de preensão palmar três vezes consecutivas, por meio de dinamômetro hidráulico manual, modelo JAMAR®, com cotovelo no ângulo de 90°, sendo realizado período de descanso de um minuto entre as medições e estímulo verbal, como “força, força, força”, durante a aferição. Foi orientado que ele fizesse uma inspiração e durante a expiração apreendesse o dinamômetro constantemente. Tomou-se o cuidado de verificar que o paciente não fizesse abdução do ombro ou flexão do cotovelo, uma vez que o braço deveria se manter na posição neutra, com o cotovelo estático a 90°. Posteriormente foi realizado o cálculo da média e pontuação segundo IMC e gênero. Os pontos de corte para mulheres eram ≤ 17 kg para $IMC \leq 23 \text{ kg/m}^2$, $\leq 17,3$ kg para IMC entre $23,1\text{-}26 \text{ kg/m}^2$, ≤ 18 kg para IMC entre $26,1\text{-}29 \text{ kg/m}^2$ e ≤ 21 kg para $IMC > 29$. Os pontos de corte para homens eram ≤ 29 kg para $IMC \leq 24 \text{ kg/m}^2$, ≤ 30 kg para IMC entre $24,1\text{-}26 \text{ kg/m}^2$, ≤ 30 kg para IMC entre $26,1\text{-}28 \text{ kg/m}^2$ e ≤ 32 kg para $IMC > 28$; d) avaliados quanto a velocidade de marcha cronometrada em passo usual que os sujeitos levaram para percorrer 4,6 metros no plano três vezes consecutivas, que foram somados e divididos por três para alcançar a média, a qual foi analisada segundo altura e gênero. Pontuaram um ponto homens com ≤ 173 cm que levaram ≥ 7 segundos ou homens com > 173 cm que levaram ≥ 6 segundos e mulheres com ≤ 159 cm que levaram ≥ 7 segundos ou mulheres com > 159 cm que levaram ≥ 6 segundos; e) avaliados pelo questionário *Minnesota Leisure Time Activity* de atividades físicas, esporte e lazer, no qual os participantes relataram suas atividades realizadas nas duas últimas semanas, com qual periodicidade e tempo gasto em tais. O cálculo do gasto calórico foi realizado através da multiplicação do

equivalente metabólico da tarefa (MET) de cada atividade pelo peso corporal (Kg), tempo (minuto) e a medida pré-determinada de 0,0175. Foram pontuados para fragilidade homens que atingiram valores inferiores a 383 e mulheres que pontuaram valores inferiores a 270. Não apresentaram fragilidade quem não pontuou, eram pré-frágeis os que pontuaram 1 ou 2 e frágeis os que pontuaram entre 3-5 pontos. Uma outra estratégia metodológica, invés de considerar os pontos de corte da amostra americana de Fried⁵⁴, também foi realizada para verificação. Foi identificado os 20% mais lentos, mais fracos manualmente e menos ativos dentro da própria amostra, a fim de realizar uma análise comparativa e verificar possíveis diferenças entre a amostra deste estudo com a americana de Fried.

A aplicação da EFS foi conduzida exatamente como recomendada. Primeiramente aplicou-se o TDR já com o círculo desenhado e o sujeito foi orientado a imaginar que o mesmo era um relógio, desenhando os números e ponteiros nas posições corretas e indicando o horário “onze e dez”. Um ponto foi dado no caso dos ponteiros apresentarem o mesmo cumprimento e/ou pequenos erros de espaçamento, algum número posicionado no meio do círculo ou mais ou menos de três números em qualquer um dos quadrantes; na ocorrência de outro erro mais grave, que não um dos mencionados, o sujeito pontuava dois pontos. Posteriormente foram perguntadas as questões de estado geral de saúde, de independência funcional, de suporte social, de uso de medicamentos, de nutrição, de humor e de continência. Enfim, foi aplicado e cronometrado o TUG, em que o indivíduo foi orientado a sentar-se encostado e com os braços apoiados nos braços da cadeira, de altura padrão de 46 centímetros. Se utilizasse auxílio para locomoção deveria mantê-lo. O idoso foi instruído a, ao ouvir a palavra “vá”, levantar-se e andar seguro e confortavelmente em uma linha sinalizada no solo de 3 metros, virar-se no marcador de solo utilizado, um cone, retornar o percurso e sentar-se novamente na cadeira. O desempenho foi avaliado medindo-se em segundos, e a cronometragem foi iniciada logo após a palavra “vá” e paralisada quando o sujeito se sentou. Foi dado um ponto para os participantes que levaram até 10 segundos, dois pontos para os que levaram de 11 a 20 segundos e três pontos aos que levaram acima de 20 segundos, aos que necessitaram de andador, bengala ou auxílio de outra pessoa e aos que se mostraram relutantes ou incapazes de completar o teste. Eram robustos os que pontuaram até 4 pontos, aparentemente vulneráveis os que pontuaram entre 5-6 pontos,

foram considerados com fragilidade leve os que pontuaram entre 7-8 pontos, com fragilidade moderada entre 9-10 pontos e com fragilidade severa com ≥ 11 pontos.

4.8. Avaliação neuropsicológica e funcional

Foram aplicados testes de avaliação cognitiva como o MEEM^{137,138}, o TDR^{139,140} e o teste de FV semântico (categoria animais)¹⁴¹ durante a consulta médica de rotina. A avaliação neuropsicológica foi realizada por neuropsicólogas e envolveu os seguintes instrumentos: teste de Trilha, Stroop, Figura Complexa de Rey, teste de FV Fonêmica - FAS, Teste Comportamental de Memória de Rivermead, Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos (WAIS-R e WAIS-III), Vocabulário, Dígitos de Ordem Direta e Inversa, Teste Cognitivo Breve (SKT) e Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (AVLT). A avaliação funcional da amostra estudada foi realizada por terapeutas ocupacionais que utilizaram os instrumentos Avaliação Direta do Estado Funcional (DAFS) e *Executive Consortium on Alzheimer's Disease* de 25 itens (Exit-25).

4.9. Análise estatística

O software R foi utilizado para a análise estatística da amostra. Foram obtidas tabelas de frequência das variáveis nominais (sexo, nível de escolaridade em categoria) e estatísticas descritivas das variáveis contínuas, com medidas de posição e dispersão (idade, nível sócio-econômico, anos de escolaridade, pontuação das escalas). Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para determinar quais variáveis seguiriam ou não a premissa de normalidade. Para subanálises de interesse, a comparação entre as médias representativas, feita dois a dois, foi realizada por meio do teste T de Student, que é um teste paramétrico que exige a suposição de normalidade dos dados. O teste Mann-Whitney, que é não paramétrico, foi utilizado como alternativa ao teste T de Student para duas amostras independentes, quando os pressupostos para o uso do teste T não foram verificados. Para analisar as proporções de cada uma das realizações ou classes das variáveis qualitativas em estudo se utilizou o teste Qui-Quadrado e o teste McNemar, que são testes não paramétricos para proporções. Foi feita a correção de

Monte Carlo no teste Qui-Quadrado e no McNemar para se obter resultados mais confiáveis. A concordância entre os itens foi avaliada utilizando-se a medida de correlação policórica. Box Plots foram utilizados para avaliar a distribuição dos z-escores de funções cognitivas. A interação entre os grupos através da classificação de fragilidade e o estrato cognitivo (controles ou CCL) foi analisada pelo teste de permutação. O efeito do estado de fragilidade e cognição sobre os instrumentos que foram medidos foi avaliada calculando os valores de p através de testes de permutação com base em estatísticas de análise de variância (ANOVA), porque os resíduos não apresentaram normalidade. A regressão logística foi feita para analisar os fatores dependentes para o estado de fragilidade para os critérios do CHS e da EFS.

4.10. Aspectos éticos

O presente projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - CAPPesq (Anexo 4) e os procedimentos foram aprovados pelas instâncias competentes. Os participantes da pesquisa e seus responsáveis (aqueles que necessitaram de acompanhamento nas consultas) receberam por escrito as informações detalhadas sobre a natureza, métodos e objetivos do estudo, incluindo-se todos os procedimentos clínicos e laboratoriais. Após esclarecimento das dúvidas, foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Para os idosos com comprometimento cognitivo, o consentimento foi obtido junto aos seus responsáveis legais. As informações são confidenciais e as identidades dos sujeitos serão protegidas nas publicações que decorrerem do presente estudo. Será garantido o acesso às informações individuais e os sujeitos foram assegurados sobre a possibilidade de interromper a participação em qualquer momento, se assim o desejassem, sem que isto causasse ônus ou prejuízo ao seu tratamento. 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).

5. RESULTADOS

5.1. Caracterização da amostra

Participaram do estudo 66 idosos acompanhados no Ambulatório de Psicogeriatria do LIM-27. Destes, 26 eram do grupo controle e 40 do grupo com CCL. Os dados de caracterização da amostra podem ser observados na Tabela 1. O grupo controle foi composto por sete homens (26,92%) e 19 mulheres (73,07%), enquanto o CCL por seis homens (15%) e 34 mulheres (85%). A análise do teste qui-quadrado ($p = 0,336$) indica que a proporção de sexos não diferiu entre os grupos. Os participantes de ambos os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quanto à idade, sexo, peso, altura, IMC e desempenho cognitivo, avaliado pelo instrumento e TDR. No caso do MEEM houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,008$). A escolaridade ($p = 0,053$) e o teste de FV ($p = 0,052$) apresentaram p -valor não significativo marginal, que, possivelmente, com o aumento da amostra, apresentariam diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 1. Características da amostra dos grupos CCL e controle

	CCL		Controle		p^*
	Média	DP	Média	DP	
Idade	77,03	5,6	75,35	4,56	0,187 ^a
Sexo feminino (%)	85	-	73,07	-	0,336 ^c
Escolaridade	9,72	5,28	11,96	4,71	0,053 ^b
Peso	64,21	11,43	68,56	13,35	0,178 ^a
Altura	1,6	0,1	1,6	0,07	0,976 ^a
IMC	25,19	4,47	27	4,92	0,135 ^a
MEEM	27,5	2,74	29,08	1,41	0,008^b
TDR	4,05	1,01	4,54	0,86	0,090 ^c
FV	14,45	5,06	17,58	6,87	0,052 ^a

NOTA: CCL=comprometimento cognitivo leve, DP=desvio-padrão, IMC=índice de massa corporal, MEEM=Mini-Exame do Estado Mental, TDR=Teste do Relógio, FV=Fluência Verbal, ^aTeste T, ^bMann-Whitney, ^cqui-quadrado.

