MARCUS KIITI BORGES

**Depressão como preditor para fragilidade nos idosos: estudo de
coorte ambulatorial**

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

Programa de Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Ivan Aprahamian

SÃO PAULO
2021

MARCUS KIITI BORGES

**Depressão como preditor para fragilidade nos idosos: estudo de
coorte ambulatorial**

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

Programa de Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Ivan Aprahamian

SÃO PAULO
2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Borges, Marcus Kiiti
Depressão como preditor para fragilidade nos
idosos : estudo de coorte ambulatorial / Marcus
Kiiti Borges. -- São Paulo, 2021.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.
Orientador: Ivan Aprahamian.

Descritores: 1.Depressão 2.Fragilidade 3.Idoso
4.Morbidade 5.Prognóstico 6.Psiquiatria geriátrica

USP/FM/DBD-036/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: Marcus Kiiti Borges

Título: Depressão como preditor para fragilidade nos idosos: estudo de coorte ambulatorial

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

Aprovado em:

Banca Examinadora:

Prof. Dra. TÂNIA CORRÊA DE TOLEDO FERRAZ ALVES

Instituição: Instituto de Psiquiatria – Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP)

Julgamento:

Profa. Dra. MÔNICA SANCHES YASSUDA

Instituição: Escola de Artes, Ciências e Humanidades – Universidade de São Paulo (EACH – USP)

Julgamento:

Prof. Dr. JOSÉ EDUARDO MARTINELLI

Instituição: Departamento de Geriatria – Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ)

Julgamento:

DEDICATÓRIA

“Portanto, obrigado a cada um de vocês, que fazem parte da minha vida e que me permitem engrandecer minha história com os retalhos deixados em mim”

(Cora Coralina)

À minha família e amigos, por sua presença, carinho e apoio durante o período da elaboração deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Ivan Aprahamian, uma referência como pesquisador e orientador, contribuindo para meu crescimento científico, sempre com muita paciência e sabedoria. Sou muito grato pela confiança na minha orientação e pelo fruto deste trabalho conjunto.

Aos colegas, professores e funcionários do Programa de Pós-graduação em Psiquiatria da Faculdade de Medicina da USP, o meu agradecimento pela atenção, disponibilidade e pelas oportunidades ao longo desses 4 anos.

Ao Serviço de Geriatria do HCFMUSP e ao grupo de Alterações Comportamentais em Idosos (ACId), agradeço pelo acolhimento, aprendizado e amizade. Às minhas amigas, Alaíse Siqueira e Marina Biella, que me apoiaram e incentivaram durante a minha trajetória acadêmica no ACId – HCFMUSP.

Ao Serviço de Geriatria da Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ) e ao grupo de pesquisa *Group of Investigation on Multimorbidity and Mental Health in Aging* (GIMMA) pela oportunidade de realizar e complementar este trabalho nessa instituição de ensino superior.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Agradeço ao Programa de Internacionalização da USP – PrInt USP e à CAPES, pelo apoio científico e financeiro concedido durante minha capacitação na Universidade de *Groningen*, na Holanda.

Ao Departamento de Psiquiatria Geriátrica da *University Medical Center Groningen* (UMCG), em especial agradeço ao meu supervisor durante a minha capacitação no exterior, o professor Richard C. Oude Voshaar, pelos ensinamentos e excelência em pesquisas científicas.

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de gráficos

Lista de quadros

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas e siglas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia e a prevalência da depressão em idosos	1
1.2	Fatores de risco e desfechos associados à depressão em idosos.	3
1.3	Rastreamento, fatores de risco e prevalência da fragilidade em idosos	6
1.4	A plausibilidade biológica da associação entre depressão geriátrica e fragilidade.....	10
1.5	Estudos longitudinais sobre a relação entre depressão geriátrica e fragilidade	12
2	JUSTIFICATIVA	21
3	HIPÓTESES.....	23
4	OBJETIVOS	25
4.1	Objetivo principal:	25
4.2	Objetivos específicos:	25
5	MATERIAIS E MÉTODOS	26
5.1	Desenho do estudo	26
5.2	Aspectos éticos	27
5.3	CrITÉRIOS de inclusão e exclusão:	27
5.3.1	CrITÉRIOS de inclusão	27

5.3.2	Critérios de exclusão	27
5.4	Protocolo e instrumentos de avaliação:.....	28
5.5	Procedimentos.....	32
5.6	Análises estatísticas	33
6	RESULTADOS.....	35
6.1	Análise transversal dos dados (<i>baseline</i>)	35
6.2	Análise dos dados após 1 ano de seguimento.....	43
7	DISCUSSÃO	53
7.1	Principais resultados no <i>baseline</i>	53
7.2	Principais resultados no seguimento.....	55
7.3	Pontos fortes e limitações.....	59
8	CONCLUSÕES	62
9	REFERÊNCIAS.....	63

Apêndices

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fisiopatologia da depressão geriátrica e fragilidade	11
Figura 2 – Relação bidirecional entre Depressão e Fragilidade.....	23
Figura 3 – Depressão como um fator preditor para fragilidade nos idosos .	23
Figura 4 – Amostra do estudo na análise transversal (baseline)	35
Figura 5 – Amostra do estudo na análise longitudinal (IF-36)	45
Figura 6 – Desfechos do estudo na análise longitudinal (IF-36)	45
Figura 7 – Amostra do estudo na análise longitudinal (FRAIL)	49
Figura 8 – Desfechos do estudo na análise longitudinal (FRAIL).....	50

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Odds ratios (OR) para a fragilidade incidente (IF-36)..... 48

Gráfico 2 – Odds ratios (OR) para a fragilidade incidente (FRAIL) 52

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** – Fatores de risco para o aparecimento ou progressão da fragilidade em idosos 8
- Quadro 2** – Escalas/ instrumentos usados para mensurar as principais variáveis de interesse..... 29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos nacionais de prevalência de SDCS em idosos da comunidade	3
Tabela 2 – Estudos observacionais sobre a relação entre depressão e fragilidade em idosos	17
Tabela 3 – Características sócio-demográficas e clínicas da amostra total (n=315)	36
Tabela 4 – Características dos participantes estratificados conforme presença de depressão.....	38
Tabela 5 – Associação entre depressão atual e fragilidade (IF-36) por análise transversal de regressão logística	39
Tabela 6 – Associação entre transtornos depressivos e fragilidade (IF-36) por análise transversal de regressão logística	40
Tabela 7 – Associação entre sintomas depressivos e fragilidade (IF-36) por análise transversal de regressão logística	41
Tabela 8 – Associação entre depressão e fragilidade (FRAIL) por análise transversal de regressão linear	42
Tabela 9 – Associação entre depressão e fragilidade (IF-36) por análise transversal de regressão linear	43
Tabela 10 – Características sócio-demográficas e clínicas da amostra prospectiva (n=181).....	44
Tabela 11 – Associação entre depressão atual e fragilidade (IF-36) por análise longitudinal de regressão logística	46
Tabela 12 – Associação entre transtornos depressivos e fragilidade (IF-36) por análise longitudinal de regressão logística.....	47

Tabela 13 – Associação entre sintomas depressivos e fragilidade (IF-36) por análise longitudinal de regressão logística	48
Tabela 14 – Associação entre depressão atual e fragilidade (FRAIL) por análise longitudinal de regressão logística.....	50
Tabela 15 – Associação entre transtornos depressivos e fragilidade (FRAIL) por análise longitudinal de regressão logística	51
Tabela 16 – Associação entre sintomas depressivos e fragilidade (FRAIL) por análise longitudinal de regressão logística	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas.
ANOVA	análise de variância.
AVE	acidente vascular encefálico.
CES-D	<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale.</i>
CEP	Comitê de ética e pesquisa.
CHS	<i>Cardiovascular Health Study.</i>
CSHA	<i>Canadian Study of Health and Aging.</i>
10-CS	<i>10-point cognitive screening.</i>
DP	desvio padrão.
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
DSM-5 edição.	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª
ECT	eletroconvulsoterapia.
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
FRAIL	Escala de rastreio da fragilidade.
GDS Geriátrica.	<i>Geriatric Depression Scale</i> ou Escala de Depressão
GIMMA Aging.	<i>Group of Investigation of Multimorbidity and Mental Health in</i>
HABCS	<i>Health Aging and Body Composition Study.</i>
HMS	<i>Health in Men Study.</i>
HRS	<i>Health and Retirement Survey.</i>
ICC	insuficiência cardíaca congestiva.
IC95%	intervalo de confiança 95%.
IF	Índice de Fragilidade.
IGF-1	fator de crescimento tipo insulina 1.
IL-6	interleucina 6.

IMC	índice de massa corpórea.
InCHIANTI	<i>Invecchiare in Chianti.</i>
ISRS	inibidores seletivos de recaptção de serotonina.
LLD	<i>late-life depression</i> ou depressão de início tardio (geriátrica).
MiMiCS-FRAIL Aging.	<i>Multimorbidity and Mental health Cohort Study in Frailty and Aging.</i>
NESDO	<i>Netherlands Study of Depression in Older persons.</i>
NGAL	lipocalina associada à gelatinase do neutrófilo.
OMS	Organização Mundial de Saúde.
OR	<i>odds ratio</i> ou razão de chances.
OSHPE	<i>Obu Study of Helth Promotion for the Elderly.</i>
PCR	proteína C reativa.
PHQ	<i>Patient Health Questionnaire.</i>
RD	<i>risk difference</i> ou diferença de riscos.
RuLAS	<i>Rugao Longevity and Ageing Study.</i>
RR	<i>risk ratio (or relative risk)</i> ou risco relativo.
SCID-5-CV Version.	<i>Structured Clinical Interview for DSM-5 disorders Clinical Version.</i>
SDCS	sintomas depressivos clinicamente significativos.
SLAS	<i>Singapore Longitudinal Aging Study.</i>
SPSS	<i>Statistical Package of the Social Sciences</i>
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido.
TDM	Transtorno Depressivo Maior.
USP	Universidade de São Paulo.
WHI-OS	<i>Women's Health Initiative Observational Study.</i>
YLDs	<i>Years Lived with Disability</i> ou anos vividos com incapacidade.

RESUMO

Borges MK. *Depressão como preditor para fragilidade nos idosos: estudo de coorte ambulatorial [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: As evidências atuais da literatura relatam uma relação bidirecional entre a depressão geriátrica e a fragilidade. Revisões sistemáticas mostram potencial sobreposição de fatores clínicos e epidemiológicos de ambas condições prevalentes. O objetivo deste estudo foi investigar se a depressão geriátrica está associada à fragilidade incidente ao longo do tempo. **Métodos:** O presente estudo incluiu dados de uma coorte prospectiva de 315 idosos (≥ 60 anos) atendidos em um ambulatório de geriatria. Análises transversal (no baseline) e longitudinal (após o seguimento de 1 ano) foram realizadas. Os participantes foram avaliados com uma avaliação geriátrica ampla e, responderam a questionários de autorrelato incluindo dados sociodemográficos e clínicos. GDS-15 e PHQ-9 foram aplicados como escalas de rastreamento e gravidade da depressão. A depressão (maior e subsindrômica) foi diagnosticada através dos critérios do DSM-5 e seguindo a entrevista clínica SCID-5-CV. O índice de fragilidade de 36 itens (IF-36) foi utilizado como o principal instrumento para definição da fragilidade. A associação entre as variáveis de interesse foi estimada através de diferentes métodos de regressão logística e linear. Os participantes que eram frágeis no início do estudo foram excluídos das análises de acordo com as medidas de fragilidade (o questionário FRAIL e o IF-36). Estimamos as medidas de razão de chances (RC), razão de riscos ou risco relativo (RR) e diferença de riscos ou risco atribuível (RA) para a fragilidade incidente. Os modelos foram ajustados para covariáveis, tais como: idade, sexo, escolaridade, índice de massa corpórea (IMC), desempenho cognitivo, polifarmácia e multimorbidade. **Resultados:** Os participantes foram caracterizados por uma média de idade de 72,1 anos, 68,3% de mulheres, 20% com depressão maior, 27% com depressão subsindrômica e 33,3% de frágeis. A prevalência de fragilidade foi diferente entre os idosos deprimidos e os não deprimidos ($p < 0,001$). Idosos deprimidos apresentaram uma RC de 2,77 para fragilidade no baseline ($p = 0,01$). O risco para fragilidade foi maior (3,17) quando considerado o diagnóstico de depressão maior ($p = 0,006$), mas não foi significativo para depressão subsindrômica no baseline ($p = 0,777$). A gravidade de sintomas depressivos foi associada ao maior risco de fragilidade ($p < 0,001$). Observamos um risco 2 a 4 vezes maior de fragilidade incidente entre os participantes com depressão ao longo do tempo. A presença de um transtorno depressivo foi significativamente associada ao surgimento da fragilidade (OR ajustado para FRAIL e IF-36: 3,07 [IC 95% = 1,03 – 9,17] e 3,76 [IC 95% = 1,09 – 12,97]), respectivamente. O risco relativo para a fragilidade foi significativamente maior com o IF-36 em comparação ao FRAIL (RR: 3,03 versus 2,23). O RA foi de 17,3% e 12,7% com o FRAIL e o IF-36, respectivamente. **Conclusão:** A relação entre depressão geriátrica e fragilidade baseia-se em poucos estudos longitudinais. Nossos dados suportam a associação entre a depressão e fragilidade incidente em idosos

após um ano de seguimento, reforçando a evidência longitudinal de estudos de base populacional.

Descritores: Depressão; Fragilidade; Idoso; Morbidade; Prognóstico; Psiquiatria geriátrica.