5.2. Prevalência da SF entre os grupos CCL e controles

A SF foi avaliada por meio dos critérios do CHS e da escala EFS. Para que as duas escalas fornecessem a mesma forma de classificação de fragilidade na amostra a fim de comparação estatística, quem foi considerado vulnerável na EFS foi agrupado como pré-frágil e quem era identificado como fragilidade leve, moderada ou grave na EFS foi categorizado simplesmente como frágil. Foi optado por seguir a classificação do CHS, pois a mesma segue o modelo fenotípico que está presente na grande maioria dos estudos nesta área.

Segundo os critérios do CHS nenhum participante foi classificado como robusto no grupo CCL e não houve diferença significativa entre pré-frágeis e frágeis (Tabela 2; $p = 0,255$), de tal forma que ambos grupos, CCL e controles, eram predominantemente pré-frágeis.

Tabela 2. Prevalência da SF (CCL *versus* Controle) segundo critérios do CHS

	Robusto	Pré-Frágil	Frágil	Total	<i>p</i>*
CCL	0%	70%	30%	40	
Controle	7,69%	65,38%	26,93%	26	
Total	2	45	19	66	0,255

NOTA: CCL= comprometimento cognitivo leve; CHS=Cardiovascular Health Study; *teste qui-quadrado.

Devido às diferenças nas classificações entre o CHS e a EFS, foi realizada uma categorização para a EFS, observada no quadro 2. De modo que os sujeitos que eram considerados robustos segundo a EFS se mantiveram sendo considerados robustos pelo CHS, enquanto que quem foi classificado como vulnerável na EFS foi agrupado como pré-frágil no CHS e, por fim, quem era identificado como com fragilidade leve, moderada e grave de acordo com a EFS foi categorizado como frágil consoante o CHS.

Classificação					
EFS	Robusto	Vulnerável	Frag. Leve	Frag. Moderada	Frag. Grave
CHS	Robusto	Pré-Frágil	Frágil		

Quadro 2. Categorização do teste EFS

Foi utilizado o teste qui-quadrado com correção de Monte Carlo para verificar se as amostras de CCL e controle eram estatisticamente iguais em relação a escala EFS. Os resultados demonstraram que os grupos foram significativamente diferentes para esta classificação ($p = 0,047$, Tabela 3).

Tabela 3. Prevalência da SF (CCL *versus* Controle) pela escala EFS

	Robusto	Pré-Frágil	Frágil	Total	p^*
CCL	30%	62,5%	7,5%	40	
Controle	61,54%	34,61%	3,85%	26	
Total	28	26	12	66	0,047

NOTA: SF=Síndrome da Fragilidade; EFS=Edmonton Frailty Scale; CCL= comprometimento cognitivo leve; *teste qui-quadrado $p=0,035$.

Foi observado diferença significativa entre os grupos segundo a escala EFS, à proporção que o grupo com CCL foi predominantemente pré-frágil, enquanto que o grupo controle foi classificado majoritariamente como robusto.

Mediante ao objetivo principal, a prevalência da SF em ambas amostras, segundos os métodos CHS e EFS, a percepção de participantes frágeis foi diferente entre os critérios. Nessa conformidade, 30% dos CCL foram considerados segundo o CHS frágeis, em contrapartida, 7,5% desta população foi considerada frágil pela escala EFS.

5.3. Comparação entre o CHS e a EFS na identificação da SF na amostra

Por meio do teste McNemar, observou-se a diferença de classificação e consequentemente de critérios de avaliação do CHS para com a EFS para a amostra do estudo (Tabela 4; $p = 0,026$). Nota-se que 28 indivíduos foram considerados robustos pela EFS, enquanto apenas 2 foram classificados como robusto pelo CHS. Dentre os pré-frágeis, 26 sujeitos foram identificados pela EFS, enquanto 45 pelo CHS. A fragilidade foi identificada em 12 indivíduos pela EFS e em 19 pelo CHS.

Tabela 4. Comparação entre CHS *versus* EFS na identificação da SF na amostra total

CHS EFS	Robusto	Pré-Frágil	Frágil	Total	p^*
Robusto	1	22	5	28	
Pré-Frágil	1	19	6	26	
Frágil	0	4	8	12	
Total	2	45	19	66	0,026

NOTA: CHS=Cardiovascular Health Study; EFS=Edmonton Frailty Scale; SF=Síndrome da Fragilidade; *teste de McNemar com correção de Monte Carlo.

O CHS e a EFS avaliam a SF por meio de critérios diferentes, sendo realizada a comparação de cada critério individualmente de ambos métodos entre os grupos CCL e controle nas Tabelas 5 e 6. As variáveis fadiga do CHS ($p = 0,036$) e independência funcional ($p = 0,042$) e humor ($p = 0,019$) da EFS foram significativamente associados com CCL. Além disso, os domínios de cognição ($p = 0,061$) e nutrição ($p = 0,055$) apresentaram p -valor não significativo marginal, que possivelmente com o aumento da amostra apresentariam valores estatisticamente significativos.

Tabela 5. Comparação dos critérios do CHS entre os grupos (CCL *versus* controle)

Item	Controle	CCL	<i>p</i> *
Perda de peso	0,31	0,42	0,345 ^a
Força de preensão palmar	0,92	0,88	0,547 ^a
Velocidade de marcha	0,04	0,18	0,102 ^a
Atividade física	0,15	0,40	0,564 ^a
Fadiga	0,46	0,25	0,036^b

NOTA: CHS=Cardiovascular Health Study; CCL=Comprometimento Cognitivo Leve; *^aqui-quadrado, ^bMann-Whitney.

Tabela 6. Comparação dos critérios da EFS entre os grupos (CCL *versus* controle)

Item	Controle	CCL	<i>p</i> *
Cognição	0,28	0,04	0,061 ^b
Estado geral de saúde 1	0,15	0,15	0,975 ^b
Estado geral de saúde 2	0,35	0,45	0,487 ^b
Independência funcional	0,19	0,52	0,042^b
Suporte social	0,46	0,48	0,879 ^b
Medicamentos 1	0,50	0,62	0,323 ^a
Medicamentos 2	0,42	0,62	0,112 ^a
Nutrição	0,15	0,38	0,055 ^a
Humor	0,23	0,52	0,019^a
Continência urinária	0,19	0,38	0,119 ^a
Desempenho funcional	0,62	0,75	0,278 ^b

NOTA: EFS=Edmonton Frailty Scale; CCL=Comprometimento Cognitivo Leve; *^aQui-quadrado, ^bMann-Whitney; Estado geral de saúde 1=quantas vezes foi internado nos últimos 12 meses; Estado geral de saúde 2=de forma geral, como descreve a saúde entre as opções excelente, muito boa, boa, razoável e ruim; Medicamentos 1=se normalmente usa cinco ou mais remédios diferentes receitados; Medicamentos 2=se algumas vezes esquece de tomar os remédios.

Devido às diferenças existentes entre os dois métodos de avaliação no que se refere aos itens utilizados para avaliar a SF, foi realizada uma análise para verificar possíveis semelhanças entre eles. A legenda abaixo visa a representação de cada item comparado a seguir.

EFS:

EFS1: Cognição (TDR)

EFS2: Estado geral de saúde 1

EFS3: Estado geral de saúde 2

EFS4: Independência funcional

EFS5: Suporte social

EFS6: Medicamentos 1

EFS7: Medicamentos 2

EFS8: Nutrição

EFS9: Humor

EFS10: Continência

EFS11: Desempenho funcional

CHS:

CHS1: Perda de peso

CHS2: Dinamômetro

CHS3: Marcha

CHS4: Fadiga

CHS5: Minnesota

A medida de correlação policórica investigou as possíveis correspondências entre os itens do CHS e da EFS (Tabela 7). A tabela indica uma medida de associação entre cada variável do CHS e da EFS.

Valores da coluna do domínio que são próximos a 1 indicam associação alta, valores próximos a -1 indicam associação *negativa* alta (i.e., quanto maior um escore, menor o outro). Valores próximos a zero indicam ausência de associação.

Ao comparar os domínios de avaliação do CHS com os da EFS observou-se correlação significativa entre o parâmetro peso do CHS com independência funcional ($p = 0,034$), nutrição ($p = 0,002$) e continência ($p = 0,035$) da EFS; entre o item marcha do CHS com independência funcional ($p = 0,001$), medicamento ($p = 0,015$) e desempenho funcional ($p < 0,001$) da EFS; e entre o domínio fadiga do CHS com estado geral de saúde 2 ($p = 0,032$), medicamento 2 ($p = 0,038$) e desempenho funcional ($p = 0,016$) da EFS. Além disso, a variável marcha do CHS e cognição da EFS apresentou correlação com p -valor não significativo marginal ($p = 0,052$). O mesmo ocorreu entre força de preensão palmar, mensurada pelo dinamômetro, e desempenho funcional ($p = 0,059$). Acredita-se que com o aumento da amostra, estes valores seriam estatisticamente significativos.

Tabela 7. Comparação dos itens do CHS e da EFS

	CHS1	p1*	CHS2	p2*	CHS3	p3*	CHS4	p4*	CHS5	p5*
EFS1	-0,288	0,107	0,215	0,119	0,852	0,052	0,559	0,198	0,209	0,152
EFS2	-0,875	0,596	0,014	0,994	0,165	0,463	0,204	0,349	0,117	0,562
EFS3	-0,323	0,065	0,295	0,087	0,393	0,182	0,473	0,032	0,234	0,238
EFS4	-0,437	0,034	-0,032	0,831	0,824	0,001	-0,073	0,854	0,217	0,496
EFS5	0,079	0,456	0,038	0,526	-0,209	0,360	0,332	0,353	0,110	0,306
EFS6	-0,032	0,794	0,005	0,930	0,060	0,737	-0,092	0,781	0,042	0,763
EFS7	0,029	0,885	0,302	0,190	0,398	0,015	0,220	0,038	0,095	0,536
EFS8	1	0,002	0,003	0,978	-0,382	0,259	-0,020	0,615	-0,072	0,743
EFS9	-0,261	0,108	-0,191	0,256	-0,042	0,753	0,223	0,316	0,249	0,174
EFS10	-0,310	0,035	0,202	0,429	0,421	0,073	0,437	0,097	-0,006	0,991
EFS11	-0,185	0,304	0,457	0,059	0,638	<0,001	0,298	0,016	0,255	0,323

NOTA: CHS=Cardiovascular Health Study; EFS=Edmonton Frailty Scale; *bootstrap derivado de correlação policórica.

Diante das diferenças entre o CHS e a EFS, tomando por base o CHS como padrão-ouro, foi calculada a proporção de vezes em que ambos os métodos concordaram, a fim de averiguar se a EFS é melhor para avaliar os pacientes com CCL quando comparado a pacientes controles uma vez que ele examina variáveis cognitivas e funcionais (Tabela 8). O intervalo de confiança tem como referência o valor de 95% quando comparou os dois grupos. O acordo clínico para a classificação da fragilidade entre EFS e CHS foi observado em 52,5% dos indivíduos com CCL amnésico em comparação com 26,9% dos controles ($p = 0,029$).

Tabela 8. Proporção de combinação entre os métodos CHS e EFS

Diagnóstico	Concordância	Concordância Inferior	Concordância Superior	p*
CCL	52,5%	36,7%	68,3%	0,029
Controle	26,9%	9,5%	44,3%	

NOTA: CCL=comprometimento cognitivo leve; * $p=0,029$; *Teste para comparação de duas proporções

Para realizar o cálculo de proporção, foi considerado o número de vezes em que a classificação dos testes foi congruente entre os participantes, como podemos observar na Tabela 9.

Tabela 9. Número de sujeitos de acordo com cada classificação do CHS e da EFS

EFS (controle) / CHS (controle)	Robusto	Pré-Frágil	Frágil
Robusto	1	12	3
Pré-frágil	1	4	2
Frágil	0	1	2
EFS (CCL) / CHS (CCL)	Robusto	Pré-Frágil	Frágil
Robusto	0	10	2
Pré-frágil	0	15	4
Frágil	0	3	6

NOTA: EFS=Edmonton Frail Scale; CHS=Cardiovascular Health Study; CCL=comprometimento cognitivo leve.

O teste simples de proporção mostrou que há indícios de diferença estatisticamente significativa ($p=0,029$), ilustrando diferenças entre os testes, de modo que a EFS parece ser melhor para identificar a SF em idosos com CCL.

5.4. Análise da avaliação neuropsicológica dos pacientes com CCL e controles

A avaliação neuropsicológica avaliou atenção, memória, função executiva e habilidade visuoespacial e contou com os seguintes instrumentos descritos na Metodologia: teste de Trilha (A e B), Stroop (I, II e III), Figura Complexa de Rey (cópia e recordação), Teste de Fluência Verbal (FAS), Escala de Inteligência de Wechsler para

Adultos (WAIS-R e WAIS-III), Teste Breve de Performance Cognitiva (SKT), Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (AVLT) (recordação e reconhecimento), Dígitos na Ordem Direta (DOD), Dígitos na Ordem Inversa (DOI) e Teste Comportamental de Memória de Rivermead (triagem, perfil e total). Exceto o último, para todos os demais foram calculados z-escores afim de se atingir uma média comparativa de desempenho dentro da função cognitiva avaliada. A partir da obtenção dos z-escores dos participantes de cada grupo (CCL e controle) foi criado um Box Plot, para cada um dos métodos, CHS e EFS, classificando-os em robustos, pré-frágeis e frágeis (Figura 2).

Na Figura 2 observa-se que os participantes do grupo CCL de ambos métodos apresentaram-se com escores de rendimento em funções cognitivas mais dispersos e com tendência de pontuação mais abaixo da mediana tanto no subgrupo de frágeis como pré-frágeis.

Figura 2. Box Plot da avaliação neuropsicológica entre os grupos e os níveis de fragilidade.

EFS

☐ Cognitivamente Saudáveis (Controles) ☐ Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)

NOTA. A parte inferior da caixa é o primeiro quartil (25% das amostras assumem um valor menor que ele). A parte central é a mediana (50% das amostras assumem um valor menor que ela). A parte superior da caixa é o terceiro quartil (75% das amostras assumem um valor menor que ele). Cada paciente é representado por 1 ponto. Os pontos fora da caixa são outliers (dados discrepantes). A linha da caixa indica o valor de mediana dos dados, de modo que, quando ela não é equidistante dos extremos é porque os dados são assimétricos.

Posteriormente, com base em uma análise por ANOVA, foi calculado o valor p via teste de permutação, observados na Tabela 10, para detectar-se diferença significativa entre as testagens das funções cognitivas. Os valores p do instrumento Rivermead, do Trilha A, do Stroop (I, II e III) e da Figura Complexa de Rey (cópia) apresentaram-se significativamente diferentes entre os grupos CCL e controles. Entretanto, não houve diferença entre os participantes quanto ao perfil de fragilidade, calculados segundo o método do CHS, padrão-ouro, nem quando se calculou a interação entre perfil cognitivo e de fragilidade

Tabela 10. Cálculo do valor p da avaliação neuropsicológica

Instrumentos	CCL/GC	Robusto/Frágil+Pré-frágil	Interação
Rivermead screening	0.004	0.791	0.751
Rivermead perfil	0.001	0.911	0.843
Rivermead total	0.001	0.989	0.56
AVLT recordação	0.181	0.804	0.976
AVLT reconhecimento	0.597	0.958	0.808
Trilha A	0.007	0.873	0.584
Trilha B	0.238	0.753	0.771
Stroop I	0.005	0.608	0.534
Stroop II	0.003	0.267	0.305
Stroop III	0.024	0.168	0.426
DOD	0.997	0.949	0.58
DOI	0.065	0.764	0.522
FAS	0.237	0.85	0.071
Rey cópia	0.007	0.376	0.432
Rey recordação	0.024	0.158	0.369

NOTA: CCL=Comprometimento Cognitivo Leve; GC=Grupo Controle; AVLT= Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal; DOD=Dígito Direto; DOI=Dígito Inverso; FAZ=Fluência Verbal; *Teste de permutação.

Foi feita uma regressão logística para avaliar uma possível relação entre variáveis clínicas e cognitivas e o CHS e a EFS (Tabela 11).

Tabela 11. Regressão logística de variáveis clínicas e cognitivas do CHS e da EFS

CHS					
	Valor	OR	Limite Inferior	Limite Superior	p^*
Escolaridade	0.026	1.027	0.845	1.245	0.786
Estado cognitivo	-0.445	0.641	0.132	2.987	0.568
Gênero masculino	-0.156	0.856	0.128	7.477	0.875
Atenção	-0.352	0.703	0.335	1.250	0.281
Memória	-0.461	0.631	0.374	1.005	0.063
Função executiva	0.662	1.938	0.735	6.337	0.209
Função visuoespacial	0.878	2.405	1.091	6.192	0.042

EFS

	Valor	OR	Limite Inferior	Limite Superior	<i>p</i>*
Escolaridade	-0.083	0.921	0.794	1.060	0.255
Estado cognitivo	1.095	2.990	0.897	10.616	0.080
Gênero masculino	-0.109	0.897	0.190	4.355	0.890
Atenção	-0.092	0.912	0.590	1.388	0.668
Memória	0.179	1.196	0.845	1.725	0.319
Função executiva	0.065	1.067	0.515	2.191	0.858
Função visuoespacial	0.522	1.686	0.903	3.290	0.109

NOTA. A coluna OR é a razão de chances (odds ratio), de modo que valores maiores que 1 indicam relação positiva e quanto maior o z-score, maior a chance do indivíduo ser robusto, em contrapartida, os valores menores que 1 indicam relação negativa.

Atenção foi composto por Trilhas A e DOD, dos quais o resultado foi dividido por 2. A variável memória foi composta pela soma de Rivermead (perfil), AVLT (recordação) e Rey (recordação), cujo resultado foi dividido por 3. Do mesmo modo, função executiva foi formado por Trilhas B, com DOI, Stroop 3 e FAS, dos quais o resultado foi dividido por 4. Por fim, o domínio visuoespacial foi constituído por Rey (cópia) e TDR, cujo resultado foi dividido por 2.

A regressão logística pela escala da EFS não apresentou diferenças estatisticamente significativas ao comparar as variáveis clínicas e cognitivas.

Entretanto, pelo método do CHS, a função visuoespacial apresentou valores estatisticamente significativos, de tal modo que esta função esteve relacionada com maior risco para a fragilidade segundo este método.

Ainda segundo o CHS, memória apresentou o *p*-valor não significativo marginal, que, possivelmente, com o aumento da amostra, poderia apresentar valores significativos estatisticamente.

6. DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a prevalência da SF em uma coorte de idosos com CCL e controles cognitivos saudáveis. Tentou-se identificar a SF através de escalas validadas, trabalhando sobre a hipótese de que os portadores de CCL apresentariam maior vulnerabilidade, ou seja, maior probabilidade de SF. Um dos critérios utilizados neste estudo, o CHS, constitui o método mais utilizado na literatura e representa o modelo fenotípico de fragilidade descrito por Fried e colaboradores. Este modelo foi estruturado sobre uma coorte de idosos sem comprometimento cognitivo e leva em consideração variáveis físicas. Conjuntamente, utilizamos a escala EFS, menos utilizada que o CHS, mas que pontua variáveis cognitivas e funcionais na avaliação da SF, muito interessante, ao nosso ver, para avaliar idosos com CCL e possível fragilidade por razões óbvias. O uso da escala EFS dentro desta hipótese é original.

Segundo o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a explorar diferentes critérios de fragilidade clinicamente validados no CCL amnésico devido a DA, de acordo com evidências biológicas. A investigação da fragilidade entre os pacientes MCI é clinicamente importante. Anteriormente, estudos transversais e longitudinais observaram uma relação entre SF e o maior risco de CCL e DA. Buchman et al. (2007)⁹⁷ relataram um aumento da incidência de DA entre os pacientes com piora nos escores de fragilidade em um estudo de acompanhamento de três anos e observaram que a fragilidade e a cognição declinaram em proporções semelhantes após 6 anos. A incidência de demência e DA também aumentou com um maior índice de fragilidade em uma grande amostra longitudinal⁹⁸. A SF também parece predizer um declínio cognitivo mais rápido¹².

O cálculo dos pontos de corte do CHS ocorreu pelo índice de fragilidade utilizado pela Fried, decorrentes de uma amostra americana. Foi também realizada a análise comparativa da própria amostra, a partir da porcentagem dos 20% com menor velocidade de marcha, menos ativos e com menor força de preensão manual. Em ambos pontos de corte os resultados não tiveram diferenças estatisticamente significativas, o

que leva a entender que nossa amostra era semelhante a americana, utilizada por Fried e colaboradores⁵⁴. Uma possível justificativa para isso é devida nossa população ser diferente da encontrada na comunidade, se destacando principalmente dentre outras características por apresentar alta escolaridade e nível sociocultural elevado.