ABSTRACT

Borges MK. *Depression as predictor for frailty in older adults*: outpatient cohort study [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

Introduction: Current evidence from the literature reports a bidirectional relationship between late-life depression (LLD) and frailty. Systematic reviews show a potential overlap of clinical and epidemiological factors of both prevalent conditions. The aim of this study was to investigate whether LLD is associated with incident frailty over time. **Methods:** The present study included data from a prospective cohort study of 315 older adults (> 60 years) assisted in a geriatric outpatient clinic. Cross-sectional (at baseline) and longitudinal (over a 1-year follow-up) analyses were performed. Participants were assessed with a comprehensive geriatric assessment (CGA) and answered self-report questionnaires including sociodemographic and clinical data. GDS-15 and PHQ-9 were applied as depression screening measure and to quantify the severity of depressive symptoms. Depression (major and subthreshold) was diagnosed according to DSM-5 criteria and following the SCID-5-CV clinical interview. 36-item Frailty Index (FI-36) was used as the main tool related to definition of frailty. The association between the variables of interest was estimated using different methods of logistic and linear regression. Participants who were frail at baseline were excluded from the analyses according to measures of frailty (the FRAIL questionnaire and the FI-36). We estimated the odds ratio (OR), the risk ratio or relative risk (RR) and the risk difference (RD) for incident frailty. The models were adjusted for covariates, such as, age, sex, education, body mass index (BMI), cognitive performance, multimorbidity and polypharmacy. **Results:** Participants were characterized by mean age of 72.1 years, 68.3% of women, 20% of major depressive disorder, 27% of subthreshold depression and 33.3% of frail. Frailty prevalence was different between depressed older adults and non-depressed ones ($p < 0.001$). Depressed older adults presented OR of 2.77 for frailty at baseline ($p = 0.01$). OR for frailty was higher (3.17) when considered the diagnosis of major depression ($p = 0.006$) but it was not significant for subthreshold depression at baseline ($p = 0.777$). The severity of depressive symptoms was associated to a greater risk of frailty ($p < 0.001$). We observed a 2 to 4-fold increased risk for incident frailty among participants with depression over time. The presence of a depressive disorder was significantly associated with the onset of frailty (adjusted OR for FRAIL and FI-36: 3.07 [95% CI = 1.03 – 9.17] and 3.76 [95% CI = 1.09 – 12.97]), respectively. The risk for frailty due to LLD was significantly higher with the FI-36 compared to the FRAIL (RR: 3.03 versus 2.23). RD was of 17.3% and 12.7% with the FRAIL and the FI-36, respectively. **Conclusion:** The relationship between LLD and frailty is based on few longitudinal studies. Our data support the association between depression and incident frailty among older adults over a one-year follow-up, reinforcing longitudinal evidence from population-based studies.

Descriptors: Depression; Frailty; Aged; Morbidity; Prognosis; Geriatric psychiatry.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia e a prevalência da depressão em idosos

A depressão é uma das síndromes psiquiátricas mais comuns na população em geral, visto que um em cada dez indivíduos da comunidade apresenta sintomas depressivos. A prevalência dos transtornos depressivos é de 15 a 18% atingindo aproximadamente, uma em cada cinco pessoas ao longo da vida¹. A depressão é duas vezes mais comum nas mulheres do que nos homens, ocorrendo o primeiro episódio depressivo entre a segunda e a terceira década (média de idade: aos 25 anos), com um segundo pico de prevalência, entre a quinta e sexta décadas². Em 2017, a Organização Mundial de Saúde (OMS) considerou a depressão como a principal causa de incapacidade no mundo, quando avaliada pelo índice de "anos vividos com incapacidade" (YLD – *Years Lived with Disability*)³. No Brasil, um estudo mostra ser a quinta causa de incapacidade quando usado o mesmo parâmetro de avaliação⁴.

A depressão pode ser categorizada como Transtorno Depressivo Maior (TDM), transtorno depressivo persistente (distímia), e seus especificadores: com sintomas ansiosos, com características mistas, melancólicas, atípicas, psicóticas congruentes com o humor, incongruentes com o humor, com catatonia e com padrão sazonal, segundo critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, em sua quinta edição (DSM-5)⁵. O TDM ou também chamado de depressão maior consiste no principal transtorno depressivo em idosos. Segundo Blazer et al.⁶, 1 a 4 % dos idosos apresentam depressão no mundo. Estudo de revisão sistemática mostra que a prevalência de depressão maior nos idosos é mais alta, variando de 4,6 a 9,3% (média de 7,2%)⁷. No Brasil, achado similar confirma que a prevalência da depressão maior em idosos é de 7% (IC 95% = 2 – 14)⁸.

O TDM ainda permanece subdiagnosticado e subtratado, principalmente nos idosos^{9,10}. Estudo de revisão sistemática e meta-análise

mostra que mais da metade dos idosos deprimidos atendidos não são diagnosticados¹¹. Além disso, alguns pacientes podem ter sintomas depressivos clinicamente significativos (SDCS), que não satisfazem totalmente os critérios para o TDM, sendo também classificados como depressão subsindrômica. Esse quadro clínico pode persistir por semanas ou meses, e causar um importante sofrimento emocional ou incapacidade funcional. Portanto, os SDCS têm impacto no bem-estar, na funcionalidade dos idosos e na utilização dos serviços de saúde¹².

A dificuldade no diagnóstico da depressão resultou no desenvolvimento de instrumentos ou escalas mais simples, desenhadas especificamente, para idosos e para pacientes com comorbidades clínicas, incluindo a Escala de Depressão Geriátrica (*Geriatric Depression Scale - GDS*)¹³. Em uma meta-análise de acurácia diagnóstica das versões breves do GDS, a sensibilidade e especificidade foi de 89% (IC 95% = 80 – 94) e 77% (IC 95% = 65 – 86), respectivamente¹⁴. Contudo, as escalas como o GDS não devem ser utilizadas isoladamente para o diagnóstico.

A prevalência de sintomas depressivos em idosos da comunidade é estimada entre 13,5 a 17,1%^{7,15}. Entretanto, a prevalência varia de acordo com o critério diagnóstico utilizado e população analisada. Por exemplo, a prevalência de depressão nos pacientes ambulatoriais e internados (em populações clínicas) tende a ser maior do que em idosos da comunidade¹⁶. Estudos nacionais de base populacional que utilizaram o GDS como escala de rastreio, mostram taxas de prevalência de SDCS em idosos entre 15,2 a 25,6% (Tabela 1)^{17,18,19,20,21}. Do mesmo modo, uma revisão sistemática com meta-análise sobre a prevalência de SDCS em idosos no Brasil mostra uma prevalência de 26% (IC 95% = 21 – 31)⁸.

Tabela 1 – Estudos nacionais de prevalência de SDCS em idosos da comunidade

Estudo / ano	Amostra (n) / idade	Cidade / Estado	Prevalência
Borges et al. ¹⁷	1656 idosos ≥ 60 anos	Florianópolis (SC)	23,9% (26,3% em mulheres; 19,8% em homens)
Bretanha et al. ¹⁸	1593 idosos ≥ 60 anos	Bagé (RS)	18% (21,4% em mulheres; 12,3% em homens)
Hellwig et al. ¹⁹	1451 idosos ≥ 60 anos	Pelotas (RS)	15,2% (18,3% em mulheres; 9,9% em homens)
Nascimento et al. ²⁰	1514 idosos ≥ 60 anos	Campinas (SP); Belém (PA); Parnaíba (PI); Campina Grande (PB); Poços de Caldas (MG); Ermelino Mattarazzo (SP) e Ivoti (RS)	20,2% (22,7% em mulheres; 15,4% em homens)
Dias et al. ²¹	639 idosos ≥ 75 anos	Caeté (MG)	25,6%

1.2 Fatores de risco e desfechos associados à depressão em idosos

A depressão geriátrica refere-se ao indivíduo na terceira idade, portador de síndrome depressiva de início precoce, antes dos 60 anos, ou tardio, surgindo pela primeira vez após esta faixa etária. Já está bem estabelecido pela literatura quais variáveis são comprovadamente fatores de risco para a depressão geriátrica: idade mais avançada, sexo feminino, isolamento social, viuvez, baixa escolaridade, baixa renda, falta de suporte social, baixa qualidade de vida, eventos estressores, traços de personalidade patológica, histórico prévio de depressão, comorbidades clínicas, dor mal controlada, insônia, transtorno por uso de álcool ou medicamentos, limitação ou incapacidade funcional e transtorno neurocognitivo^{6,7,22,23,24}.

Evidências mostram algumas diferenças clínicas entre a depressão de início em adultos mais jovens (de início precoce) e a depressão geriátrica (de início tardio), pois esta apresentaria taxas mais elevadas de recidiva, de

condições clínicas, de comorbidades psiquiátricas, de comprometimento cognitivo e funcional, além de mortalidade²⁴. A depressão geriátrica também está associada à maior probabilidade de se tornar crônica e com recuperação mais transitória. Os idosos com depressão de início tardio são mais propensos a desenvolver anormalidades neurológicas, déficits em testes neuropsicológicos e mudanças pertinentes à idade na neuroimagem mais significantes, do que os idosos que desenvolveram o primeiro episódio depressivo no início da vida²⁵. Portanto, é importante avaliar o curso do transtorno depressivo em idosos, definir se o mesmo é de início precoce ou tardio, pois a sua evolução e seus desfechos podem ser distintos²⁶.

A hipótese da depressão vascular sugere que a doença cerebrovascular predispõe, precipita ou perpetua os sintomas depressivos em idosos²⁷. A hipótese baseia-se no dano causado pelas lesões em substância branca que podem desconectar os circuitos frontoestriatal e límbico, responsáveis pelas alterações de humor e na função executiva. Aproximadamente, cerca de 30 a 40% dos idosos deprimidos podem apresentar déficits na função executiva²⁴. A expressão clínica "síndrome da disfunção executiva" seria decorrente dos déficits em função executiva, como planejamento, organização e abstração. Como resultado, a variabilidade no perfil cognitivo da depressão vascular (tais como: desempenho anormal nos testes de fluência verbal, inibição de resposta, tomada de decisão, memória de trabalho ou planejamento ideomotor) sugere que essa síndrome representa um grupo heterogêneo de transtornos depressivos semelhantes às manifestações da fase pré-clínica da demência. Os sintomas de depressão relacionados à disfunção executiva são principalmente, a anedonia, a apatia e o retardo psicomotor, visto que essa apresentação clínica seria consistente com a desconexão nas redes frontoestriatais e subcorticais. Portanto, é fundamental a avaliação cognitiva no início e durante o seguimento dos idosos, principalmente, nos pacientes mais velhos (acima de 80 anos), institucionalizados ou hospitalizados e com depressão de início tardio.

Uma vez que a depressão ocorre em uma fase tardia da vida, tende a coexistir com outras condições clínicas^{28,29,30}. Assim como em outras faixas etárias, os transtornos depressivos nos idosos podem apresentar um curso recorrente, com um número maior de recidivas³¹. Entretanto, estudos revelam um pior prognóstico da depressão nos idosos quando comparado aos pacientes mais jovens, com redução da qualidade de vida e, piora da saúde física e psicossocial³¹.

A depressão geriátrica aumenta o risco de várias doenças cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica³². A depressão pós-acidente vascular cerebral aumenta a mortalidade em 3 a 4 vezes, e a presença de depressão foi associada a um risco de morte até 4 vezes maior em pacientes pós-infarto do miocárdio^{33,34}. Razões para mortalidade não estão bem estabelecidas, mas podem advir de estilo de vida prejudicial, pior evolução das comorbidades e maior variabilidade da frequência cardíaca³⁵.

Importante ressaltar que a depressão geriátrica parece ser um preditor para diversos desfechos desfavoráveis como quedas, dependência funcional, pior qualidade de vida, pior evolução de comorbidades, hospitalização, institucionalização e morte^{36,37}. A depressão também é o principal fator de risco para o suicídio entre os idosos, que apesar de apresentarem menos tentativas do que os adultos mais jovens, muitas vezes, estas são mais efetivas³⁸. Em suma, a depressão pode surgir como resultado de deficiências e limitações nas esferas pessoais, sociais e laborais, que acompanham as doenças crônicas, desencadeando um ciclo vicioso entre a sintomatologia depressiva e as condições clínicas comórbidas^{24,39}. Além disso, o transtorno depressivo pode piorar o prognóstico das doenças clínicas, ao desencorajar comportamentos saudáveis ou ações preventivas. Pode também apresentar dificuldades para o controle e tratamento, tanto das doenças clínicas, como de outros transtornos neuropsiquiátricos.

1.3 Rastreamento, fatores de risco e prevalência da fragilidade em idosos

A fragilidade é caracterizada por uma condição dinâmica de maior vulnerabilidade, com declínio no funcionamento em vários sistemas fisiológicos e baixa resolução da homeostase após um evento estressor⁴⁰. Como a fragilidade aumenta o risco de desfechos clínicos negativos, a sua identificação precoce é fundamental, possibilitando condutas (ex.: investigações etiológicas dessa síndrome, incremento de atividade física, nutrição adequada ou suplementar) a fim de promover ou restituir o envelhecimento saudável. Atualmente, quase todos os critérios ou instrumentos diagnósticos são adaptados ou derivados do fenótipo de fragilidade de Fried⁴⁰, ou do modelo de acúmulo de déficits teorizado pelo pesquisador *Keneth Rockwood*, representado pelo Índice de Fragilidade (IF)⁴¹.

Métodos confiáveis, especialmente com boa sensibilidade, e de fácil aplicação no meio clínico, realmente são importantes na detecção da síndrome da fragilidade⁴². No entanto, alguns instrumentos carecem de propriedades psicométricas adequadamente testadas e possuem validade somente para determinados desfechos clínicos (por exemplo, para a perda funcional, hospitalização ou mortalidade)⁴³. Dentro da realidade brasileira, um país em desenvolvimento, com diversos problemas econômicos e estruturais, com carências profissionais e assistenciais na atenção da saúde do paciente idoso, preconiza-se que instrumentos simples e de baixo custo possivelmente apresentem uma melhor adequação.

Consequentemente, a aplicação de instrumentos mais complexos e com maior tempo de duração deveriam ser reservados para ambientes e profissionais especializados no cuidado de idosos, como serviços de geriatria multidisciplinares em níveis secundários e terciários de atenção à saúde. Segundo o primeiro Consenso Brasileiro de Fragilidade, a abordagem diagnóstica inicial da fragilidade deveria ser feita através de instrumentos

rápidos, simples, com boa acurácia e correspondência diagnóstica com o fenótipo de fragilidade de Fried⁴⁴. A partir de três diretrizes^{45,46,47}, recomenda-se que a síndrome de fragilidade seja ativamente rastreada em todos aqueles com 70 anos ou mais ou naqueles com perda de peso não intencional maior que 5% do peso corporal nos últimos 6 meses.

Para o rastreio inicial desta síndrome, recomenda-se o uso de instrumentos de baixa complexidade, de rápida aplicação e, que não requerem treinamento ou uso de materiais específicos. O FRAIL é uma dessas ferramentas de triagem validadas que o médico pode usar para identificar a fragilidade em idosos na atenção primária à saúde⁴⁷. Já a confirmação da síndrome de fragilidade pode ser feita por equipes especializadas, utilizando os 2 modelos tradicionais (fenótipo de fragilidade de Fried e o IF) que são comumente recomendados pelas diretrizes^{45,46,47}.