A prevalência de SF variou entre os critérios utilizados. Nossos achados apontaram que nossos sujeitos com CCL apresentaram escores maiores para a SF quando comparados aos controles. Dentre o grupo com CCL o CHS classificou como frágil cerca de 30%, enquanto a EFS 7,5%. O acordo entre os dois critérios de fragilidade foi de 52% na amostra com CCL. Poucos estudos compararam a prevalência da fragilidade entre a EFS com outras escalas¹⁴²⁻¹⁴⁴. Somente dois publicaram dados comparativos com o CHS^{142,143}. Nestes últimos estudos a prevalência não apresentou grande variação e houve presença de grande número de sujeitos com declínio cognitivo, mas somente avaliado através do MEEM. A comparação da prevalência de fragilidade através da EFS com diversas outras escalas e critérios apresentou grande variabilidade¹⁴⁴. Quanto aos idosos pré-frágeis, 70% dos CCL e 65% dos controles foram classificados segundo o CHS. Na EFS, os pré-frágeis foram 62% dentro do grupo CCL e 34% nos controles. A diferença significativa entre CCL e controles somente foi observada através da EFS ($p = 0,047$).

A diferença na classificação dos sujeitos nos estratos de fragilidade (i.e. frágil, pré-frágil e robusto) na comparação direta entre CHS e EFS foi significativo ($p = 0,026$). Uma possível explicação de nossos achados poderia ser o fato de nossa amostra ter um comprometimento físico maior do que o observado em populações comunitárias e de serviços ambulatoriais ou hospitalares não especializados. Este fato poderia explicar o elevado número de frágeis segundo o fenótipo do CHS. Em termos populacionais a prevalência da SF é heterogênea segundo inúmeros estudos, variando entre 4 e 51,9%¹⁴⁵. Se levarmos em conta somente estudos nos quais o fenótipo de fragilidade foi eminentemente físico (i.e. somente a consideração de medidas físicas para classificação) a prevalência média é de 9,9%¹⁴⁵. O estudo FIBRA, que possui boa amostra da população brasileira observou fragilidade em 9%⁷⁶. Poucos estudos avaliaram fragilidade em idosos com CCL através critérios operacionais validados para o diagnóstico^{12,51,99,146}. Dentre estes estudos pode ser observado prevalência de 36% de SF entre idosos com CCL¹⁴⁶.

Um grande estudo de amostra da comunidade mostrou uma prevalência estimada de CCL e SF concomitantemente de 2,7% usando o modelo fenotípico de SF⁹⁶. Observamos uma maior prevalência em nossa amostra, provavelmente, devido à diferença do desenho do estudo e da população, uma vez que esta literatura contou com sujeitos da população e a nossa foi um estudo de coorte, além disso, seus participantes eram da comunidade e os nossos pertenciam a uma amostra dentro de um serviço especializado de memória).

O método utilizado para avaliar a presença de SF em pacientes com CCL pode ter impacto sobre o diagnóstico. Além disso, embora o fenótipo CHS tenha sido considerado o critério de referência para a detecção da fragilidade no presente estudo e seja utilizado em mais de 85% das pesquisas sobre fragilidade, não foi sensível identificar diferenças entre grupos com diferentes perfis cognitivos quanto à presença da fragilidade. É possível que este achado esteja relacionado ao fato de que a EFS inclui a avaliação da cognição.

A porcentagem da frequência das variáveis fadiga do CHS ($p = 0,036$) e independência funcional ($p = 0,042$) e humor ($p = 0,019$) da EFS foram significativamente diferentes quanto à estatística entre os grupos CCL e controle. Para analisar estes achados é necessário ter cautela, em razão de que fadiga na prática clínica é comumente relatada, principalmente entre idosos, na sua grande totalidade. Humor, por sua vez, deriva de duas variáveis fracas, tanto através da pergunta subjetiva da EFS quanto via CES-D do CHS. Em termos de fisiopatologia, depressão e fragilidade indubitavelmente têm interleucina 6 como fator fisiopatológico comum, que produzem fadiga e levam a depressão e a fragilidade. Por fim, maior independência funcional era um dado esperado aos frágeis, bem como aos CCL, que podem apresentar leve alteração para AIVD, como na manipulação de medicamentos e finanças. Somente dois estudos previamente avaliaram variáveis utilizados dentro do fenótipo de fragilidade como fadiga, perda ponderal, velocidade de marcha e força de preensão^{12,99}. Nestes estudos, as menores velocidade de marcha e força de preensão palmar estiveram associadas ao CCL tanto transversal como longitudinalmente¹². Não houve associação entre fadiga e CCL, conforme encontrado em nosso estudo. Nenhum estudo avaliou as variáveis da EFS ou de outro critério diagnóstico de SF. Os achados de pior rendimento nas variáveis humor e independência funcional da EFS são originais. No estudo de Boyle e colaboradores

não houve associação entre CCL e sintomas depressivos, mas sim com pior desempenho funcional¹². É interessante frisar a associação entre funcionalidade e fragilidade. Na correlação policórica entre o CHS e a EFS realizada em nosso estudo a funcionalidade se associou a todas as variáveis do CHS, exceto a força de preensão palmar. Mecanismos fisiopatológicos comuns que envolvem fatores de risco vascular, inflamação, diminuição dos hormônios sexuais, produção de energia e estresse têm sido implicados em ambas fragilidade e demência^{97,123,147,148}.

Vale relembrar que os anos de escolaridade de um indivíduo tem influência no seu desempenho cognitivo. A amostra deste estudo apresentava alta escolaridade, entretanto, destaca-se que os resultados encontrados neste estudo são atribuídos ao CCL e não a escolaridade, que veio a priori, uma vez que observa-se que o grupo CCL apresentava menor escolaridade ($9,72 \pm 5,28$) e menor FV ($14,45 \pm 5,06$) do que os controles ($11,96 \pm 4,71$; $17,58 \pm 6,87$, respectivamente). Estas duas características apresentaram *p*-valor não significativo marginal, mas deve-se levar em consideração o aspecto clínico para observar o tamanho de efeito dos dois grupos.

Em nosso estudo observa-se que os participantes do grupo CCL apresentaram escores de rendimento em funções cognitivas mais dispersos e com tendência de pontuação mais abaixo da mediana tanto no subgrupo de frágeis como pré-frágeis em comparação aos controles e robustos (Figura 2). No entanto, não obtivemos resultados significativamente diferentes na avaliação das funções cognitivas através dos instrumentos utilizados (Tabela 10). Estudos prévios observaram diminuição cognitiva global e em diversas funções isoladamente^{12,99}. No estudo de Boyle e colaboradores a função cognitiva global e a velocidade de processamento foram associados com a SF na análise inicial (*baseline*) e longitudinal; as memórias semântica, episódica e de trabalho, a função visuoespacial, a velocidade de processamento e a função cognitiva global se associaram com a SF no seguimento entre 1 a 12 anos¹². No estudo de McGough e colaboradores (2013)⁹⁹ o desempenho na velocidade de marcha se associou com função cognitiva global, atenção, função executiva e memórias lógica e de evocação. A atividade física se relacionou somente com a função executiva e de memória, enquanto que a força de preensão somente com a atenção⁹⁹. Em nosso estudo, executando uma regressão logística para verificar a associação entre variáveis clínicas e cognitivas com os critérios do CHS e da EFS, somente a função visuoespacial esteve associada com o

CHS (Tabela 11). A disfunção visuoespacial aumentou em 2,4 vezes o risco para fragilidade. Esta função foi associada com fragilidade em um único estudo previamente¹². A explicação para este achado não é óbvia e baseado nos poucos estudos prévios relatados aqui, podemos inferir que possivelmente houve um viés amostral. Caso nossa amostra fosse maior provavelmente nossos achados envolveriam outras funções cognitivas além da visuoespacial.

Apenas um estudo avaliou pacientes com CCL seguindo o protocolo recomendado no índice de fragilidade de Fried. O estudo realizado por McGough et al.⁹⁹ avaliou idosos com CCL amnésico com quase 60% apresentando velocidade de marcha diminuída, baixa atividade física e menor força de preensão manual. Todas as medidas cognitivas estavam associadas à velocidade de marcha, enquanto que funções executivas estavam relacionadas ao nível de atividade e força de preensão palmar, e memória ao nível de atividade.

Embora a fragilidade física possa representar um fator de risco real para o prejuízo cognitivo, a base biológica da associação permanece desconhecida. Pode ser que a SF, o CCL e a DA compartilhem de uma patogênese subjacente, ou seja, neste caso os vários fatores que estão relacionados com a SF também estariam associados com o déficit cognitivo, incluindo marcadores de inflamação, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca congestiva e o infarto¹². Um estudo recente do tecido do cérebro mostrou que a DA, a perda neuronal nigral e os macroinfartos mostraram uma associação com a taxa da mudança na fragilidade e na cognição¹²⁶. Nossa hipótese é que a coincidência das duas patologias simultaneamente pode acelerar a trajetória do comprometimento cognitivo. A SF parece ser mais um co-fator para a piora cognitiva, visto que sua evolução entre idosos com CCL e DA pode permanecer estável ao longo do tempo¹⁴⁶.

Uma importante limitação do estudo foi a natureza de corte transversal. A validade dos resultados e hipóteses precisam ser avaliados em um contexto longitudinal. O estudo teve como limitação principal um número reduzido de pacientes e a utilização de uma coorte de pacientes dentro de um serviço especializado na área dentro de um hospital terciário de referência, fato que limita a possibilidade de generalização dos achados para outras amostras. Talvez, podemos inferir que nossos pacientes com CCL possuam uma intensidade de declínio cognitivo mais substancial e que nossos controles

sejam mais complexos em termos de comorbidades ou preocupados com seu estado de saúde por estarem inseridos neste serviço ambulatorial. No entanto, nossa amostra de CCL passou por uma detalhada avaliação multiprofissional, exames de neuroimagem estruturados em ressonância nuclear magnética e punção liquórica juntamente com identificação de biomarcadores de lesão, fato inédito em termos de publicações prévias dentro deste tema. Tal caracterização é dificilmente, senão impossível, de ser encontrada na maioria dos estudos populacionais publicados até o momento e que envolveram casuísticas com populações de CCL^{12,96-99}.

Futuras pesquisas devem avaliar o papel da SF ou, ao menos, de seus componentes mais preditivos para desfechos cognitivos (i.e. velocidade de marcha e força de preensão manual) na evolução de pacientes com diagnóstico de CCL através de protocolo detalhado e investigação etiológica como realizado neste estudo, envolvendo amostras maiores e com populações diferentes culturalmente, num contexto de estudo multicêntrico. Vale ressaltar que o tratamento da SF poderia influenciar a história natural do declínio cognitivo.

7. CONCLUSÕES

A identificação das características de fragilidade nos pacientes com CCL depende do protocolo utilizado para avaliação, variando a prevalência da SF, de tal modo que torna-se imprescindível estudar o caso do sujeito individualmente para optar pelo método diagnóstico mais adequado, uma vez que este pode impactar significativamente o resultado. Portanto, os profissionais de saúde devem atentar-se às características da população e ao objetivo proposto para realizar a escolha do modelo de avaliação mais adequado.

A prevalência de fragilidade no CCL amnésico parece depender do protocolo utilizado para avaliação. A amostra desta pesquisa variou substancialmente segundo os critérios, de tal modo que houve maior prevalência de SF entre os CCL amnésicos pelo CHS, 30%, do que pela EFS, 7,5%.

O uso da escala EFS é original dentro desta hipótese e apresentou achados interessantes. Incentiva-se que se difunda o uso do instrumento para esta população, bem como o estudo e a validação de outros critérios diagnósticos dentro de populações com CCL.

Acreditava-se na hipótese de que os indivíduos com CCL apresentariam maiores escores de fragilidade quando comparados aos controles e os achados da pesquisa mostraram que a amostra com CCL era predominantemente pré-frágil por ambos métodos, CHS e EFS. Além disso, a amostra do estudo apresentou-se semelhante a americana, de Fried e colaboradores⁵⁴.

A cognição dos pacientes desta pesquisa parece ter relação com parâmetros físicos e funcionais. Observou-se maior dispersão abaixo da mediana de funções cognitivas entre participantes com CCL e critérios de SF. Entretanto, no que se refere aos valores estatisticamente significativos, a avaliação neuropsicológica adotada não foi sensível para comparar as funções cognitivas entre os estratos de fragilidade (robustos *versus* frágeis e pré-frágeis) pelos métodos estatísticos utilizados, Box Plot e teste de permutação com base em análise por ANOVA.

Fadiga, alteração de humor e funcionalidade apresentaram valores estatisticamente significativos entre os grupos CCL e controle. E finalmente, o declínio da função visuoespacial foi associado a critérios do CHS e aumentou o risco de desenvolvimento de SF.

Seria importante contar com novas pesquisas realizadas com maiores amostras e seguimento longitudinal para avaliação causal e evolutiva de ambos declínio cognitivo e SF.

8. ANEXOS

ANEXO 1

Cardiovascular Health Study (CHS):

1. Perdeu peso no último ano?

() Sim () Não Quanto? _____

2. Força de preensão palmar:

a) 1ª medida de força de preensão: _____ Kgf

b) 2ª medida de força de preensão: _____ Kgf

c) 3ª medida de força de preensão: _____ Kgf

MÉDIA: $a + b + c / 3 =$ _____ Kgf

3. Velocidade de marcha:

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

b) 2ª medida de velocidade da marcha: _____ centésimos de segundo

c) 3ª medida de velocidade da marcha: _____ centésimos de segundo

MÉDIA: _____ centésimos de segundos.

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

Pensando na última semana, diga com que frequência as seguintes coisas aconteceram com o/a sr/a	Nunca/ Raramente	Poucas vezes	Na maioria das vezes	Sempre
<i>Senti que tive que fazer esforço para fazer tarefas habituais?</i>	0	1	2	3
<i>Não consegui levar adiante minhas coisas?</i>	0	1	2	3

5. Questionário Minnesota de atividades físicas, esporte e lazer

Gasto calórico (kcal/sem) = MET x peso corporal (Kg) x tempo (min) x 0,0175

Gasto calórico (Kcal): _____

Classificação:

Não apresenta fragilidade	0
Pré-frágil	1-2
Frágil	3-5

QUESTIONÁRIO MINNESOTA DE ATIVIDADES FÍSICAS, ESPORTES E LAZER

A ser completado pelo Participante	Você realizou esta atividade nas 2 últimas semanas?	Média vezes/sem	Tempo por ocasião	
			H	Min
Atividade				

Seção A: Caminhada

Não Sim

	Caminhada Recreativa					
020	Caminhada para o trabalho					
030	Uso de escadas quando o elevador está disponível					
040	Caminhada Ecológica					
050	Caminhada com mochila					
060	Alpinismo/escalando montanhas					
115	Ciclismo recreativo/por prazer					
125	Dança – Salão, quadrilha e/ou discoteca, danças regionais					
135	Dança/ginástica – aeróbica, balé					
140	Hipismo/andando a cavalo					

Seção B: Exercício de Condicionamento

150	Exercícios domiciliares					
	Exercício em clube/academia					
180	Combinação de caminhada /corrida leve					
200	Corrida					

Seção C: Atividades Aquáticas

220	Esqui aquático					
235	Velejando em competição					
250	Canoagem ou remo recreativo					
260	Canoagem ou remo em competição					
270	Canoagem em viagem de acampamento					
280	Natação em piscina (pelo menos 15 metros)					
295	Natação na praia					
310	Mergulho autônomo					
320	Mergulho livre - Snorkel					

Seção D: Atividades de Inverno

340	Esquiar na montanha					
350	Esquiar no plano					
360	Patinção no gelo ou sobre rodas					
370	Trenó ou tobogã					

Seção E: Esportes

390	Boliche					
400	Voleibol					
410	Tênis de mesa					
420	Tênis individual					
430	Tênis de duplas					
480	Basquete sem jogo (bola ao cesto)					
490	Jogo de basquete					
500	Basquete com juiz					
520	Handbol					
530	Squash					
540	Futebol					
Golf						
070	Dirigir carro de golfe					
080	Caminhada, tirando os tacos do carro					
090	Caminhada, carregando os tacos					

ANEXO 2

Edmonton Frail Scale (EFS):

Instruções: Para cada item, por favor, marque apenas uma opção na coluna A, B ou C. Itens marcados na Coluna A valem zero. Conte 1 ponto para cada item marcado na Coluna B. Conte dois pontos para cada item marcado na Coluna C. Se houver dúvidas em relação à cognição do paciente, peça para ele, inicialmente, completar o Teste do Desenho do Relógio. Caso o paciente não seja aprovado neste teste, solicite ao cuidador para responder ao restante das perguntas da ESCALA DE FRAGILIDADE.

Método de Pontuação TDR da EFE

O TDR da EFE foi pontuado da seguinte maneira:

A. Aprovado. Todos os ponteiros e números estão presentes nas devidas posições. Não há adições ou duplicidades.

B. Reprovado com erros mínimos. Todos os ponteiros e números estão presentes. Os ponteiros estão corretamente posicionados. No entanto, os ponteiros têm o mesmo comprimento e/ou pequenos erros de espaçamento. Um "erro de espaçamento" existe se após se sobrepor a transparência alvo e fazer a rotação para melhor pontuação, ocorre qualquer um dos itens abaixo:

- a. algum número está posicionado na porção interior do círculo.
- b. há mais ou menos de três números em qualquer quadrante do círculo

C. Reprovado com erros significantes.

- c. Colocação dos ponteiros de hora e minuto fora de curso

Uso inapropriado dos ponteiros do relógio, de forma que o paciente tenta usar um display digital ou circula os números ao invés de usar ponteiros.

Os números estão amontoados em um extremo do relógio (ex. qualquer quadrante contém menos de dois números) ou os números estão em ordem contrária.

Ocorrem outras distorções quanto à sequência ou mesmo uma possível distorção da integridade da face do relógio (disposição dos números e ponteiros).

Uma reprova com erros significantes sugere déficit cognitivo

N.1) Cognição

TESTE DO DESENHO DO RELÓGIO (TDR):
TDR_____

"Por favor, imagine que este círculo é um relógio. Eu gostaria que você colocasse os números nas posições corretas e que depois incluísse os ponteiros de forma a indicar **"onze horas e dez minutos"**."

(0) Aprovado (1) Reprovado com erros (2) Reprovado com erros mínimos significantes

N.2) Estado Geral de Saúde

a) Nos últimos 12 meses, quantas vezes você foi internado?
EGS1_____

(0) 0 (1) 1-2 (2) >2

b) De modo geral, como você descreveria sua saúde? EGS2_____

(0) Excelente (1) Razoável (2) Ruim

(0) Muito Boa

(0) Boa

N.3) Independência Funcional

Em quantas das seguintes atividades você precisa de ajuda?
IF_____

(0) 0 (1) 2-4 (2) 5-8

. Preparar Refeição (cozinhar) . Fazer Compras . Cuidar do dinheiro

. Transporte (locomução de um lugar para outro) . Usar o Telefone . Tomar Remédios

. Cuidar da casa (limpar / arrumar a casa) . Lavar a roupa

N.4) Suporte Social

Quando você precisa de ajuda, você pode contar com a ajuda de alguém que atenda às suas necessidades?

SS_____

(0) Sempre (1) Algumas Vezes (2) Nunca

N.5) Uso de Medicamentos

Normalmente, você usa cinco ou mais remédios diferentes receitados (pelo médico)?

(0) Não (1) Sim

UM1_____

Algumas vezes você esquece de tomar seus remédios?

UM2_____

(0) Não (1) Sim

N.6) Nutrição

Recentemente, você tem perdido peso, de forma que suas roupas estão mais folgadas?

(0) Não (1) Sim

N_____

N.7) Humor

Você se sente triste ou deprimido (a) com frequência?

H_____

(0) Não (1) Sim

N.8) Continência

Você tem problema de perder o controle da urina sem querer (segurar a urina)?