Além disso, o Quadro 1 mostra os fatores de risco para o surgimento ou progressão da fragilidade que abrangem uma ampla gama de aspectos socio-demográficos, biológicos, clínicos e relacionados ao estilo de vida⁴⁸. Dentre estes fatores é importante destacar a relação entre a depressão e a fragilidade⁴⁹.

Quadro 1 – Fatores de risco para o aparecimento ou progressão da fragilidade em idosos

Socio-demográficos	Biológicos	Clínicos	Estilo de vida
Idade	Inflamação (Aumento de citocinas e PCR)	Multimorbidade	Inatividade física
Sexo feminino	Fatores endocrinológicos (deficiência de androgênios, IGF-1)	Obesidade	Baixa ingestão de proteínas
Minoria étnica	Deficiência de micronutrientes	Má nutrição	Tabagismo
Baixa escolaridade	(carotenóides, vitamina B6, D e E)	Comprometimento cognitivo	Transtorno por uso de álcool
Baixo nível sócio-econômico		Sintomas depressivos	
Morar sozinho Solidão		Polifarmácia	

FONTE: adaptada de Hoogendijk e cols⁴⁸.

Nota: PCR=proteína C reativa; IGF-1=fator de crescimento tipo insulina 1.

De acordo com uma revisão sistemática e meta-análise, a prevalência da fragilidade física é de 12% (IC 95% = 11 – 13%) e de 24% (IC 95% = 22 – 26%) com a fragilidade avaliada pelo IF⁵⁰. A prevalência da fragilidade em países de baixa ou média renda é mais elevada se comparada àqueles mais desenvolvidos, sendo estimada em 17,4% (IC 95% = 14,4 – 20,7%)⁵¹. No Brasil, a prevalência da fragilidade em idosos não institucionalizados é de 24% (22% em idosos da comunidade e, 30% naqueles atendidos nos serviços de saúde)⁵².

Por fim, o diagnóstico complementar, baseado em exames laboratoriais, foi avaliado sem sucesso até o presente momento. Previamente, alguns pesquisadores sugeriram a utilização de um índice alostático pré-clínico no auxílio do diagnóstico da fragilidade, baseado no modelo teórico de disfunção de múltiplos sistemas biológicos, especialmente o cardiovascular, o

metabólico e o imunológico⁵³. Ainda segundo a literatura, as maiores evidências de marcadores periféricos para fragilidade advém do sistema imunológico, dentre os quais a interleucina 6 (IL-6) e a proteína C reativa (PCR) que apresentam forte evidência de associação com a fragilidade⁵⁴.

Alguns estudos tentam avaliar a fisiopatologia da fragilidade em idosos deprimidos. Um estudo transversal derivado do *Netherlands Study of Depression in Older persons* (NESDO) avaliou a associação entre inflamação e fragilidade em idosos deprimidos através de três biomarcadores inflamatórios: PCR, IL-6 e lipocalina associada a gelatinase neutrofílica (NGAL)⁵⁵. Dentre os achados mais relevantes, a fragilidade ou a gravidade dos sintomas depressivos não foram associados com as provas inflamatórias. Os achados do estudo *Health Aging and Body Composition* (HABC) mostraram que a inflamação, depressão e marcha lenta definem um fenótipo de grave risco de morte. Além disso, as mudanças nas concentrações dos biomarcadores inflamatórios tiveram um efeito independente sobre a mortalidade após o ajuste para covariáveis. Já o efeito das trajetórias da marcha na mortalidade dependeu do *status* da depressão⁵⁶. Entretanto, não houve evidência de interação global entre inflamação, depressão e marcha lentificada sobre a mortalidade.

Arts et al.⁵⁷ investigaram a associação entre o comprimento dos telômeros de leucócitos (*leucocyte telomere length* - LTL) como marcador molecular de envelhecimento e o fenótipo de fragilidade física e se essas associações seriam moderadas pela presença de um transtorno depressivo. O LTL foi relacionado à fragilidade, mas com um efeito muito pequeno sobre a depressão geriátrica⁵⁷. Em outro estudo recente, a fragilidade e biomarcadores relacionados ao envelhecimento (especialmente a PCR e vitamina D) foram preditores para mortalidade em idosos deprimidos⁵⁸. Contudo, há falta de validade destes achados em estudos longitudinais que confirmariam a etiopatogenia e a causalidade da fragilidade no curso da depressão geriátrica.

Pode-se concluir que o rastreio da síndrome de fragilidade ainda se baseia na avaliação clínica do paciente idoso através do uso de instrumentos validados e da avaliação geriátrica ampla. Por fim, a exploração da fisiopatologia e da casualidade na relação entre a fragilidade e a depressão geriátrica ainda parece ser uma lacuna na literatura, visto a heterogeneidade encontrada na literatura, como descrita a seguir.

1.4 A plausibilidade biológica da associação entre depressão geriátrica e fragilidade

Os transtornos depressivos e a síndrome de fragilidade são temas abrangentes e prevalentes na psicogeriatría. Entretanto, a relação entre depressão e fragilidade ainda é controversa e baseada em poucos estudos transversais e longitudinais. Pesquisas realizadas nos últimos 5 anos, ainda apontam para lacunas interessantes a serem preenchidas nessa área de pesquisa. Após revisar aspectos fundamentais sobre a depressão e fragilidade em idosos, é interessante salientar as evidências da literatura sobre a relação bidirecional e possíveis ligações causais entre ambas condições. Revisões sistemáticas sobre o tema suportam a hipótese que haveria uma sobreposição de fatores epidemiológicos e clínicos, porém os mecanismos subjacentes a estes fatores ainda não foram elucidados^{49,59,60,61}. Hipóteses para esses mecanismos incluem tanto um estilo de vida não saudável, quanto anormalidades fisiopatológicas relacionadas à depressão, fragilidade e multimorbidade, causadas por uma disfunção nos sistemas neuro-imuno-endócrino e metabólico (Figura 1)^{49,62}.

Figura 1 – Fisiopatologia da depressão geriátrica e fragilidade

FONTE: adaptada de Soysal et al.⁴⁹; Brown et al.⁶²

Nota: imagem cedida, gentilmente, pelo dr. Ivan Aprahamian.

Dados da literatura demonstram que a fragilidade está associada à depressão, com coeficientes de correlação variando de 0,61 a 0,70⁶³. No estudo, a associação permaneceu significativa mesmo quando considerados os sintomas combinados, ou seja, a correlação não seria explicada pela diferença nas definições ou pela sobreposição dos sintomas⁶³. Embora, estudos prévios suportam a evidência de que ambas constituem-se em entidades fenomenologicamente separadas^{62,63}, há ainda uma incerteza, se a fragilidade seria uma causa, comorbidade ou consequência da depressão, ou vice-versa⁶⁴.

Estudo de revisão sistemática e meta-análise recente demonstrou que a relação prospectiva entre a sintomatologia depressiva e o risco aumentado de incidência da fragilidade foi robusta⁶⁵. O estudo concluiu que idosos com depressão estão 3 vezes mais propensos à fragilidade do que aqueles sem depressão⁶⁵. Contudo, ainda predominam estudos de corte transversal sobre o tema e os seus achados ainda não permitem assegurar a direção de causalidade ou a existência de um fenótipo denominado “frágil-deprimido”⁶⁶.

A depressão e a fragilidade estão associadas a desfechos desfavoráveis^{67,68}. Além disso, ambas as condições podem predispor a uma pior qualidade de vida, maior número de comorbidades, declínio cognitivo, e por fim, maiores taxas de mortalidade^{69,70,71,72}. Portanto, os estudos supracitados indicam que a presença da fragilidade parece contribuir para um grupo mais severamente deprimido, vulnerável e de alto risco.

Por fim, a interpretação da associação entre depressão e fragilidade fica prejudicada devido a três problemas. Em primeiro lugar, a maioria dos estudos avaliou apenas sintomas depressivos medidos com escalas de rastreamento (a partir de auto-relato dos participantes) em vez de transtornos depressivos de acordo com os critérios diagnósticos formais⁶⁶. Em segundo lugar, a avaliação da fragilidade difere amplamente entre os estudos, embora a maioria dos estudos avalie a fragilidade de acordo com o fenótipo de fragilidade⁴⁷. Por fim, os critérios do fenótipo de fragilidade podem ser confundidos pela presença de depressão, ou seja, sentimentos de exaustão podem estar sobrepostos com sintomas depressivos⁴⁹. Além disso, durante a avaliação da fragilidade física, testes de desempenho que avaliam a força muscular e velocidade de marcha podem ser afetados por problemas motivacionais decorrentes da depressão em idosos. Diante do exposto, é necessário delimitar o assunto abordado a partir de estudos longitudinais específicos sobre o tema.

1.5 Estudos longitudinais sobre a relação entre depressão geriátrica e fragilidade

É interessante notar as evidências da literatura sobre a relação bidirecional e possíveis ligações causais em estudos longitudinais entre a depressão geriátrica e a fragilidade. Estudos com desenho observacional, buscando avaliar a relação longitudinal entre depressão e fragilidade são escassos na literatura.

A Tabela 2 mostra um resumo dos principais achados dos estudos.

Quatro estudos com boa qualidade metodológica envolvendo idosos da comunidade demonstraram uma associação positiva entre a fragilidade e a maior incidência de depressão^{73,74,75,76}. Depressão, maior idade, condições crônicas e tabagismo foram significativamente associados como preditores de fragilidade na análise da coorte *Women's Health Initiative Observational Study* (WHI-OS), envolvendo 40.657 mulheres entre 65 e 79 anos após 5,9 anos de seguimento⁷³. Sintomas depressivos foram associados com a fragilidade (OR= 2,20, [IC95% = 1,88–2,57])⁷³.

Lahey et al.⁷⁴ acompanharam 1.794 mulheres entre 65 e 79 anos, inicialmente sem fragilidade, participantes da coorte WHI-OS por 3 anos. O objetivo do estudo foi avaliar a relação entre depressão e uso de antidepressivo na incidência de fragilidade. Fragilidade foi avaliada através do fenótipo de fragilidade de Fried. Os sintomas de depressão foram avaliados através do *Burnam 8-item Depression Screening Instrument* ou versão curta do *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D) com 8 itens. A prevalência de depressão foi de 18,5%. Após 3 anos de seguimento, 31,3% das participantes foram classificadas como pré-frágeis e 14,9% como frágeis. A depressão foi um fator associado ao desenvolvimento de fragilidade de forma significativa, com risco crescente e proporcional aos sintomas depressivos (sintomas graves, OR = 2,19 [IC95% = 1,86–2,59]; sintomas moderados, OR = 1,31 [IC95% = 1,14–1,50]). A incidência de fragilidade foi maior com sintomas depressivos (OR = 2,05), uso de antidepressivos (OR = 1,73) e com a combinação de ambos (OR = 3,63) quando comparados aos grupos de não usuários e assintomáticos⁷⁴.

Paulson e Lichtenberg⁷⁵ analisaram dados sobre o risco de fragilidade a partir da depressão vascular na coorte de mulheres com 80 anos ou mais do *Health and Retirement Survey* (HRS). O diagnóstico de depressão vascular provável foi definido pela presença de sintomas depressivos (mensurados pelo CES-D), juntamente com dois ou mais fatores de alto risco para doença cerebrovascular. A fragilidade foi avaliada através dos critérios modificados do fenótipo de fragilidade de Fried. Ambas prevalência e incidência da

fragilidade dependeram da presença de fatores de risco cerebrovascular e dos sintomas depressivos. Um modelo de regressão logística resultou em uma chance de 2,84 vezes para o desenvolvimento de fragilidade entre idosas com depressão vascular quando considerado o perfil de maior carga de fatores cerebrovasculares e sintomas depressivos mais graves⁷⁵.

No estudo populacional de coorte *Rugao Longevity and Ageing Study* (RuLAS), Zhang et al.⁷⁶ mostraram que os sintomas depressivos, medidos pela escala GDS-15, estavam relacionados a prevalência (OR=5.64 [95%IC = 2.85–11.14]) e a incidência (OR=2,79 [95%IC = 1,09–7,10]) da fragilidade após 3 anos de seguimento, ambas ajustadas por covariáveis.

Feng et al.⁷⁷ avaliaram 1.827 chineses com 55 anos ou mais, vindos da comunidade e participantes do *Singapore Longitudinal Aging Study* (SLAS). Foram excluídos pacientes em uso de antidepressivos. A presença de depressão foi avaliada pelo GDS-15 e a fragilidade segundo o modelo modificado do fenótipo de fragilidade de Fried. Fragilidade foi associada com depressão tanto na análise transversal (OR 2,36 [IC95% = 1,08–5,15]) como na longitudinal (OR=3,09, [IC95% = 1,12–8,50]) após 4 anos. Somente o componente exaustão da fragilidade foi associado com sintomas depressivos na análise inicial (OR=4,16 [IC95% = 2,77–6,25]) e final (OR=2,38 [IC95% = 1,39–4,06])⁷⁷.

Makizako et al.⁷⁸ avaliaram 3.025 idosos do *Obu Study of Helth Promotion for the Elderly* (OSHPE) que viviam na comunidade. Os sintomas depressivos foram avaliados com o GDS-15 e a fragilidade através de um instrumento validado localmente. Foram excluídos portadores das doenças de Parkinson e Alzheimer, deprimidos, com Mini-exame do Estado Mental menor que 18 e aqueles com dependência funcional. Fragilidade (OR = 1,85 [IC95% = 1,04–3,28]) e pior percepção da saúde (OR = 1,85 [IC95% = 1,29–2,66]) foram preditores significativos para a apresentação de sintomas depressivos⁷⁸.

Além de observar a incidência de depressão entre idosos com fragilidade, o estudo conduzido na coorte do InCHIANTI (Invecchiare in Chianti) também avaliou o papel da fragilidade na remissão de sintomas depressivos através do CES-D durante o seguimento de 3, 6 e 9 anos⁷⁹. O trabalho envolveu 1.155 idosos e foi um dos poucos estudos que aplicou os critérios de fragilidade física sem adaptações. Na amostra com depressão, 50,8% apresentaram remissão do quadro. Fragilidade foi associado com 26% maior incidência para depressão ($RR = 1,26$ [IC95% = 1,09–1,45], $p = 0,002$) e 28% menor chance para remissão ($RR = 0,72$ [IC95% 0,58–0,91], $p = 0,005$). A atividade física reduzida foi o único componente da fragilidade associado a ambos os desfechos. Infelizmente, este estudo apresentou uma perda substancial de dados, com ausência de pelo menos uma variável em 43% dos casos de não deprimidos e em 58% nos deprimidos⁷⁹.