(0) Não

(1) Sim

C _____

N.9) Desempenho Funcional

DF _____

FAVOR OBSERVAR pontue este item do teste com > 20 segundos se:

- O indivíduo se mostrar relutante ou incapaz de completar o teste
- Para a realização do teste o paciente necessita andador (ou bengala) ou precisa do auxílio de outra pessoa

TESTE "LEVANTE E ANDE" CRONOMETRADO:

"Eu gostaria que você sentasse nesta cadeira com suas costas e braços apoiados. Quando eu disser "**Vá**", por favor fique em pé e ande normalmente até a marca no chão (aproximadamente 3m de distância), volte para a cadeira e sente novamente". **(Se for omitir este item marque o item 3).**

(0) 0-10 seg

(1) 11-20 seg

(2) >20seg

Classificação:

Não apresenta fragilidade 0-4

Aparentemente vulnerável 5-6

Fragilidade leve 7-8

Fragilidade moderada 9-10

Fragilidade severa ≥ 11

ANEXO 3**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: A identificação da síndrome da fragilidade no comprometimento cognitivo leve em idosos: caracterização clínico-laboratorial

PESQUISADOR: 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 X

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 leva ao declínio físico pode ter sérias consequências. Pesquisas recentes têm mostrado que a fragilidade está relacionada com baixo desempenho cognitivo. Paralelamente, idosos com comprometimento cognitivo apresentam maior probabilidade de desenvolverem fragilidade. Ambas as doenças associadas induzem a uma taxa mais rápida de declínio cognitivo. 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 presença de alterações laboratoriais entre idosos com e sem comprometimento cognitivo leve (CCL), descrever o perfil clínico e neuropsicológico dos mesmos e relacionar os critérios de fragilidade entre dois instrumentos: o CHS e Edmonton Frail Scale.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros: Se você decidir participar, duas vezes ao ano deverá participar de uma entrevista, de um exame clínico, de testes cognitivos e de uma avaliação neuropsicológica e funcional. Será feita uma coleta de 10 mL (equivalente a 4 colheres de sopa) de sangue por punção periférica da veia do antebraço (coleta de sangue com seringa). O sangue coletado será encaminhado para o laboratório. As coletas das amostras de sangue serão feitas em nosso laboratório, por profissionais altamente qualificados. 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, sendo oferecidas, além do seguimento médico, avaliações neuropsicológicas sequenciais.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados: coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço realizado pela enfermeira; exame clínico e testes cognitivos realizados pelo médico; avaliação neuropsicológica e funcional realizado pela neuropsicóloga.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3: Os desconfortos e riscos esperados do processo da coleta de sangue são mínimos. Você poderá apresentar dor, desconforto ou hematoma quando o sangue for retirado. A equipe de profissionais médicos do LIM-27 tem grande experiência na condução do tratamento de CCL, 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 CCL. Você poderá usufruir do nosso seguimento clínico e das avaliações cuidadosas da memória e de outras funções cognitivas e funcionais. Além disso, a determinação de marcadores biológicos (sanguíneos) para CCL e fragilidade pode fornecer subsídios para o diagnóstico da doença. É importante ficar claro que o examinador (Natália Oiring de Castro Cezar) não tem acesso ao seu diagnóstico clínico.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: É possível, mas não garantido, que os pacientes com CCL e com 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 envolvidos em pacientes com CCL 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: cappesq@hcnet.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.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

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.

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 “A identificação da síndrome da fragilidade no comprometimento cognitivo leve em idosos: caracterização clínico-laboratorial”

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 4

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

PROJETO DE PESQUISA

Título: A IDENTIFICAÇÃO DA SÍNDROME DA FRAGILIDADE NO COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE EM IDOSOS: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL

Pesquisador Responsável: Ivan Aprahamian

Versão: 01

Pesquisador Executante: Natália Oiring de Castro César

CAAE: 48273214.6.0000.0068

Co-autores: Leandro Valiengo, Jouce Gabriela Almeida, Marina Von Zuben Camargo, Orestes Forlenza

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Instituição: HCFMUSP

Departamento: PSIQUIATRIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 13466

Número do Parecer: 1.214.355

Data da Relatoria: 02/09/2015

Apresentação do Projeto: O Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) constitui possivelmente uma fase prodromica das demências e consequentemente é um alvo importante no diagnóstico precoce e em futuras estratégias terapêuticas. Paralelamente, a síndrome da fragilidade constitui uma morbidade comum entre idosos e está relacionada com o baixo desempenho cognitivo e a maior incidência de doença de Alzheimer e de CCL. O presente estudo terá um corte de análise transversal, observacional. Serão avaliados 40 idosos com CCL comparados a 30 controles sem doenças neuropsiquiátricas, acompanhados em ambulatório de pesquisa clínica dentro do Instituto de Psiquiatria da FMUSP. Os pacientes serão avaliados através de parâmetros clínicos, neurológicos, laboratoriais, neuroimagéticos, neuropsicológicos e funcionais. Espera-se que os idosos com CCL apresentem um maior número de critérios para fragilidade quando comparados aos controles. A síndrome da fragilidade comumente tem diagnóstico tardio, o que potencializa o prejuízo da qualidade de vida e o aumento da mortalidade destes indivíduos. Por este motivo, é intrínseco que a equipe profissional multidisciplinar que atua com idosos em diferentes níveis de atenção à saúde identifique com prontidão a fragilidade e promova ações preventivas. Especificamente acerca da população com CCL, a síndrome da fragilidade pode comprometer o prognóstico destes pacientes, favorecendo a evolução para demência. Dessa forma, faz-se necessário uma melhor exploração dos possíveis fatores envolvidos na correlação clínica e prognóstica entre a síndrome da fragilidade e o CCL.

Objetivo da Pesquisa: Objetivo Primário: Identificar a síndrome da fragilidade em idosos com CCL por meio de instrumento validado. Objetivo Secundário: (1) Avaliar a frequência da síndrome de fragilidade em idosos com CCL. (2) Avaliar a relação clínica e neuropsicológica entre CCL com e sem a síndrome de fragilidade. (3) Avaliar a presença de alterações laboratoriais (imunológicas, inflamatórias, metabólicas e vasculares) entre idosos com CCL com e sem a síndrome de fragilidade. (4) Comparar os resultados obtidos para a identificação da síndrome da fragilidade entre dois instrumentos utilizados: o Cardiovascular Health Study (CHS; Fried et al., 2001) e o Edmonton Frail Scale (Rolfson et al., 2006).

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Benefícios: A identificação da síndrome da fragilidade pode desencadear medidas eficazes para melhora do quadro e possivelmente venham a colaborar com a evolução mais favorável do comprometimento cognitivo leve. A pesquisa não apresenta riscos aos pacientes avaliados.

Hospital das Clínicas da FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Trata-se de projeto de pesquisa para dissertação de Mestrado de Natália Oiring de Castro Cezar do Programa de Psiquiatria tendo como Orientador o Prof. Dr. Ivan Aprahamian. O projeto está adequadamente formulado e fundamentado estando prevista a informação aos sujeitos de pesquisa através do TCLE da CAPPesq.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Adequados

Recomendações: Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Sugiro aprovação.

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 ao 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

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [online] Sala de imprensa: População brasileira deve chegar ao máximo (228,4 milhões) em 2042. Disponível em: <http://saladeimprensa.ibge.gov.br/noticias.html?view=noticia&id=1&idnoticia=2455&busca=1&t=populacao-brasileira-deve-chegar-maximo-228-4-milhoes-2042>.
2. Neri AL, Yassuda MS. Velhice bem-sucedida: aspectos afetivos e cognitivos. Campinas: Papirus. 2004.
3. Kinoshita LN, Melo RC, Yassuda MS, Batistoni SS, Domingues MAR, Lopes A, Cachioni M. Doenças autorrelatadas e satisfação com a vida de participantes da Universidade Aberta à Terceira Idade da Escola de Artes Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo (UnATI EACH-USP). Revista Temática Kairós Gerontologia. 2012;15(7):107-28.
4. Chaimowicz F. Epidemiologia e o Envelhecimento no Brasil. In: Freitas EV, Py L. Tratado de Geriatria e Gerontologia. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan: 2006.
5. Pereira FS. Funções executivas e funcionalidade no envelhecimento normal, comprometimento cognitivo leve a doença de Alzheimer [Tese de Doutorado em Ciências]. São Paulo: Universidade de São Paulo: 2010. 2010.
6. Neri AL. Idosos no Brasil: vivências, desafios e expectativas na terceira idade. São Paulo: Editora Fundação Perseu Abramo. Edições SESC-SP. 2007.
7. Nitrini R, Caramelli P. Demências. In: Nitrini R, Bacheschi LA. A neurologia que todo médico deve saber. São Paulo: Atheneu. 2003;323-34.
8. Lopes MA, Bottino, CMC. Prevalence of dementia in several regions of the world: analysis of epidemiologic studies from 1994 to 2000. Arq Neuro-psiquiatr. 2002;60(1):61-9.
9. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. Lancet. 2013;2(381):752-62.
10. 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(6):392-7.
11. Han ES, Lee Y, Kim J. Association of cognitive impairment with frailty in community-dwelling older adults. Int Psychogeriatr. 2014;26(1):155-63.
12. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. J Am Geriatr Soc. 2010;58(2):248-55.
13. Cotta MF, Malloy-Diniz LF, Nicolato R, de Moares EN, Rocha FL, de Paula JJ. O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey (RAVLT) no diagnóstico diferencial do envelhecimento cognitivo normal e patológico. Contextos Clínicos. 2012;5(1):10-5.

14. Schaie KW. Developmental influences on adult intelligence development: The Seattle Longitudinal Study. New York: Oxford University Press. 2005.
15. Vega JN, Newhouse PA. Mild cognitive impairment: diagnosis, longitudinal course, and emerging treatments. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16(10):490.
16. Aprahamian I, Radanovic M, Forlenza OV. Comprometimento cognitivo leve. In: Forlenza OV, Radanovic M, Aprahamian I. *Neuropsiquiatria geriátrica*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2014.
17. Petersen RC, Negash S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr.* 2008;13(1):45-53.
18. Petersen RC¹, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2001;58(12):1985-92.
19. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56(3):303-8.
20. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256(3):183-94.
21. Teixeira AL, Caramelli P. Clínica Neurológica em Adultos e Idosos. In: Avaliação Neuropsicológica - Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Marros P, Abreu N. Porto Alegre. Artmed. 2010;25:280-4.
22. Forlenza OV, Diniz BS, Stella F, Teixeira AL, Gattaz WF. Mild cognitive impairment (part 1): clinical characteristics and predictors of dementia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013;35(2):178-85.
23. Kelley BJ, Petersen RC. Alzheimer's Disease and Mild cognitive impairment *Neurol Clin.* 2007;25(3):577-609.
24. Petersen R. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2011;364:2227-34.
25. De Vriendt P, Gorus E, Cornelis E, Velghe A, Petrovic M, Mets T. The process of decline in advanced activities of daily living: a qualitative explorative study in mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr.* 2012;24(6):974-86.
26. Guo LH, Alexopoulos P, Eisele T, Wagenpfeil S, Kurz A, Perneczky R. The National Institute on Aging-Alzheimer's Association research criteria for mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: predicting the outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2013;263(4):325-33.
27. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-9.
28. Frota NAF, Nitrini R, Damasceno BP, Forlenza O, Dias-Tosta E, Silva AB, Junior EH, Magaldi RM. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. *Dement Neuropsychol.* 2011;5(1):5-10.