Chu et al.⁸⁰ também confirmaram que a fragilidade (medida pelo fenótipo de fragilidade de Fried) foi associada aos sintomas depressivos (medidos pelo GDS) em análises transversal ($OR=4,64$ [IC95% = 2,49–8,66]) e longitudinal ($OR=2,12$ [IC95% = 1,17–3,83]), considerando os modelos ajustados. Como mencionado anteriormente, o mesmo estudo de coorte RuLAS investigou a relação entre os sintomas depressivos e a fragilidade reciprocamente, o que reforça a relação bidirecional entre ambas as condições^{76,80}.

Dois estudos avaliaram pacientes ambulatoriais. O estudo NESDO avaliou se a fragilidade prediz a não remissão de sintomas depressivos e se seria associada a maior gravidade da depressão⁸¹. Foi realizada uma avaliação inicial e preenchimento de questionário pelo paciente a cada semestre. Todos os participantes possuíam diagnóstico de uma síndrome depressiva: TDM, depressão menor ou distímia, e 26,5% tinham dois diagnósticos. Frágeis remitiram menos seus sintomas (55,4% comparado a 51,5% dos pré-frágeis e 30,6% dos robustos). A fragilidade foi associada com maior gravidade do quadro depressivo ao longo dos 2 anos de observação. Houve interação significativa entre fragilidade e tempo, implicando na

influência do estado de fragilidade no curso dos sintomas depressivos. Apesar da maior gravidade da depressão associada a fragilidade, a diminuição dos sintomas depressivos ao longo do tempo foi maior entre frágeis⁸¹.

Aprahamian et al.⁸² avaliaram a associação longitudinal entre depressão e uso de antidepressivo e fragilidade após um seguimento de 1 ano. Um total de 881 idosos com uma média de idade de 81 anos, predominantemente mulheres (72,9% da amostra), com baixo nível educacional (média de 4 anos de escolaridade), história de uso de vários medicamentos (média de 8 medicações) e multimorbidade (mais de 2 doenças). O desfecho principal mostrou que a combinação de depressão e uso de antidepressivo (inibidores seletivos de recaptação de serotonina – ISRS) foi significativamente associada com fragilidade no *baseline* (OR = 2,82 [IC95% = 1,69 – 4,69]) e, após 12 meses (OR = 2,92 [IC95% = 1,54 – 5,58])⁸².

Tabela 2 – Estudos observacionais sobre a relação entre depressão e fragilidade em idosos

Estudos Observacionais	População idade % de mulheres Seguimento	Prevalência de Fragilidade / Depressão	Incidência de Fragilidade / Depressão	Principais Resultados
Estudos baseados em amostras de base populacional				
Depressão como preditor para fragilidade				
Woods et al. ⁷³	40.657 / 65– 79 anos 100% mulheres Seguimento=5,9anos	16,3% / -	14,8% / -	Depressão, maior idade, condições crônicas e tabagismo foram preditores de fragilidade. Sintomas depressivos foram associados com a fragilidade (OR= 2,20, [IC95% = 1,88– 2,57]).
Lakey et al. ⁷⁴	27.652 / 65– 79 anos 100% mulheres Seguimento= 3 anos	- / 18,5%	14,9% / -	Sintomas depressivos e uso de antidepressivos foram associados à fragilidade. Sintomas depressivos mais severos foram associados a um maior risco para fragilidade (OR= 2,19 [IC95% = 1,86–2,59]).
Paulson e Lichtenberg ⁷⁵	1.361 / ≥ 80 anos 100% mulheres Seguimento= 4 anos	31,5% / 32,8%	31,8% / 22%	Depressão e fatores de risco para doença cerebrovascular foram preditores para fragilidade (OR= 2,84, [IC95% = 1,38– 5,84]).
Zhang et al. ⁷⁶	1.168 / 70 – 84 anos Média = 53,9 anos 53,9% mulheres Seguimento = 3 anos	5,9%/ 8,9%	9,3%/ -	Sintomas depressivos foram associados com risco aumentado de fragilidade (OR= 2,79 [IC95% = 1,09–7,20]).
Fragilidade como preditor para depressão				
Feng et al. ⁷⁷	1.827, ≥ 55 anos, Média = 65,9 anos, 64,3% mulheres Seguimento = 4 anos	2.5%/ 11.4%	- / 2,4%	Fragilidade mais que dobrou o risco de desenvolvimento de depressão (OR= 2,36, [IC95% = 1,08–5,15]).
Makizako et al. ⁷⁸	3.025, ≥ 65 anos, Média = 71,4 anos, 50,3% mulheres Seguimento = 15 meses	- / -	- / 7,5%	Fragilidade foi um preditor independente para o aparecimento de sintomas depressivos (OR= 1,86 [IC95% = 1,05–3,28]).

continua

conclusão

Estudos Observacionais	População idade % de mulheres Seguimento	Prevalência de Fragilidade / Depressão	Incidência de Fragilidade / Depressão	Principais Resultados
Estudos baseados em amostras de base populacional				
Fragilidade como preditor para depressão				
Collard et al. ⁷⁹	888, ≥ 65 anos, Média = 73,4 anos, 56,3% mulheres Seguimento = 9 anos	21,3% / 6,8%	- / 30,6%	Idosos frágeis apresentaram 26% risco maior de depressão (RR=1,26 [IC95% = 1,09–1,45]) e menor chance de remissão dos sintomas depressivos (RR = 0,72 [IC95% = 0,58–0,91]).
Chu et al. ⁸⁰	1.264, 70 – 87 anos, Média = 76,7 anos, 52,7% mulheres Seguimento = 18 meses	9% / 10,6%	- / -	Fragilidade foi associada a sintomas depressivos (OR = 4,64 [IC95% = 2,49–8,66]), e após 18 meses (OR = 2,12 [IC95% = 1,17–3,83]).
Estudos baseados em amostras clínicas				
Fragilidade como preditor para depressão				
Collard et al. ⁸¹	280, ≥ 60 anos, Média = 70,7 anos, 66,1% mulheres Seguimento = 2 anos	26,4% / 100%	- / -	Fragilidade foi associada à maior severidade dos sintomas depressivos. Redução dos sintomas depressivos foi mais pronunciada nos idosos frágeis.
Depressão como preditor para fragilidade				
Aprahamian et al. ⁸²	881 / ≥ 60 anos 72,9% mulheres Seguimento= 1 ano	37,7% / 18,7%	9% / 4,7%	Combinação de depressão e uso de antidepressivo (ISRS) foi associada com fragilidade no baseline (OR = 2,82 [IC95% = 1,69–4,69]) e após 1 ano, (OR = 2,92 [IC95% = 1,54–5,58])

Outros três estudos longitudinais reportaram outros mediadores ou desfechos relacionados à depressão e fragilidade em idosos^{67,68,83}. Almeida et al.⁶⁷ analisaram dados da terceira onda de avaliação do *Health in Men Study* (HMS) (n = 2.565; homens com 75 anos ou mais). Depressão foi avaliada pelo PHQ-9 e a fragilidade através da escala FRAIL. O diagnóstico de depressão seguiu a categorização do DSM. Pacientes foram classificados em depressão atual, recente (dentro de 5 anos) e remota (mais de 5 anos). A coleta dos dados de comorbidades ocorreu de forma indireta através de entrevista com o paciente. A morte foi mais comum entre deprimidos atuais (58,2%) comparados com homens com depressão prévia (21,7%) ou sem história de depressão (20,9%). Quase a totalidade de homens deprimidos eram frágeis (85,4%). O risco relativo de morte foi de 4,26 [IC95% = 2,98 – 6,09] para deprimidos, mas diminuiu expressivamente quando ajustado para a fragilidade (RR= 1,78 [IC95% = 1,21 – 2,62]) e ainda mais para idade, estado civil, tabagismo, atividade física e fragilidade (RR = 1,66 [IC95% = 1,08 – 2,56]). Pode-se observar o grau do impacto da fragilidade sobre a mortalidade nos pacientes deprimidos⁶⁷.

Lohman et al.⁶⁸ avaliaram a trajetória de fragilidade e sintomas depressivos na coorte comunitária do HRS (n = 13.485; adultos com 51 anos ou mais) e seu efeito preditivo na admissão a instituições de longa permanência e quedas graves (nos últimos 2 anos e que levaram o paciente a procurar atendimento médico). O maior número de sintomas depressivos foi associado ao aumento da fragilidade ao longo das avaliações. Quando avaliadas separadamente, fragilidade e depressão apresentavam efeito similar sobre os desfechos adversos. Segundo o modelo utilizado, uma mudança de 1 ponto no perfil de fragilidade produziu um aumento de 33% no risco para admissão em instituição e 52% para queda. Um aumento nos sintomas de depressão produziu uma chance 363% maior para a admissão e 16% para quedas. Os resultados devem ser analisados com cautela, visto que o estudo reportou uma perda de dados de 28,6%⁶⁸. Hajek et al.⁸³ também avaliaram preditores de fragilidade em 1.602 idosos ambulatoriais com 80 anos ou mais durante 1,5 ano. A maior idade, demência e depressão foram

positivamente associados. Contudo, as duas últimas variáveis perderam o efeito quando avaliadas para o sexo masculino⁸³.

Em resumo, os estudos envolvendo idosos principalmente da comunidade, demonstraram uma associação positiva entre a depressão e a maior incidência e prevalência de fragilidade nesta população. Paralelamente, há evidências científicas para o caminho inverso, ou seja, a relação entre ambas as condições parece ser bidirecional. Portanto, seria crucial compreender a dinâmica e o manejo da depressão em idosos, visado prevenir o surgimento da fragilidade. O IF ainda não foi utilizado como um instrumento de avaliação da fragilidade em associação com a depressão. Além disso, o IF é extremamente útil na medida que pode ser extraído de dados coletados do prontuário médico, assim como, de outros instrumentos usados durante o atendimento clínico do paciente idoso.

2 JUSTIFICATIVA

A depressão e fragilidade são eventos comuns que podem ocorrer simultaneamente na população idosa. Os ambulatórios de Geriatria geralmente se dedicam a manter o bem-estar e promover a autonomia dos pacientes idosos, portanto é fundamental adaptar o nosso sistema de saúde ao envelhecimento da população visando a integração dos cuidados em saúde mental e física.

Além disso, a associação destas condições clínicas ainda é pouco explorada na literatura médica, sobretudo com poucos estudos fornecendo dados longitudinais. Evidências mostram que a depressão é um fator de risco para a fragilidade, mas os estudos são principalmente de base populacional e, diferem amplamente na avaliação tanto da depressão quanto da fragilidade. Quatro estudos longitudinais, com boa qualidade metodológica, avaliaram o risco para o desenvolvimento de fragilidade entre idosos deprimidos da comunidade. Apesar da literatura evidenciar os estudos de base populacional, a associação entre depressão e fragilidade foi pouco estudada em amostras clínicas. Uma meta-análise recente identificou apenas cinco estudos com amostras clínicas⁴⁹. Quatro desses cinco estudos foram análises transversais em pacientes psiquiátricos ambulatoriais^{57,84}, pacientes transplantados renais⁸⁵ e pacientes geriátricos hospitalizados⁸⁶. Sendo somente um estudo longitudinal, que avaliou a depressão como preditor da fragilidade em uma amostra clínica (ambulatorial) e foi conduzido no Brasil⁸².

Durante minha capacitação na Holanda, pelo programa da CAPES-PrInt USP por 2 meses (Novembro e Dezembro de 2019), foi possível validar o IF de acordo com o mesmo modelo proposto para este estudo e, estimar tanto a prevalência da fragilidade no *baseline*, assim como, a mudança da fragilidade, após 5 anos de seguimento⁸⁷. É importante destacar que, até onde sabemos, nenhum estudo sobre a associação entre depressão e fragilidade avaliou a fragilidade de acordo com o IF^{49,65}. Portanto, essa pesquisa seria o

primeiro estudo a investigar a associação e a causalidade entre ambas as condições utilizando o IF em uma amostra ambulatorial.

3 HIPÓTESES

O conhecimento sobre a relação entre a depressão e a fragilidade ainda não está claro. Portanto, há ainda uma incerteza se a depressão poderia ser uma causa, comorbidade ou consequência da fragilidade, devido à sobreposição de sintomas de ambas, formando um ciclo vicioso de possíveis relações ou diferentes vias de interações. A associação que ocorre entre depressão e fragilidade pode ser bidirecional, pois esta síndrome geriátrica pode aumentar o risco de depressão, já a depressão pode precipitar o aparecimento da fragilidade (Figura 2)⁶⁶.

Figura 2 – Relação bidirecional entre Depressão e Fragilidade

H1– hipótese alternativa: Acreditamos que a presença de depressão ou a gravidade dos sintomas depressivos (variáveis independentes) estejam associadas ao desenvolvimento de fragilidade (variável dependente) e seriam fatores preditores para a condição (Figura 3).

Figura 3 – Depressão como um fator preditor para fragilidade nos idosos

H_0 – hipótese nula: Atribuímos como qualquer outra associação esporádica.

$P < 0,05$ rejeita H_0 , diferença é estatisticamente significativa.

$P \geq 0,05$ não rejeita H_0 , diferença não é estatisticamente significativa entre as variáveis.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo principal:

O objetivo principal é avaliar se a depressão (variável independente) prediz a fragilidade (variável dependente) em pacientes idosos provenientes de um ambulatório de Geriatria.

Sendo assim, o objetivo principal do presente estudo foi examinar a associação entre depressão e fragilidade (fortalecendo a inferência causal dessa associação), em uma amostra ambulatorial de Geriatria, por meio de diferentes instrumentos de avaliação de ambas as condições.

4.2 Objetivos específicos:

- Comparar as variáveis sociodemográficas e clínicas estratificadas de acordo com o diagnóstico de depressão no *baseline* e após 1 ano de seguimento;
- Determinar a prevalência e a incidência de fragilidade em idosos deprimidos;
- Analisar se a razão de chances (RC) ou *odds ratio* (OR) para fragilidade é maior conforme a classificação da depressão (atual, maior, ou subsindrômica), assim como, de acordo com a gravidade dos sintomas depressivos, ambas ajustadas por covariáveis;
- Comparar o IF com o FRAIL em relação às medidas de risco relativo (RR) e risco atribuível (RA) após 1 ano de seguimento.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo

O presente estudo é derivado de uma coorte prospectiva nomeada Estudo de Coorte sobre Multimorbidade e Saúde Mental na Fragilidade e Envelhecimento – *Multimorbidity and Mental health Cohort Study in Frailty and Aging* (MiMiCS-FRAIL) em andamento na Faculdade de Medicina de Jundiaí⁸⁸. A coorte foi estabelecida para examinar a interação entre multimorbidade, fragilidade e depressão e suas consequências entre pacientes ambulatoriais do grupo GIMMA (*Group of Investigation of Multimorbidity and Mental Health in Aging*)⁸⁹.