29. Charchat-fichman H, Caramelli P, Sameshima K, Nitrini R. Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005;27(12):79-82.
30. Petersen RC. Mild cognitive impairment. 57Th Annual Metting of the American Academy of Neurology. 2005;9(16)9-28.
31. Markesbery WR. Neuropathologic alterations in mild cognitive impairment: a review. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(1):221-8.
32. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the international working group on Mild Cognitive impairment. *J Intern Med.* 2004;256(3):240-6.
33. Visser PJ, Brodaty H. MCI is not a clinically useful concept. *Int Psychogeriatr.* 2006;18(3):402-9
34. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(12):1386-91.
35. Tuokko H, Frerichs R, Graham J, Rockwood K, Kristjansson B, Fisk J, Bergman H, Kozma A, McDowell I. Five-year follow-up of cognitive impairment with no dementia. *Arch Neurol.* 2003;60(4):577-82.
36. Vos SJ, Verhey F, Frölich L, Kornhuber J, Wiltfang J, Maier W, Peters O, Rütger E, Nobili F, Morbelli S, Frisoni GB, Drzezga A, Didic M, van Berckel BN1, Simmons A, Soininen H, Kłoszewska I, Mecocci P, Tsolaki M, Vellas B, Lovestone S, Muscio C, Herukka SK, Salmon E, Bastin C, Wallin A, Nordlund A, de Mendonça A, Silva D, Santana I, Lemos R, Engelborghs S, Van der Mussele S; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Freund-Levi Y, Wallin ÅK, Hampel H, van der Flier W, Scheltens P, Visser PJ. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain.* 2015;138(5):1327-38.
37. Godinho C, Camozzato AL, Onyszko D, Chaves ML. Estimation of the risk of conversion of mild cognitive impairment of Alzheimer type to Alzheimer's disease in a south Brazilian population-based elderly cohort: the PALA study. *International Psychogeriatric Association.* 2012;24(4):674-81.
38. Panza F, Introno AD, Colacicco AM, Capurso C, Parigi AD, Capurso SA, Caselli RJ, Pilotto A, Scafato E, Capurso A, Solfrizzi V. Cognitive frailty: predementia syndrome and vascular risk factors. *Neurobiol Aging.* 2006;27(3):9330-40.
39. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA.* 2014;17;312(23):2551-61.
40. Forlenza OV, Diniz BS, Teixeira AL, Stella F, Gattaz WF. Mild cognitive impairment (part 2): biological markers for diagnosis and prediction of dementia in Alzheimer's disease. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013;35(3):284-94.
41. Seneca N, Cai L, Liow JS, Zoghbi SS, Gladding RL, Hong J, Pike VW, Innis RB.

- Brain and whole-body imaging in nonhuman primates with [11C]MeS-IMPY, a candidate radioligand for beta-amyloid plaques. *Nucl Med Biol.* 2007;34(6):681-9.
42. Eshkoor SA, Hamid TA, Mun CY, Ng CK. Mild cognitive impairment and its management in older people. *Clin Interv Aging.* 2015;10:687-93.
 43. Reijnders J, van Heugten C, van Boxtel M. Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Res Rev.* 2013;12(1):263-75.
 44. Gates NJ, Sachdev PS, Fiatarone Singh MA, Valenzuela M. Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2011;25:11:55.
 45. Li H, Li J, Li N, Li B, Wang P, Zhou T. Cognitive intervention for persons with mild cognitive impairment: A meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2011;10(2):285-96.
 46. Karakaya T, Fuber F, Schröder J, Pantel J. Pharmacological Treatment of Mild Cognitive Impairment as a Prodromal Syndrome of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2013;11(1):102-8.
 47. Bennett DA. Mild cognitive impairment. Elsevier Inc. *Clin Geriatr Med.* 2004;20:15-25.
 48. Burns A, Zaudig M. Mild cognitive impairment in older people. *Lancet.* 2002;360:1963-5.
 49. Martinelli JE. Fragilidade. In: Forlenza OV, Radanovic M, Aprahamian I. *Neuropsiquiatria geriátrica*. 2º ed. São Paulo. Atheneu: 2014.
 50. Ruiz M, Cefalu C, Reske T. Frailty syndrome in geriatric medicine. *Am J Med Sci.* 2012;344(5):395-8.
 51. Ní Mhaoláin AM, Fan CW, Romero-Ortuno R, Cogan L, Cunningham C, Kenny RA, Lawlor B. Frailty, depression, and anxiety in later life. *Int Psychogeriatr.* 2012;24(8):1265-74.
 52. Teixeira, INDO. Percepções de profissionais de saúde sobre duas definições de fragilidade no idoso. *Ciênc saúde coletiva.* 2008;13(4):1181-8.
 53. Heuberger RA. The frailty syndrome: A comprehensive review. *J Nutr Gerontol Geriatr.* 2011;30(4):315-68.
 54. 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(3):146-56.
 55. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, Hillier TA, Cauley JA, Hochberg MC, Rodondi N, Trazy JK, Cummings SR. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med.* 2008;168(4):382-9.
 56. Fried LP, Walston J. Frailty and failure to thrive. In: Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME (Eds.) *Principles of geriatric medicine and gerontology*. 5º ed. New York: McGraw-Hill. 2003;1487-502.

57. 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(3):255-63.
58. Rolfson DB, Manjumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006;35(5):526-9.
59. Murad K, Kitzman DW. Frailty and Multiple Comorbidities in the Elderly Patient with Heart Failure: Implications for Management. *Heart Fail Rev*. 2012;17(0):581–8.
60. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *The Scientific World*. 2001;1:323–36.
61. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences and Medical Sciences*. 2007;62(7):738–43.
62. Sutdenski S, Hayes RP, Leibowitz RQ, Bode R, Lavery L, Walston J, Duncan P, Perera S. Clinical global impression of change in physical frailty: development of measure based on clinical judgment. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(9):1560-6.
63. Ensrud KE, Ewing SK, Cawthon PM, Fink HA, Taylor BC, Cauley JA, Dam TT, Marshall LM, Orwoll ES, Cummings SR, Osteoporotic Fractures in Men Research Group. A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(3):492-8.
64. Panza F, Frizardi V, Maggi S, Sancarlo D, Addante F, D'Onofrio G, Seripa D, Pilotto A. Different models of frailty in predementia and dementia syndromes. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(8):711-9.
65. Darvin K, Randolph A, Ovalles S, Halade D, Breeding L, Richardson A, Espinoza SE. Plasma protein biomarkers of the geriatric syndrome of frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(2):182-6.
66. Garrido JF, Ros VR, Buigues C, Martiniez RN, Cauli O. Clinical features of prefrail older individuals and emerging peripheral biomarkers: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014;59(1):7-17.
67. Mello AC, Engstrom EM, Alves LC. Fatores sociodemográficos e de saúde associados à fragilidade em idosos: uma revisão sistemática de literatura. *Cad. Saúde Pública*. 2014;30(6):1-25.
68. Borges CL, Silva MJ, Clares JWB, Bessa MEP, Freitas MC. Avaliação da fragilidade de idosos institucionalizados. *Acta paul. enferm*. 2013;26(4):318-22.
69. Markle-Reid M, Browne G. Conceptualizations of frailty in relation to older adults. *J Adv Nurs*. 2003;44(1):58-68.
70. Walston JD. Frailty as a model of aging. In: Conn PM, editor. *Handbook of models for human aging*. San Diego: Elsevier Academic Press. 2006. 697-702.
71. Fried LP, Bandeen-Roche K, Kasper JD, Guralnik JM. Association of comorbidity with disability in older women: the Women's Health and Aging Study. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(1):27-37.
72. Rockwood K, Howlett SE, MacKnight C, Beattie BL, Bergman H, Hebert R,

- Hogan DB, Wolfson C, McDowell I. Prevalence, attributes, and outcomes of fitness and frailty in community-dwelling older adults: report from the Canadian study of health and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(12):1310-7.
73. Santos-Eggimann B, Cuenoud 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(6):675-81.
 74. Alvarado BE, Zunzunegui MV, Beland F, Bamvita JM. Life course social and health conditions linked to frailty in Latin American older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(12):1399-406.
 75. Sousa AC, Dias RC, Maciel AC, Guerra RO. Frailty syndrome and associated factors in community-dwelling elderly in Northeast Brazil. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;54(2):95-101.
 76. Neri AL, Yassuda MS, Araújo LF, Eulálio MC, Cabral BE, Siqueira MEC, Santos GA, Moura JGA. Metodologia e perfil sociodemográfico, cognitivo e de fragilidade de idosos comunitários de sete cidades brasileiras: Estudo FIBRA. *Cad. Saúde Pública*. 2013;29(4):778-92.
 77. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, Zeger SL, Fried LP. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(3):262-6.
 78. Fabrício-Wehbe SCC, Schiaveto FV, Vendrusculo TRP, Haas, VJ, Dantas RAS, Rodrigues RAP. Cross-cultural adaptation and validity of the "edmonton frail scale – EFS" in a brazilian elderly sample. *Rev Latino-am Enfermagem*. 2009;17(6):1043-9.
 79. Scarmeas N, Albert M, Brandt J, Blacker D, Hadjigeorgiou G, Papadimitriou A, Dubois B, Sarazin M, Wegesin D, Marder K, Bell K, Honig L, Stern Y. Motor signs predict poor outcomes in Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;64(10):1696–703.
 80. Fabrício-Wehbe SCC. Adaptação cultural e validação da "Edmonton Frail Scale" [Tese de Doutorado em Enfermagem] Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2008.
 81. Santiago LM, Luz LL, Mattos IE, Gobbens RJJ. Cross-cultural adaptation of the Tilburg Frailty Indicator (TFI) for use in the Brazilian population. *Cad. Saúde Pública*. 2012;28(9):1795-801.
 82. Moreira VG, Lourenço RA. Prevalence and factors associated with Frailty in an older population from the city of Rio de Janeiro, Brazil: the FIBRA-RJ Study. *Clinics*. 2013;68(7):979-85.
 83. Nunes DP, Oliveira YA, Santos JLF, Lebrão ML. Screening for Frailty in older adults using a self-reported instrument. *Rev. Saúde Pública*. 2015;49:2.
 84. Guedes RC, Dias RC, Pereira LSM, Silva SLA, Lustosa LP, Dias JMD. Influence of dual task and frailty on gait parameters of older community-dwelling individuals. *Braz J Phys Ther*. 2014;18(5):445-52.

85. Maciel ACC, Araújo LM. Fatores associados às alterações na velocidade de marcha e força de prensão manual em idosos institucionalizados. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.* 2010;13(2):179-89.
86. Yassuda MS, Lopes A, Cachioni M, Falcao DVS, Batistoni, SST, Guimaraes VV, Neri AL. Frailty criteria and cognitive performance are related: data from the fibra study in ermellino matarazzo, São Paulo, Brazil. *The Journal of Nutrition, Health & Aging.* 2012;16(1):55-61.
87. Camicioli R, Wang Y, Powell C, Mitnitski A, Rockwood K. Gait and posture impairment, parkinsonism and cognitive decline in older people. *J. Neural Transm (Vienna).* 2007;114(10):1355-61.
88. Alfaro-Acha A, Snih AL, Raji MA, Kuo Y, Markides KS, Ottenbacher KJ. Handgrip Strength and Cognitive Decline in Older Mexican Americans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(8):859-65.
89. Alencar MA, Dias JMD, Figueiredo LC, Dias RC. Frailty and cognitive impairment among community-dwelling elderly. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(6):362-7.
90. Faria CA, Lourenço RA, Ribeiro PCC, Lopes CS. Cognitive performance and Frailty in older adults clientes of a private health care plan. *Rev. Saúde Pública.* 2013;47(5):1-8.
91. Leonardo KC, Talmelli LFS, Diniz MA, Fho JRS, Fabricio-Wehbe SCC, Rodrigues RAP. Avaliação do estado cognitivo e fragilidade em idosos mais velhos, residentes no domicílio. *Cienc. Cuid Saúde.* 2014;13(1)120-7.
92. Martin-Ruiz C, Zglinicki TV. Biomarkers of healthy ageing: expectations and validation. *Proc Nutr Soc.* 2014;73(3):422-9.
93. Bilotta C, Bergamaschini L, Nicolini P, Casè A, Pina G, Rossi SV, Vergani C. Frailty syndrome diagnosed according to the study of osteoporotic fractures criteria and mortality in older outpatients suffering from Alzheimer's disease: A one-year prospective cohort study. *Aging Ment Health.* 2012;16(3):273-80.
94. Ávila-Funes JÁ, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Raoux N, Ritchie K, Carrière I, Tavernier B, Tzourio C, Gutiérrez-Robledo LM, Dartigues JF. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the Three-City Study. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2009;57(3):453-61.
95. Robertson DA, Savva GM, Kenny RA. Frailty and cognitive impairment— a review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Res Rev* 2013;12(4):840-51.
96. Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y. Combined prevalence of failty and mild cognitive impairment in a population of elderly Japanese people. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(7):518-24.
97. Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, Tang Y, Bennett DA. Frailty is associated with incident Alzheimer's disease and cognitive decline in the elderly. *Psychosom Med.* 2007;69(5):483-9.

98. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Nontraditional risk factors combine to predict Alzheimer disease and dementia. *Neurology*. 2011; 77(3):227–34.
99. McGough EL, Cochrane BB, Pike KC, Logsdon RG, McCurry SM, Teri L. Dimensions of physical frailty and cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment. *Ann Phys Rehabil Med*. 2013;56(5):329–41.
100. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939–44.
101. Scherder E, Eggermont L, Swaab D, van Heuvelen M, Kamsma Y, de Greef M, van Wijck R, Mulder T. Gait in ageing and associated dementias; its relationship with cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(4):485–97.
102. Aggarwal NT, Wilson RS, Beck TL, Bienias JL, Bennett DA. Motor dysfunction in mild cognitive impairment and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2006;63(12):1763–9.
103. Sheridan PL, Solomont J, Kowall N, Hausdorff JM. Influence of executive function on locomotor function: divided attention increases gait variability in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(11):1633–7.
104. Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R, Xue X. Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(9):929–35.
105. Boyle PA, Wilson RS, Buchman AS, Aggarwal NT, Tang Y, Arvanitakis Z, Kelly J, Bennett DA. Lower extremity motor function and disability in mild cognitive impairment. *Exp Aging Res*. 2007;33(3):355–71.
106. Franssen EH, Souren LE, Torossian CL, Reisberg B. Equilibrium and limb coordination in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(4):463–9.
107. Kluger A, Gianutsos JG, Golomb J. Patterns of motor impairment in normal aging, mild cognitive decline, and early Alzheimer's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1997;52B(1):28–39.
108. Goldman WP, Baty JD, Buckles VD, Sahrman S, Morris JC. Motor dysfunction in mildly demented AD individuals without extrapyramidal signs. *Neurology*. 1999;53(5):956–62.
109. Pettersson AF, Olsson E, Wahlund LO. Motor function in subjects with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;19(5-6):299–304.
110. Pettersson AF, Olsson E, Wahlund LO. Effect of divided attention on gait in subjects with and without cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2007;20(1):58–62.
111. Sheridan PL, Hausdorff JM. The role of higher-level cognitive function in gait: executive dysfunction contributes to fall risk in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(2):125–37.

112. Mossey JM, Gallagher RM, Tirumalasetti F. The effects of pain and depression on physical functioning in elderly residents of a continuing care retirement community. *Pain Med.* 2000;1(4):340–50.
113. Eggermont LH, Gavett BE, Volkers KM, Blankevoort CG, Scherder EJ, Jefferson AL, Steinberg E, Nair A, Green RC, Stern RA. Lower-Extremity Function in Cognitively Healthy Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(4):584–8.
114. Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, Fried LP, Cutler GB Jr, Walston JD; Interventions on Frailty Working Group. Designing randomized controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(4):625–34.
115. Rockwood K. Frailty and its definition: a worthy challenge. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(6):1069–70.
116. Ní Mhaoláin AMN, Gallagher D, Crosby L, Ryan D, Lacey L, Coen R, Bruce I, Walsh JB, Cuningham C, Lawlor BA. Correlates of frailty in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Age Ageing.* 2011;40(5):630–3.
117. Hervás A, García de Jalón E. Cognitive state as a conditioner of frailty in the elderly. Perspective from a health centre. *An Sist Sanit Navar.* 2005;28(1):35–47.
118. 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(7):731–7.
119. Polidoro A, Stefanelli F, Ciacciarelli M, Pacelli A, Sanzo DD, Alessandri C. Frailty in patients affected by atrial fibrillation. *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2013;57(3):325–7.
120. Kwok BC; Mamun K, Chandran M, Wong CH. Evaluation of the Frails' Fall Efficacy by Comparing Treatments (EFFECT) on reducing fall and fear of fall in moderately frail older adults: study protocol for a randomised control trial. *Trials.* 2011;12:155.
121. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, Yusuf S. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ.* 2012;184(6):E329–36.
122. Park H, Hildreth A, Thomson R, O'Connell J. Non-valvular atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Age Ageing* 2007;36:157–63.
123. Jacobs JM, Cohen A, Ein-Mor E, Maaravi Y, Stessman J. Frailty, cognitive impairment and mortality among the oldest old. *J Nutr Health Aging* 2011;15(8):678–82.
124. Samper-Ternent R, Al Snih S, Raji MA, Markides KS, Ottenbacher KJ. Relationship between frailty and cognitive decline in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(10):1845–52.
125. Wilkins CH, Roe CM, Morris JC, Galvin JE. Mild Physical Impairment Predicts Future Diagnosis of Dementia of the Alzheimer Type. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(7):1–11.
126. 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(12):1536–44.
127. Robertson DA, Savva GM, Coen RF, Kenny R. Cognitive Function in the Prefrailty and Frailty Syndrome. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(11):2118–24.
 128. Mitnitski AB, Song X, Rockwood K. The estimation of relative fitness and frailty in community dwelling older adults using self-report data. *J Gerontol Med Sci*. 2004;59(6):627-32.
 129. Macuco CR, Batistoni SS, Lopes A, Cachioni M, da Silva Falcão DV, Neri AL, Yassuda MS. Mini-Mental State Examination performance in frail, prefrail, and nonfrail community dwelling older adults in Ermelino Matarazzo, São Paulo, Brazil. *International Psychogeriatrics*. 2012;24(11):1725-31.
 130. Ottenbacher KJ, Graham JE, Al Snih S, Raji M, Samper-Ternent R, Ostir GV, Markides KS. Mexican Americans and frailty: findings from the Hispanic established populations epidemiologic studies of the elderly. *American Journal of Public Health*. 2009;99:673–679.
 131. Woo J, Goggins W, Sham A, Ho SC. Public health significance of the frailty index. *Disabil Rehabil*. 2006;28:515–21.
 132. Duarte YAO. Indicadores de fragilidade em pessoas idosas visando o estabelecimento de medidas preventivas [Internet]. 2013 Dec 03. Available from: http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-desauade/homepage/bis/pdfs/bis_n47.pdf
 133. Keinert TMM, Rosa TEC, Brandão NF. Para além das doenças: acidentes como causas evitáveis de mortalidade na população idosa. *Envelhecimento & Saúde*. [Internet]. 2009 Dec 03. Available from: http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-desauade/homepage/bis/pdfs/bis_n47.pdf
 134. Ministério da Saúde. Envelhecimento e Saúde da Pessoa Idosa. *Cadernos de Atenção Básica*, n19, DF. 2006.
 135. Espinoza S, Walston JD. Frailty in older adults: Insights and interventions. *Cleveland Clin J Med*. 2008;72(12):1105-12.
 136. Hachinski VC, Iliff LD, Zilkha E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, Russel RW, Symon L. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*. 1975;32(9):632-7.
 137. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini Mental state”. A practical method for rating the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
 138. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Kamoto I. Sugestões para o Uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3-B):777-81.
 139. Shulman KI, Gold DP, Cohen CA, Zuccherro CA. Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1993;8(6):487-96.

140. Aprahamian I, Martinelli JE, Neri AL, Yassuda MS. The Clock Drawing Test: a review of its accuracy in screening for dementia. *Dement Neuropsychol.* 2009;3(2):74-81.
141. Radanovic M, Carthery-Goulart MT, Charchat-Fichmanm H, Herreira Jr E, Lima EEP, Smid J, Porto CS, Nitrini R. Analysis of brief language tests in the detection of cognitive decline and dementia. *Dementia & Neuropsychologia.* 2007;1(1):37-45.
142. Chang C, Chan DC, Kuo KN, Hsiung CA, Chen CY. Vitamin D insufficiency and frailty syndrome in older adults living in a Northern Taiwan community. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;50(1):17-21.
143. Chang CI, Chan DC, Kuo KN, Hsiung CA, Chen CY. Prevalence and correlates of geriatric frailty in a northern Taiwan community. *J Formos Med Assoc.* 2011;110(4):247-57.
144. Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K.J Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *Am Geriatr Soc.* 2013;61(9):1537-51.
145. 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.
146. Chong MS, Tay L, Chan M, Lim WS, Ye R, Tan EK, Ding YY. Prospective longitudinal study of frailty transitions in a community-dwelling cohort of older adults with cognitive impairment. *BMC Geriatrics.* 2015;15:175.
147. Buchman AS, Schneider JA, Leurgans S, Bennett DA. Physical frailty in older persons is associated with Alzheimer disease pathology. *Neurology.* 2008;71:499–504.
148. Auyeung TW, Lee JS, Kwok T, Woo J. Physical frailty predicts future cognitive decline – a four-year prospective study in 2737 cognitively normal older adults. *Journal of Nutrition, Health and Aging.* 2001;15(8):690–4.

* De acordo com:

Adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).
 Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011. Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.