Uma vantagem importante do delineamento de coorte é que permite calcular a incidência – número de casos novos de uma condição que surgem ao longo do tempo. Como os níveis da variável preditora são aferidos antes da ocorrência do desfecho, esse delineamento permite também estabelecer a sequência temporal das variáveis, fortalecendo a inferência causal para uma associação⁹⁰.

Neste estudo, foram seguidos os seguintes passos:

- os critérios de seleção foram definidos e uma amostra da população ("a coorte") foi recrutada;
- as variáveis preditoras (depressão e gravidade dos sintomas depressivos) e, os níveis basais da variável de desfecho (fragilidade) foram medidos;
- a coorte foi seguida ao longo do tempo, minimizando perdas no seguimento;
- as variáveis de desfecho (fragilidade) foram medidas durante o seguimento.

5.2 Aspectos éticos

Idosos admitidos em unidades ambulatoriais de Geriatria da Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ) foram avaliados de janeiro de 2018 a dezembro de 2020. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A). O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de ética e pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP (CAAE: 12535218.5.0000.0065) (Apêndice B). Demais procedimentos relacionados com os aspectos éticos da pesquisa estão descritos no item 5.5.

5.3 Critérios de inclusão e exclusão:

5.3.1 Critérios de inclusão

Os pacientes elegíveis para o MiMiCS-FRAIL foram todos os novos encaminhamentos para os ambulatorios de Geriatria de nível secundário de atenção à Saúde (universitário) na cidade de Jundiaí, sudeste do Brasil. Estes ambulatorios estão abertos ao encaminhamento de médicos de clínica geral (atenção primária à saúde) e aos próprios pacientes que procuram atendimento especializado. Os critérios de inclusão usados neste estudo foram:

- a) idosos com idade igual ou superior a sessenta anos;
- b) que apresentem acompanhamento clínico regular e periódico no serviço incluindo pelo menos uma consulta a cada 12 meses;
- c) que concordem com a assinatura do TCLE.

5.3.2 Critérios de exclusão

- a) diagnóstico clínico de demência;
- b) recusa em participar;

- c) transtorno do humor bipolar;
- d) transtorno psicótico;
- e) *delirium* ou hospitalização no último mês;
- f) eletroconvulsoterapia (ECT) previamente;
- g) dependente de cadeira de rodas;
- h) comprometimento sensorial grave;
- i) paresia grave de membros devido a acidente vascular encefálico (AVE);
- j) condição clínica instável (ex. insuficiência cardíaca descompensada, infecção atual);
- k) doença terminal.

5.4 Protocolo e instrumentos de avaliação:

- a) Questionário demográfico (Apêndice C):
 - Variáveis numéricas (discretas): idade; escolaridade;
 - Variável categórica (dicotômica): sexo masculino e feminino.
- b) Questionário e entrevista para avaliação clínica e psiquiátrica (Apêndice D):
 - Variável numérica (contínua): IMC (índice de massa corpórea);
 - Variável categórica (nominal): Depressão (atual, subsindrômica e depressão maior);
 - Variáveis categóricas (dicotômicas): doenças clínicas (sim / não): câncer, diabetes, dislipidemia, obesidade, hipotireoidismo, artrose, artrite reumatóide, dor crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipertensão, AVE, fibrilação atrial, doença coronária, infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), valvulopatia, insuficiência renal crônica, cirrose, hiperplasia prostática

benigna, vertigem, deficiência visual ou auditiva, distúrbios da marcha ou do movimento, distúrbios do sono, disfunção sexual; multimorbidade (≥ 2 doenças); polifarmácia (uso de ≥ 5 medicamentos).

c) Escalas/ Instrumentos (Quadro 2/ Apêndice E):

- Variável categórica (dicotômica): FRAIL (≥ 3 = sim, <3 = não);
- Variável numérica (discreta): GDS-15, PHQ-9; 10-CS;
- Variável numérica (contínua): IF-36.

Quadro 2 – Escalas/ instrumentos usados para mensurar as principais variáveis de interesse

Depressão (variável independente)	Escala de Depressão Geriátrica - 15 itens – GDS-15 <i>Patient Health Questionnaire</i> - 9 itens – PHQ-9 Critérios diagnósticos para o TDM – DSM-5
Fragilidade (variável dependente)	FRAIL Índice de Fragilidade (IF) - 36 itens – IF-36
Cognição (covariável)	<i>10-point cognitive screening</i> (10-CS)

A depressão foi avaliada através de:

a) Escala de Depressão Geriátrica de 15 itens (GDS–15)

Este instrumento é o mais usado para avaliação de depressão em idosos, originalmente desenvolvido com 30 itens¹³. Com o passar do tempo, foi alterado para versões mais curtas, incluindo sua versão com 15 itens⁹¹. As opções de resposta são: “sim” e “não”. O rastreio para depressão foi realizado com um ponto de corte ≥ 6 para classificar como depressão geriátrica.

b) *Patient Health Questionnaire* de 9 itens (PHQ–9)

Constitui-se de nove perguntas que avaliam a presença de cada um dos sintomas para o diagnóstico do episódio de depressão maior, presentes no DSM-5. A frequência de cada sintoma nas últimas duas semanas é avaliada em uma escala de Likert de 0 a 3, correspondendo às seguintes respostas: “nenhuma vez”, “vários dias”, “mais da metade dos dias” e “quase

todos os dias”. O questionário inclui uma pergunta que avalia a interferência nas atividades diárias, sendo classificado: 1 a 4 pontos = depressão mínima, 5 a 9 = depressão leve, 10 a 14 = depressão moderada e 15 a 19 = depressão moderadamente grave e 20-27 = depressão grave⁹². Santos et al.⁹³ validaram o PHQ-9 para a população adulta no Brasil. O ponto de corte ≥ 10 é usado para definir a depressão como clinicamente significativa⁹⁴.

c) Critérios diagnósticos para o TDM segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (DSM–5)

Exige-se que durante um período de duas semanas, cinco ou mais de determinados sintomas devam estar presentes todos os dias. É necessário pelo menos um dos sintomas maiores (humor deprimido na maior parte do dia e/ou anedonia ou diminuição acentuada do interesse ou do prazer em quase todas as atividades), e quatro ou mais: perda ou ganho significativo de peso não intencional ou diminuição ou aumento do apetite; insônia ou hipersonia; agitação ou retardo psicomotor; fadiga ou perda de energia; sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada; capacidade diminuída de pensar ou de se concentrar; e pensamentos recorrentes de morte ou ideação suicida. Os sintomas devem causar sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo, e não pode ser atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica⁵. A avaliação do transtorno depressivo seguiu o fluxo do *Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders – Clinical Version* (SCID-5-CV)⁹⁵.

A fragilidade foi avaliada através de:

a) Escala FRAIL

Essa escala de rastreio para fragilidade contempla cinco perguntas: “Você se sente cansado?”; “Tem dificuldade para subir um lance de escadas?”; “Tem dificuldade para andar um quarteirão?”; “Você tem mais de 5 doenças?”; “Você perdeu mais que 5% do seu peso nos últimos 6 meses?”. Opções de resposta: “sim” ou “não”. Cada resposta afirmativa resulta em 1

ponto, resultando numa pontuação total entre 0 e 5; uma pontuação ≥ 3 pontos representa fragilidade⁴⁶. A principal vantagem desse instrumento seria: a coleta de dados é rápida, e não requer treinamento ou equipamento especializado, podendo ser realizada sem a revisão de prontuários médicos ou manobras físicas^{82,96}. Além disso, a precisão do prognóstico é comparável a de instrumentos mais complexos⁹⁷. Nesta pesquisa, este instrumento foi usado como rastreio da fragilidade, para fins de estimativa da sua prevalência e modelo de comparação com o IF.

b) Índice de fragilidade (IF) - 36 itens (IF-36)

Pode-se utilizar entre 30 a 70 variáveis para o cálculo. Estas variáveis podem ser sintomas, sinais, exames laboratoriais, condições de atividades da vida diária. Neste estudo foi considerado o número total de 36 itens. IF é calculado através da razão do número de déficits (x) pelo total de itens considerados ($IF = x / 36$), com valores entre 0 e 1. Os seguintes 36 déficits de saúde foram considerados: anemia, artrite, declínio cognitivo, deficiência visual, diabetes, dispneia, doença renal crônica, distúrbios do sono, doenças vasculares periféricas, distúrbios do trato urinário, hipotireoidismo, doença respiratória, doença cerebrovascular, doença coronariana, fibrilação atrial, fratura, hipertensão, síncope, ICC, incontinência urinária, incapacidade para atividades de vida diária e atividades instrumentais de vida diária, dependência de cuidados, osteoporose, quedas, parkinsonismo e distúrbios relacionados, perda de apetite ou anorexia, polifarmácia, problemas nos pés, problemas de mobilidade, obesidade, perda auditiva, valvopatia, tontura, vulnerabilidade social, úlceras de pressão, úlcera péptica. A literatura demonstra que o valor total do IF é mais importante do que as variáveis utilizadas isoladamente⁴¹. Além disso, o IF tem uma capacidade preditiva de eventos adversos mais alta do que outras medidas de fragilidade em ambientes hospitalares e comunitários⁴². Os participantes com $IF-36 \geq 0,25$ foram classificados como frágeis⁹⁸.

A cognição foi avaliada pelo:

a) *10-point cognitive screening* (10-CS): o teste é composto por orientação

temporal de três itens (data, mês, ano), fluência de categoria (teste de nomeação de animais) e *recall* de três palavras. O teste de nomeação animal é usado como uma tarefa intermediária entre aprendizagem e *recall*. Uma pontuação escalonada do teste de nomeação de animais (0-4 pontos) é adicionada aos itens de orientação temporal (0-3 pontos) e aos itens de *recall* (0-3 pontos) para compor a pontuação total. A classificação indica: ≥ 8 pontos: normal, entre 6 a 7: possível comprometimento e entre 0 a 5: provável comprometimento⁹⁹. O comprometimento cognitivo pode ser um fator confundidor, visto que declínio cognitivo é um dos fatores de risco para a fragilidade e depressão¹⁰⁰.

Covariáveis:

As covariáveis foram escolhidas com base em sua associação com depressão e fragilidade^{48,49,73,74,82,83,101,102,103,104}. Idade, sexo e escolaridade foram incluídos como características sociodemográficas. IMC [conforme indicado pelo peso (em kg) do paciente dividido por seu comprimento (em metros ao quadrado)], desempenho cognitivo (teste 10-CS), multimorbidade (≥ 2 doenças crônicas) e polifarmácia (≥ 5 medicamentos em uso) foram incluídos como fatores clínicos.

5.5 Procedimentos

Inicialmente, o projeto de pesquisa foi encaminhado ao CEP da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e ao CEP da Faculdade de Medicina de Jundiaí. Os procedimentos somente tiveram início quando 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. Após esclarecimento das dúvidas, foi solicitada a assinatura do TCLE. As informações foram mantidas de forma

confidencial e as identidades dos sujeitos foram protegidas nas publicações que decorreram do presente estudo. Foi garantido o acesso às informações individuais e aos sujeitos foram assegurados a possibilidade de interromper sua 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).

Todos os pacientes que consentiram em participar receberam uma avaliação inicial de acordo com um protocolo abrangente de avaliação geriátrica, com entrevistas de diagnóstico estruturadas, exame físico completo e questionários validados de auto-relato. Posteriormente, os pacientes foram acompanhados anualmente em relação às variáveis passíveis de alteração, bem como os resultados primários do estudo, internações hospitalares e óbito. Para o presente estudo, selecionamos todos os pacientes que concluíram sua avaliação em dezembro de 2020.

5.6 Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas no software *Statistical Package of the Social Sciences* (SPSS), versão 25. A distribuição das variáveis quanto à normalidade foi feita utilizando-se o teste de *Kolmogorov-Smirnov* e *Shapiro-Wilk*. Todas as variáveis contínuas tiveram distribuição normal. De acordo com a classificação dos transtornos depressivos no *baseline* e no seguimento do estudo, as diferenças entre os grupos foram testadas por *Mann-Whitney* (U), ou análise de variância (ANOVA) dependendo da distribuição de dados, (para as variáveis contínuas) ou teste Qui-quadrado (χ^2) (para as variáveis categóricas). As diferenças de médias entre os grupos foram avaliadas através do teste t de *Student*. Foram descritos os valores absolutos e relativos em relação à prevalência e incidência da depressão e fragilidade de acordo com a estratificação dos grupos no *baseline* e após 1 ano de seguimento.

As análises de associação entre as variáveis independente (depressão) e dependente (fragilidade) foram realizadas utilizando-se a regressão logística e a regressão linear (ajustadas ou não para as covariáveis). Foram analisados os valores de *Akaike Information Criterion* (AIC) e dos testes de *Hosmer-Lemeshow* and R^2 (Cox-Snell). A regressão logística binária foi usada para estimar a razão de chances (RC) ou *odds ratio* (OR) para fragilidade (variável dependente) em idosos com depressão *versus* não deprimidos (variável independente) no *baseline* e no seguimento do estudo. A presença (sim / não) de fragilidade foi definida como ≥ 3 pontos no FRAIL ou $\geq 0,25$ no IF-36⁹⁸.

Modelos de regressão linear foram realizados para investigar a associação entre depressão (variável independente) e diferentes modelos de fragilidade (variável dependente). Os problemas de multicolinearidade foram verificados usando o *variance inflation factor* (VIF). A fragilidade foi baseada no número de critérios positivos do FRAIL (intervalo de 0 – 5) ou dimensional IF-36 (intervalo de 0 – 1). Modelos separados foram executados para as diferentes definições de depressão (transtorno depressivo de acordo com os critérios do DSM-5, rastreio ou gravidade dos sintomas depressivos que foram avaliados com o GDS-15 e o PHQ-9)¹⁰⁵ e fragilidade (com o FRAIL e o IF-36)^{82,98}. Ambos, os modelos de regressão multivariada logística e linear foram ajustados para todas as covariáveis descritas acima. O risco relativo (RR) ou razão de riscos e o risco atribuível (RA) ou diferença de riscos também foram estimados. A significância dos achados foi interpretada frente a um erro alfa $< 5\%$.

6 RESULTADOS

6.1 Análise transversal dos dados (*baseline*)

A coorte ambulatorial foi composta por 315 participantes na análise transversal (*baseline*), sendo que 106 dos 421 pacientes foram excluídos conforme mostra a Figura 4. A síndrome demencial foi diagnosticada em 65 (15,4%) pacientes da amostra inicial.

Figura 4 – Amostra do estudo na análise transversal (*baseline*)

A média de idade foi $72,1 \pm 8,4$ anos, com predomínio do sexo feminino (68,3%), baixo nível de escolaridade (média de 5 ± 4 anos) e presença de multimorbidade (59%) e polifarmácia (51,1%) em mais da metade da amostra. O IMC médio foi $28,4 \pm 5,8$ e o 10-CS médio foi $7,2 \pm 2,4$ (Tabela 3).

Inicialmente foram rastreados todos os 315 participantes com o GDS-15 e PHQ-9. O GDS-15 médio foi $9,3 \pm 3$ e o PHQ-9 médio foi $6,2 \pm 6,3$. Posteriormente, 63 (20%) foram diagnosticados pelo DSM-5 como depressão maior e 86 (27,3%) como depressão subsindrômica, sendo assim, 149 (47,3% dos casos) considerados como depressão atual. Segundo os critérios do

FRAIL, 105 (33,3%) foram classificados como frágeis. Além disso, o IF-36 médio foi $0,14 \pm 0,09$ (Tabela 3).

Tabela 3 – Características sócio-demográficas e clínicas da amostra total (n=315)

Características		Total (n=315)
Sócio-demográficas:		
• Idade (anos)	Média (DP)	72,1 (8,4)
• Sexo feminino (Sim)	n (%)	215 (68,3%)
• Escolaridade (anos)	Média (DP)	5,0 (4,0)
Clínicas:		
• IMC (kg/m ²)	Média (DP)	28,4 (5,8)
<i>Cognição:</i>		
• Rastreio cognitivo (10-CS)	Média (DP)	7,2 (2,4)
<i>Doenças crônicas e uso de medicamentos:</i>		
• Multimorbidade (≥ 2 doenças)	n (%)	186 (59%)
• Polifarmácia (≥ 5 medicamentos)	n (%)	161 (51,1%)
<i>Depressão:</i>		
• Rastreio da depressão geriátrica (GDS-15)	Média (DP)	9,3 (2,0)
• Gravidade dos sintomas depressivos (PHQ-9)	Média (DP)	6,2 (6,3)
• Transtorno Depressivo (DSM-5):		
○ Depressão maior	n (%)	63 (20,0%)
○ Depressão subsindrômica	n (%)	86 (27,3%)
Depressão atual	n (%)	149 (47,3%)
<i>Fragilidade:</i>		
• Rastreio da fragilidade (FRAIL)	n (%)	105 (33,3%)
• Índice de fragilidade (IF-36)	Média (DP)	0,14 (0,09)

Nota: DP=desvio-padrão; IMC=índice de massa corpórea; 10-CS=10-point cognitive screening; GDS-15=Escala de depressão geriátrica de 15 itens; PHQ-9=Patient Health Questionnaire de 9 itens; DSM-5=Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, quinta edição; FRAIL=Escala de rastreio da fragilidade; IF-36= Índice de Fragilidade de 36 itens.

A análise comparativa entre os participantes com diagnóstico de depressão e sem depressão é mostrada na Tabela 4. Pode-se notar que os grupos apresentaram diferença estatisticamente significativa em idade, sexo,

escolaridade, cognição, multimorbidade, rastreio ou gravidade dos sintomas depressivos e fragilidade.

O grupo com depressão apresentou média de idade um pouco maior e maior proporção de sexo feminino em sua amostra, comparado ao grupo sem depressão. Já em relação à escolaridade, o grupo com depressão mostrou menor nível de escolaridade e pior desempenho no rastreio cognitivo se comparado ao outro grupo. A multimorbidade esteve presente com maior frequência no grupo com depressão ($p = 0,011$) (Tabela 4). A média das pontuações tanto no GDS-15, quanto no PHQ-9, foi significativamente diferente entre os dois grupos ($p < 0,001$). A prevalência de fragilidade no grupo com depressão, segundo a escala FRAIL, foi maior que a observada no grupo sem depressão, sendo as prevalências significativamente diferentes entre os grupos ($p < 0,001$). Além disso, o IF-36 mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,001$) (Tabela 4).

Tabela 4 – Características dos participantes estratificados conforme presença de depressão

Características		Sem Depressão (n=166)	Com Depressão (n=149)	p
Sócio-demográficas:				
• Idade (anos)	Média (DP)	71,1 (8,5)	73,2 (8,1)	0,025
• Sexo feminino (Sim)	n (%)	104 (62,7%)	111 (74,5%)	0,024
• Escolaridade (anos)	Média (DP)	5,4 (4,1)	4,5 (3,7)	0,048
Clínicas:				
• IMC (kg/m ²)	Média (DP)	28 (5,5)	28,7 (6,0)	0,267
Cognição:				
• Rastreio cognitivo (10-CS)	Média (DP)	7,7 (2,1)	6,7 (2,6)	<0,001
Doenças crônicas e uso de medicamentos:				
• Multimorbidade	n (%)	87 (52,4%)	99 (66,4%)	0,011
• Polifarmácia	n (%)	77 (46,4%)	84 (56,4%)	0,077
Depressão:				
• Rastreio da depressão geriátrica (GDS-15)	Média (DP)	8,7 (1,5)	10,3 (2,0)	<0,001
• Gravidade dos sintomas depressivos (PHQ-9)	Média (DP)	1,3 (1,4)	11,5 (5,2)	<0,001
Fragilidade:				
• Rastreio da fragilidade (FRAIL)	n (%)	24 (14,5%)	81 (54,4%)	<0,001
• Índice de fragilidade (IF-36)	Média (DP)	0,12 (0,07)	0,16 (0,09)	<0,001

Nota: DP=desvio-padrão; IMC=índice de massa corpórea; 10-CS=10-point cognitive screening; GDS-15=Escala de depressão geriátrica de 15 itens; PHQ-9=Patient Health Questionnaire de 9 itens; DSM-5=Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, quinta edição; FRAIL=Escala de rastreio da fragilidade; IF-36= Índice de Fragilidade de 36 itens; valor de *p* foi calculado por teste t de Student ou *Mann-Whitney* (U), dependendo da distribuição de dados e qui-quadrado (χ^2) de Pearson para as variáveis categóricas.

De acordo com o FI-36, a proporção de frágeis foi de 12/166 (7,2%), e de 27/149 (18,1%) entre os participantes não deprimidos *versus* deprimidos, respectivamente ($\chi^2 = 8,6$; gl = 1; $p < 0,001$). A associação entre a depressão e a fragilidade foi testada através de modelo de regressão logística binária, tendo como variável dependente o IF-36 (Tabelas 5 e 6).

Primeiro, testou-se a variável independente depressão atual e, observou-se uma razão de chances ou odds ratio (OR) de 3,33 (não ajustado) e 2,77 (ajustado), respectivamente, para a fragilidade (Tabela 5). No modelo

ajustado para as covariáveis, o aumento de uma unidade em idade e o aumento de cinco a sete unidades nos medicamentos em uso ou no número de doenças crônicas foi significativamente associado ao desfecho fragilidade (Tabela 5).

Tabela 5 – Associação entre depressão atual e fragilidade (IF-36) por análise transversal de regressão logística

	B	χ^2 de Wald	OR (IC95%)	p
<i>Modelo 1 (não ajustado)</i>				
Depressão atual	1,20	13,218	3,33 (1,74 – 6,36)	<0,001
<i>Modelo 2 (ajustado)</i>				
Depressão atual	1,02	6,715	2,77 (1,28 – 5,97)	0,010
• Idade	0,08	9,275	1,08 (1,03 – 1,14)	0,002
• Sexo	0,12	0,081	1,13 (0,49 – 2,56)	0,777
• Escolaridade	-0,09	2,964	0,91 (0,81 – 1,01)	0,085
• IMC	-0,02	0,281	0,98 (0,91 – 1,05)	0,596
• Cognição	-0,11	2,399	0,90 (0,77 – 1,03)	0,121
• Multimorbidade	2,01	8,846	7,49 (1,99 – 28,2)	0,003
• Polifarmácia	1,67	11,813	5,31 (2,05 – 13,7)	0,001

Nota: B=coeficiente de regressão; χ^2 =qui-quadrado; OR=odds ratio; IC95%=intervalo de confiança 95%; IMC=índice de massa corpórea. Modelos de regressão logística binária com variável dependente “fragilidade” (medida pelo IF-36).

Segundo, testou-se as variáveis independentes: depressão subsindrômica e depressão maior (Tabela 6). Tanto no modelo não ajustado, como no modelo ajustado para covariáveis, não foi observado efeito significativo da depressão subsindrômica na fragilidade. Já para a variável independente depressão maior, OR foi de 2,87 (não ajustado) e 3,17 (ajustado), respectivamente, para apresentação de fragilidade (Tabela 6). As covariáveis idade, uso de medicações e número de comorbidades foram associadas com a fragilidade e, houve uma discreta associação com a cognição (Tabela 6).

Tabela 6 – Associação entre transtornos depressivos e fragilidade (IF-36) por análise transversal de regressão logística

	B	χ^2 de Wald	OR (IC95%)	p
<i>Modelo 1 (não ajustado)</i>				
Depressão subsindrômica	0,42	1,663	1,52 (0,80 – 2,86)	0,197
Depressão maior	1,05	10,056	2,87 (1,49 – 5,49)	<0,001
<i>Modelo 2 (ajustado)</i>				
Depressão subsindrômica	0,11	0,080	1,12 (0,52 – 2,40)	0,777
Depressão maior	1,15	7,489	3,17 (1,39 – 7,23)	0,006
• Idade	0,07	8,631	1,07 (1,02 – 1,12)	0,003
• Sexo	0,24	0,347	1,27 (0,58 – 2,80)	0,556
• Escolaridade	-0,09	2,744	0,91 (0,82 – 1,02)	0,085
• IMC	-0,02	0,238	0,98 (0,91 – 1,05)	0,626
• Cognição	-0,15	4,133	0,87 (0,75 – 0,99)	0,042
• Multimorbidade	1,99	8,863	7,31 (1,97 – 27,1)	0,003
• Polifarmácia	1,73	12,741	5,64 (2,18 – 14,6)	<0,001

Nota: B=coeficiente de regressão; χ^2 =qui-quadrado; OR=odds ratio; IC95%=intervalo de confiança 95%; IMC=índice de massa corpórea. Modelos de regressão logística binária com variável dependente “fragilidade” (medida pelo IF-36).

Terceiro, testou-se as variáveis independentes: rastreio e gravidade dos sintomas depressivos (Tabela 7). Ambas as medidas de sintomas depressivos (medidos pelo PHQ-9 e GDS-15) foram associadas a uma razão de chances para fragilidade (Tabela 7). As covariáveis idade, multimorbidade e polifarmácia também foram associadas com a fragilidade e houve uma discreta associação com a cognição (Tabela 7).

Tabela 7 – Associação entre sintomas depressivos e fragilidade (IF-36) por análise transversal de regressão logística

	B	χ^2 de Wald	OR (IC95%)	p
<i>Modelo 1 (não ajustado)</i>				
Rastreio dos sintomas depressivos (GDS-15)	0,24	9,161	1,27 (1,09 – 1,49)	0,002
Gravidade dos sintomas depressivos (PHQ-9)	0,10	18,314	1,11 (1,06 – 1,17)	<0,001
<i>Modelo 2 (ajustado)</i>				
Rastreio dos sintomas depressivos (GDS-15)	0,17	3,581	1,19 (0,99 – 1,42)	0,048
Gravidade dos sintomas depressivos (PHQ-9)	0,10	11,088	1,11 (1,04 – 1,18)	0,001
• Idade	0,07	6,847	1,07 (1,02 – 1,14)	0,009
• Sexo	-0,31	0,439	0,73 (0,29 – 1,84)	0,507
• Escolaridade	-0,09	2,167	0,91 (0,80 – 1,03)	0,141
• IMC	-0,07	2,440	0,93 (0,85 – 1,02)	0,118
• Cognição	-0,17	4,464	0,84 (0,71 – 0,98)	0,035
• Multimorbidade	1,47	3,917	4,34 (1,01 – 18,54)	0,048
• Polifarmácia	2,01	10,246	7,48 (2,18 – 22,67)	0,001

Nota: B=coeficiente de regressão; χ^2 =qui-quadrado; OR=*odds ratio*; IC95%=intervalo de confiança 95%; GDS-15=Escala de depressão geriátrica de 15 itens; PHQ-9=*Patient Health Questionnaire* de 9 itens; IMC=índice de massa corpórea. Modelos de regressão logística binária com variável dependente “fragilidade” (medida pelo IF-36).

Por fim, com o objetivo de diminuir o viés de confusão, foi realizada a verificação das variáveis que poderiam confundir a associação entre as principais variáveis de interesse através das análises de regressão linear (Tabelas 8 e 9).

Tabela 8 – Associação entre depressão e fragilidade (FRAIL) por análise transversal de regressão linear

	B (SE)	beta	p	VIF
<i>Modelo 1 (não ajustado)</i>				
Depressão subsindrômica	1,49 (0,18)	0,42	<0,001	1,000
Depressão maior	2,12 (0,20)	0,53	<0,001	1,000
Rastreio dos sintomas depressivos (GDS-15)	0,27 (0,04)	0,35	<0,001	1,000
Gravidade dos sintomas depressivos (PHQ-9)	0,15 (0,01)	0,57	<0,001	1,000
<i>Modelo 2 (ajustado)</i>				
Depressão subsindrômica	1,24 (0,17)	0,35	<0,001	1,180
Depressão maior	1,92 (0,19)	0,48	<0,001	1,186
Rastreio dos sintomas depressivos (GDS-15)	0,23 (0,04)	0,29	<0,001	1,039
Gravidade dos sintomas depressivos (PHQ-9)	0,13 (0,01)	0,50	<0,001	1,065

Nota: B=coeficiente de regressão não padronizado; IC95%=intervalo de confiança 95%; beta=coeficiente de regressão padronizado; VIF=*variance inflation factor*; GDS-15=Escala de depressão geriátrica de 15 itens; PHQ-9=*Patient Health Questionnaire* de 9 itens. Modelos de regressão linear com variável dependente “fragilidade” (FRAIL)

As variáveis depressão atual e depressão maior continuaram associadas de forma significativa tanto no modelo de regressão linear simples como na múltipla ($p < 0,05$). Além disso, observou-se que o rastreio e a gravidade dos sintomas depressivos (medidos pelo GDS-15 e PHQ-9) foram significativamente associados à fragilidade, com coeficientes de regressão estatisticamente significativos ($p < 0,001$) (Tabela 8 e 9). Os valores de multicolinearidade foram considerados aceitáveis após ajuste das análises (Tabela 8 e 9).

Tabela 9 – Associação entre depressão e fragilidade (IF-36) por análise transversal de regressão linear

	B (SE)	beta	p	VIF
<i>Modelo 1 (não ajustado)</i>				
Depressão subsindrômica	4,17 (1,08)	0,22	<0,001	1,000
Depressão maior	6,43 (1,21)	0,30	<0,001	1,000
Rastreio dos sintomas depressivos (GDS-15)	1,04 (0,23)	0,25	<0,001	1,000
Gravidade dos sintomas depressivos (PHQ-9)	0,47 (0,07)	0,35	<0,001	1,000
<i>Modelo 2 (ajustado)</i>				
Depressão subsindrômica	1,81 (0,86)	0,09	0,037	1,180
Depressão maior	2,14 (0,96)	0,19	<0,001	1,186
Rastreio dos sintomas depressivos (GDS-15)	0,67 (0,18)	0,16	<0,001	1,039
Gravidade dos sintomas depressivos (PHQ-9)	0,30 (0,06)	0,22	<0,001	1,065

Nota: B=coeficiente de regressão não padronizado; IC95%=intervalo de confiança 95%; beta=coeficiente de regressão padronizado; VIF=*variance inflation factor*; PHQ-9=*Patient Health Questionnaire* de 9 itens. Modelos de regressão linear com variável dependente “fragilidade” (IF-36)

6.2 Análise dos dados após 1 ano de seguimento

Dos 315 pacientes dispostos a participar no início do estudo, 134 preencheram os critérios de exclusão ou perderam o seguimento, ou seja, 59 participantes retiraram o consentimento (devido ao medo da COVID-19), 49 estavam muito doentes para participar ou preencheram critérios de exclusão do estudo (32 tiveram hospitalizações nos últimos 30 dias; 10 casos de demência, 3 com comprometimento motor grave devido ao AVE; 2 com doença terminal; 1 com grave déficit sensorial; 1 dependente de cadeira de rodas) e 26 foram a óbito. A Tabela 10 apresenta as características da amostra estratificada pela presença de depressão.

Tabela 10 - Características sócio-demográficas e clínicas da amostra prospectiva (n=181)

Características		Sem depressão (n=92)	Depressão Subsindrômica (n=43)	Depressão Maior (n=46)	p
Sócio-demográficas:					
• Idade (anos)	média (DP)	71,5 (9,1)	7,7 (7,9)	74,2 (9,3)	0,028
• Sexo feminino (sim)	n (%)	47 (51,1)	26 (60,5)	27 (58,7)	0,512
• Escolaridade (anos)	média (DP)	5,6 (4,5)	4,6 (4,5)	5,5 (4,8)	0,498
Clínicas:					
• IMC (kg/m ²)	média (DP)	27,7 (4,5)	26,7 (4,3)	27,8 (5,7)	0,422
Cognição:					
• Rastreio cognitivo (10-CS)	média (DP)	7,3 (2,5)	6,7 (2,2)	6,1 (2,6)	0,021
Doenças crônicas e uso de medicamentos:					
• Multimorbidade	n (%)	19 (20,7)	9 (20,9)	16 (34,8)	0,159
• Polifarmácia	n (%)	53 (57,6)	31 (72,1)	34 (73,9)	0,092
Depressão:					
• Rastreio da depressão geriátrica (GDS-15)	média (DP)	2,6 (2,1)	5,6 (2,6)	7,3 (3,3)	<0,001
• Gravidade dos sintomas depressivos (PHQ-9)	média (DP)	1,4 (1,4)	6,9 (1,4)	15,1 (4,1)	<0,001
Fragilidade:					
• Rastreio da fragilidade (FRAIL)	n (%)	14 (15,2)	20 (46,5)	34 (73,9)	<0,001
• Índice de Fragilidade (IF-36)	média (DP)	0,12 (0,07)	0,17 (0,06)	0,21 (0,09)	<0,001

Nota: DP=desvio-padrão; IMC=índice de massa corpórea; 10-CS=10-point cognitive screening; GDS-15=Escala de depressão geriátrica de 15 itens; PHQ-9=Patient Health Questionnaire de 9 itens; FRAIL=Escala de rastreio da fragilidade; IF-36= Índice de Fragilidade de 36 itens; valor de *p* calculado por teste t de Student ou ANOVA, dependendo da distribuição de dados, e qui-quadrado (χ^2) de Pearson para as variáveis categóricas.

Dos 181 participantes que tiveram o seguimento após 1 ano, aqueles que eram frágeis no início do estudo e com falta de dados, de acordo com o IF-36, foram excluídos das análises (Figura 5). A ocorrência de fragilidade (medida pelo IF-36) foi significativamente maior entre os pacientes com transtorno depressivo de acordo com os critérios do DSM-5. A Figura 6 mostra a proporção de frágeis segundo o IF-36 e, robustos (ou não frágeis) dentro do grupo dos deprimidos em comparação com o de não deprimidos.

Figura 5 - Amostra do estudo na análise longitudinal (IF-36)

Figura 6 - Desfechos do estudo na análise longitudinal (IF-36)

Dos 181 participantes durante o seguimento, 138 eram robustos no *baseline* em relação ao IF-36. A taxa de incidência de fragilidade no grupo de deprimidos versus de não deprimidos foi de (11/58) 19% versus (5/80) 6,3%, respectivamente ($\chi^2 = 5,30$; gl = 1; $p = 0,021$). Além disso, o RA foi de 12,7% e o RR foi de 3,03 [IC 95%: 1,11 - 8,26].

Primeiro, testou-se a variável independente: depressão atual, observando-se uma razão de chances ou OR de 3,51 (não ajustado) e 3,76

(ajustado), respectivamente, para apresentação de fragilidade (Tabela 11). No modelo ajustado para covariáveis, o aumento de uma unidade em idade foi significativamente associado ao desfecho fragilidade (Tabela 11).

Tabela 11 – Associação entre depressão atual e fragilidade (IF-36) por análise longitudinal de regressão logística

	B	χ^2 de Wald	OR (IC95%)	p
<i>Modelo 1 (não ajustado)</i>				
Depressão atual	1,25	4,845	3,51 (1,15 – 10,74)	0,028
<i>Modelo 2 (ajustado)</i>				
Depressão atual	1,32	4,388	3,76 (1,09 – 12,97)	0,036
• Idade	0,09	4,908	1,09 (1,01 – 1,18)	0,027
• Sexo	0,09	0,021	1,10 (0,31 – 3,93)	0,885
• Escolaridade	-0,11	1,137	0,89 (0,74 – 1,08)	0,248
• IMC	0,09	2,188	1,10 (0,97 – 1,24)	0,139
• Cognição	-0,12	1,039	0,88 (0,70 – 1,12)	0,308
• Multimorbidade	1,30	2,834	3,66 (0,80 – 16,63)	0,092
• Polifarmácia	0,19	0,093	1,21 (0,34 – 4,30)	0,761

Nota: B=coeficiente de regressão; χ^2 =qui-quadrado; OR=odds ratio; IC95%=intervalo de confiança 95%; IMC=índice de massa corpórea. Modelo de regressão logística binária com variável dependente “fragilidade” (medida pelo IF-36).

Idosos deprimidos, classificados de acordo com o DSM-5, mostraram uma razão de chances de 3 a 4 vezes para fragilidade. Entretanto, os OR para fragilidade (medida pelo IF-36) não permaneceram estatisticamente significativos ($p < 0,05$) quando ajustados para as covariáveis (Tabela 12). Ambas as medidas de sintomas depressivos (medidos pelo PHQ-9 e GDS-15) e a idade foram associadas a uma razão de chances para fragilidade (Tabela 13). O Gráfico 1 resume os principais achados de OR para a fragilidade incidente (IF-36).

Tabela 12 – Associação entre transtornos depressivos e fragilidade (IF-36) por análise longitudinal de regressão logística

	B	χ^2 de Wald	OR (IC95%)	p
<i>Modelo 1 (não ajustado)</i>				
Depressão subsindrômica	1,32	4,458	3,75 (1,10 – 12,79)	0,035
Depressão maior	1,15	2,563	3,16 (0,77 – 12,91)	0,109
<i>Modelo 2 (ajustado)</i>				
Depressão subsindrômica	1,30	3,541	3,68 (0,95 – 14,30)	0,060
Depressão maior	1,36	2,857	3,90 (0,80 – 18,93)	0,091
• Idade	0,09	4,917	1,09 (1,01 – 1,19)	0,027
• Sexo	0,09	0,002	1,09 (0,30 – 3,93)	0,889
• Escolaridade	-0,11	1,328	0,90 (0,74 – 1,08)	0,249
• IMC	0,09	2,150	1,09 (0,97 – 1,24)	0,143
• Cognição	-0,12	1,043	0,88 (0,70 – 1,12)	0,307
• Multimorbidade	1,30	2,819	3,66 (0,80 – 16,62)	0,093
• Polifarmácia	0,20	0,098	1,22 (0,34 – 4,40)	0,754

Nota: B=coeficiente de regressão; χ^2 =qui-quadrado; OR=odds ratio; IC95%=intervalo de confiança 95%; IMC=índice de massa corpórea. Modelos de regressão logística binária com variável dependente “fragilidade” (medida pelo IF-36).

Tabela 13 – Associação entre sintomas depressivos e fragilidade (IF-36) por análise longitudinal de regressão logística

	B	χ^2 de Wald	OR (IC95%)	p
<i>Modelo 1 (não ajustado)</i>				
Rastreio dos sintomas depressivos (GDS-15)	0,22	7,368	1,25 (1,06 – 1,47)	0,007
Gravidade dos sintomas depressivos (PHQ-9)	0,13	9,630	1,14 (1,05 – 1,24)	0,002
<i>Modelo 2 (ajustado)</i>				
Rastreio dos sintomas depressivos (GDS-15)	0,22	4,665	1,25 (1,02 – 1,53)	0,031
Gravidade dos sintomas depressivos (PHQ-9)	0,11	5,167	1,12 (1,02 – 1,24)	0,023
• Idade	0,94	4,662	1,10 (1,01 – 1,19)	0,031
• Sexo	-0,03	0,002	0,97 (0,25 – 3,76)	0,967
• Escolaridade	-0,13	1,638	0,88 (0,72 – 1,07)	0,201
• IMC	0,09	1,845	1,09 (0,96 – 1,24)	0,174
• Cognição	-0,15	1,282	0,86 (0,67 – 1,11)	0,258
• Multimorbidade	0,86	1,249	2,37 (0,52 – 10,75)	0,264
• Polifarmácia	0,40	0,342	1,49 (0,39 – 5,74)	0,559

Nota: B=coeficiente de regressão; χ^2 =qui-quadrado; OR=odds ratio; IC95%=intervalo de confiança 95%; IMC=índice de massa corpórea. Modelos de regressão logística binária com variável dependente “fragilidade” (medida pelo IF-36).

Gráfico 1 - Odds ratios (OR) para a fragilidade incidente (IF-36)

O instrumento FRAIL foi utilizado como medida de comparação com o modelo multidimensional de fragilidade (IF-36). Ao se examinar os resultados

comparando os dois instrumentos para fragilidade, foi possível inferir se os resultados seriam consistentes. Dos 181 participantes durante o seguimento, 113 eram robustos no *baseline* em relação ao FRAIL (Figura 7).

Figura 7 - Amostra do estudo na análise longitudinal (FRAIL)

A Figura 8 mostra a proporção de frágeis segundo o FRAIL e robustos (ou não frágeis) dentro do grupo dos deprimidos em comparação com o de não deprimidos. A ocorrência de fragilidade foi significativamente maior entre os pacientes com transtorno depressivo. A taxa de incidência de fragilidade no grupo de deprimidos versus de não deprimidos foi de (11/35) 31,4% versus (11/78) 14,1%, respectivamente ($\chi^2 = 4,62$, gl = 1, $p = 0,031$). Além disso, o RA foi de 17,3% e o RR foi de 2,23 [IC 95%: 1,07 - 4,64].

Figura 8 - Desfechos do estudo na análise longitudinal (FRAIL)

Posteriormente, testou-se a variável independente: depressão atual, observando-se uma razão de chances ou OR de 2,79 (não ajustado) e 3,07 (ajustado), respectivamente, para apresentação de fragilidade (Tabela 14). No modelo ajustado para covariáveis, o aumento de uma unidade em idade foi significativamente associado ao desfecho fragilidade (Tabela 14).

Tabela 14 – Associação entre depressão atual e fragilidade (FRAIL) por análise longitudinal de regressão logística

	B	χ^2 de Wald	OR (IC95%)	p
<i>Modelo 1 (não ajustado)</i>				
Depressão atual	1,03	4,421	2,79 (1,07 – 7,27)	0,036
<i>Modelo 2 (ajustado)</i>				
Depressão atual	1,12	4,047	3,07 (1,03 – 9,17)	0,044
• Idade	0,07	5,533	1,08 (1,01 – 1,15)	0,019
• Sexo	0,87	2,320	2,39 (0,78 – 7,36)	0,128
• Escolaridade	0,01	0,010	1,01 (0,91 – 1,11)	0,920
• IMC	0,05	0,650	1,05 (0,93 – 1,18)	0,420
• Cognição	0,13	1,157	1,14 (0,90 – 1,44)	0,282
• Multimorbidade	0,99	1,971	2,70 (0,67 – 10,81)	0,160
• Polifarmácia	-0,95	2,722	0,38 (0,12 – 1,19)	0,099

Nota: B=coeficiente de regressão; χ^2 =qui-quadrado; OR=odds ratio; IC95%=intervalo de confiança 95%; IMC=índice de massa corpórea. Modelo de regressão logística binária com variável dependente “fragilidade” (medida pelo FRAIL).

Considerando a depressão subsindrômica, o OR para fragilidade (medida pelo FRAIL) permaneceu estatisticamente não significativo ($p > 0,05$) mesmo quando ajustado para as covariáveis (Tabela 15). Entretanto, idosos deprimidos (com depressão maior de acordo com o DSM-5) mostraram uma razão de chances um pouco maior que 4 vezes para fragilidade em ambos os modelos (Tabela 15).

Tabela 15 – Associação entre transtornos depressivos e fragilidade (FRAIL) por análise longitudinal de regressão logística

	B	χ^2 de Wald	OR (IC95%)	p
<i>Modelo 1 (não ajustado)</i>				
Depressão subsindrômica	0,76	1,768	2,15 (0,69 – 6,64)	0,184
Depressão maior	1,47	4,818	4,35 (1,17 – 16,17)	0,028
<i>Modelo 2 (ajustado)</i>				
Depressão subsindrômica	0,83	1,612	2,29 (0,64 – 8,26)	0,204
Depressão maior	1,57	4,448	4,80 (1,12 – 20,65)	0,035
• Idade	0,07	5,548	1,08 (1,01 – 1,15)	0,019
• Sexo	0,84	2,153	2,31 (0,75 – 7,12)	0,142
• Escolaridade	<0,01	<0,01	1,00 (0,89 – 1,11)	0,996
• IMC	0,04	0,480	1,04 (0,92 – 1,18)	0,489
• Cognição	0,13	1,142	1,14 (0,90 – 1,44)	0,285
• Multimorbidade	0,98	1,940	2,67 (0,67 – 10,62)	0,164
• Polifarmácia	-0,84	2,092	0,43 (0,13 – 1,35)	0,148

Nota: B=coeficiente de regressão; χ^2 =qui-quadrado; OR=odds ratio; IC95%=intervalo de confiança 95%; IMC=índice de massa corpórea. Modelos de regressão logística binária com variável dependente “fragilidade” (medida pelo FRAIL).

Ambas as medidas de sintomas depressivos (medidos pelo PHQ-9 e GDS-15) e a idade foram associadas a uma razão de chances para fragilidade (Tabela 16). O Gráfico 2 resume os principais achados de OR para a fragilidade incidente (FRAIL).

Tabela 16 – Associação entre sintomas depressivos e fragilidade (FRAIL) por análise longitudinal de regressão logística

	B	χ^2 de Wald	OR (IC95%)	p
<i>Modelo 1 (não ajustado)</i>				
Rastreio dos sintomas depressivos (GDS-15)	0,33	11,288	1,39 (1,15 – 1,68)	0,001
Gravidade dos sintomas depressivos (PHQ-9)	0,20	14,900	1,23 (1,10 – 1,36)	<0,001
<i>Modelo 2 (ajustado)</i>				
Rastreio dos sintomas depressivos (GDS-15)	0,33	10,344	1,39 (1,14 – 1,71)	0,001
Gravidade dos sintomas depressivos (PHQ-9)	0,24	13,955	1,27 (1,12 – 1,45)	<0,001
• Idade	0,08	5,951	1,08 (1,01 – 1,16)	0,015
• Sexo	0,85	2,012	2,35 (0,72 – 7,67)	0,156
• Escolaridade	0,01	0,043	1,01 (0,91 – 1,13)	0,837
• IMC	0,03	0,195	1,03 (0,91 – 1,16)	0,658
• Cognição	0,12	1,112	1,13 (0,90 – 1,43)	0,292
• Multimorbidade	0,62	0,810	1,86 (0,48 – 7,21)	0,368
• Polifarmácia	-0,58	0,993	0,56 (0,17 – 1,76)	0,319

Nota: B=coeficiente de regressão; χ^2 =qui-quadrado; OR=odds ratio; IC95%=intervalo de confiança 95%; IMC=índice de massa corpórea. Modelos de regressão logística binária com variável dependente “fragilidade” (medida pelo FRAIL).

Gráfico 2 - Odds ratios (OR) para a fragilidade incidente (FRAIL)

7 DISCUSSÃO

**“No health without mental health.”
(Prince et al., 2007)**

O presente estudo, desenhado como uma coorte ambulatorial observacional, objetivou avaliar a associação de fragilidade entre pacientes com sintomas ou transtornos depressivos em análise transversal (*baseline*) e no seguimento de 1 ano (longitudinal). Nossos resultados encontraram uma relação positiva e significativa entre depressão (diagnosticada pelos critérios do DSM-5 e confirmada pelos instrumentos de rastreamento) e fragilidade (usando principalmente o IF), mesmo após o ajuste para possíveis confundidores.

7.1 Principais resultados no *baseline*

No *baseline*, quase metade da amostra (47,3%) deste estudo foi composta por pacientes deprimidos, sendo que 1 em cada 5 idosos (20%) teve o diagnóstico de depressão maior confirmado pelos critérios do DSM-5. Um terço da amostra preencheu os critérios para fragilidade. A prevalência de fragilidade no *baseline* (33,3%) foi similar a encontrada em 2 estudos longitudinais com populações semelhantes 31,5% e 37,7%, respectivamente^{75,82}. Já em relação à prevalência da depressão depende dos critérios adotados para classificar a depressão nos idosos e o local onde as pesquisas foram realizadas^{9,106,107,108}. No Brasil, estima-se que cerca de 26% dos idosos que vivem na comunidade apresentam sintomas clinicamente significativos⁸, dado similar ao encontrado na nossa amostra (27%). Outros 3 estudos brasileiros com idosos residentes na comunidade, relataram prevalências entre 15,2 e 25,6%, após o rastreio com a escala GDS^{19,21}. Nas publicações internacionais com desenho longitudinal na comunidade, 2 relataram prevalências de 18,5% e 32,8%, usando escalas de rastreio de sintomas depressivos^{73,74}. Já Aprahamian et al.⁸² encontraram uma prevalência de 18,7% considerando o diagnóstico de depressão pelo DSM-5 em idosos ambulatoriais.

A prevalência de fragilidade foi significativamente maior entre os idosos deprimidos quando comparados aos não deprimidos, visto que um pouco mais da metade (54,4%) dos idosos deprimidos eram frágeis após o rastreamento com o FRAIL. Os resultados encontrados estão alinhados com aqueles reportados em estudos prévios. Revisão sistemática publicada em 2015, relata que 1 em cada 10 idosos são frágeis ou apresentam sintomas depressivos, sendo que uma alta porcentagem apresentaria ambas as condições⁶¹. Já uma meta-análise mais recente encontrou uma prevalência de fragilidade em idosos com depressão em torno de 40% (IC95% = 27 – 55,3; $I^2 = 97\%$) sendo significativamente maior ($p = 0,03$) em estudos que mensuraram a depressão com instrumentos de rastreamento (49,5% [IC 95% = 32,5 – 66,6])⁴⁹.

Além disso, segundo nossos achados, a associação transversal entre depressão e fragilidade foi robusta (OR=2,77). O risco para fragilidade foi mais elevado (OR=3,17) quando considerado o diagnóstico de depressão maior. Outro achado relevante deste estudo, foi que quanto mais graves os sintomas depressivos (medidos pelo instrumento PHQ-9), maior o risco de fragilidade. Lakey et al.⁷⁴ mostraram que o risco de fragilidade foi maior nos idosos com sintomas depressivos (OR = 2,05), principalmente, naqueles com sintomas graves (OR = 2,19), em uso de antidepressivos (OR = 1,73) ou com a combinação de ambos (OR = 3,63). Já Aprahamian et al.⁸² encontraram um OR de 1,92 para fragilidade quando avaliada somente a depressão atual como variável independente e, de 2,82 com a combinação da depressão e uso atual de antidepressivos (ISRS). Estudo de meta-análise conduzido por Soysal et al.⁴⁹ revelou que idosos com depressão tinham maiores chances de ter fragilidade (OR = 4,07 [IC 95% = 1,93 – 8,55]; $p < 0,001$). Portanto, em linha com os principais achados no *baseline*, evidências sugerem que os idosos deprimidos são 2 a 4 vezes mais propensos a ter fragilidade quando comparados aos não deprimidos.

As análises de regressão linear transversal mostraram que a associação foi positiva entre as diferentes operacionalizações da fragilidade

com os transtornos depressivos (de acordo com os critérios do DSM) e, também com os sintomas depressivos (PHQ-9 e GDS-15). As associações mais fortes foram encontradas entre as medidas de autorrelato, ou seja, para o FRAIL em comparação com o FI-36. Já em relação à depressão, associações mais fortes foram encontradas para o PHQ-9 e GDS-15 em comparação com os transtornos depressivos definidos pelo DSM-5, exceto quando a depressão maior foi diagnosticada. Em suma, independentemente da operacionalização da depressão ou da fragilidade, níveis mais elevados de depressão foram associados à fragilidade, independentemente de potenciais fatores de confusão, tais como, características socio-demográficas e clínicas, incluindo a multimorbidade e a polifarmácia.

7.2 Principais resultados no seguimento

Análises longitudinais encontraram um risco de 2 a 4 vezes maior para a incidência de fragilidade entre participantes com depressão (principalmente, com transtornos depressivos) em comparação com pacientes não deprimidos. Em relação à hipótese deste estudo, nossos dados mostram que há uma forte associação entre depressão e fragilidade ao longo de 1 ano de seguimento e, confirmam que a depressão geriátrica é um preditor significativo de fragilidade. Além disso, os resultados foram robustos na associação entre exposição e desfecho considerando a aferição das principais variáveis.

As taxas de incidência de fragilidade no grupo deprimido foram maiores do que no não deprimido, e estão de acordo com estudos anteriores^{73,74,75,76,82}. A incidência de fragilidade varia de acordo com a população avaliada e os critérios diagnósticos utilizados. Demonstramos que ambas as medidas de fragilidade são aproximadamente semelhantes no que diz respeito à incidência da fragilidade. Quatro estudos encontraram uma fragilidade incidente de 9%^{76,82} a 15%^{73,74} quando comparado a 19% em nossa amostra com o IF. No estudo realizado por Paulson e Lichtenberg⁷⁵, a incidência de fragilidade foi de 31,8%, taxa semelhante àquela encontrada no atual estudo (31,4%) com o FRAIL.

Meta-análise publicada por Soysal et al.⁴⁹, encontrou um OR combinado para fragilidade incidente de 3,72 (IC 95% = 1,95 – 7,08; $I^2 = 98\%$) ajustado para 7 fatores de confusão. Um recente estudo de revisão sistemática e meta-análise demonstrou que a relação prospectiva entre sintomas depressivos e fragilidade incidente também foi robusta⁶⁵. Esta revisão concluiu que idosos deprimidos têm um risco 3 vezes maior de desenvolver fragilidade do que aqueles sem depressão, sendo este risco maior em homens do que em mulheres (OR para homens e mulheres: 4,76 e 2,25, respectivamente; $\chi^2 = 9,93$; $p = 0,002$)⁶⁵. Em linha com este estudo, nossas análises encontraram um risco relativo de 2 a 3 para o desenvolvimento da fragilidade, dependendo dos critérios utilizados para definir a fragilidade. Notavelmente, o risco de fragilidade devido à depressão foi significativamente maior quando usado o IF em comparação com FRAIL (RR para IF e FRAIL: 3,03 e 2,23, respectivamente).

Por outro lado, fragilidade e depressão podem compartilhar uma vulnerabilidade comum aos mesmos estressores, o que pode resultar em uma relação positiva ou sinérgica^{49,56}. Mesmo que essa hipótese tenha sido confirmada recentemente¹⁰⁹, ela contradiz a literatura baseada em evidências que demonstrou associações uni ou bidirecionais entre os dois construtos^{49,59,65}. Por exemplo, um estudo de coorte de base populacional, RuLAS, mostrou que os sintomas depressivos (medidos pela escala GDS-15) estavam relacionados ao surgimento de fragilidade ao longo de um seguimento por 3 anos (OR = 2,79 [IC de 95% = 1,09–7,10]) após o ajuste para covariáveis⁷⁶. Chu et al.⁸⁰ também confirmaram que a fragilidade (medida pelo fenótipo de fragilidade de Fried) estava associada a sintomas depressivos (medidos pelo GDS) após análises longitudinais (OR = 2,12 [IC 95% = 1,17–3,83]) considerando os modelos ajustados. Conforme mencionado anteriormente^{76,80}, o mesmo estudo de coorte investigou a relação entre sintomas depressivos e fragilidade reciprocamente, o que reforça a associação bidirecional entre as duas condições.

No entanto, o presente estudo estende os achados de estudos prévios, pois foi constatado a partir das análises que os transtornos depressivos (principalmente TDM) também podem predizer o início da fragilidade. Os principais sintomas do TDM de acordo com o DSM-5 descrevem uma síndrome depressiva específica². Portanto a adoção dos critérios diagnósticos para depressão do DSM-5 adiciona credibilidade à metodologia usada neste estudo. Os instrumentos de rastreamento da depressão (ou seja, GDS-15 e PHQ-9) não levam imediatamente a um diagnóstico, mas podem identificar com precisão os pacientes que estão em risco. Além disso, nossos achados podem contribuir com a avaliação de sintomas depressivos que parecem produzir bons resultados, semelhantes aos estudos publicados pelo nosso grupo de pesquisa^{89,110}. Esses resultados podem ser explicados por achados de que os sintomas depressivos estão associados a um risco aumentado de fragilidade (OR = 2,20 [IC 95% = 1,88 – 2,57]) ao longo de 3 anos de seguimento⁷³. O mesmo estudo de coorte mostrou que a gravidade da depressão foi um fator de risco para fragilidade (sintomas graves: OR = 2,19 [IC 95% = 1,86 – 2,59]; sintomas moderados: OR = 1,31 [IC 95% = 1,14 – 1,50])⁷⁴. Paulson e Lichtenberg⁷⁵ encontraram um risco de 2,8 vezes para a fragilidade incidente, considerando o perfil de maior carga de doença cerebrovascular e maior gravidade dos sintomas depressivos, entre mulheres com depressão vascular.

Além disso, o presente estudo considerou como possíveis confundidores a idade, o sexo, a escolaridade, a cognição, o IMC, a polifarmácia e a multimorbidade. Estudo longitudinal conduzido por Woods et al.⁷³, já tinha sugerido que a depressão, maior idade e condições crônicas poderiam ser considerados como preditores de fragilidade. Hajek et al.⁸³ também avaliaram possíveis preditores de fragilidade em 1.602 idosos ambulatoriais com 80 anos ou mais. A maior idade, demência e depressão foram positivamente associados, porém as duas últimas variáveis perderam o efeito quando avaliadas para o sexo masculino⁸³. Estudo com 91 idosos centenários, com média de idade de 101±1,3, com predomínio do sexo feminino (85,7%), com uma prevalência de depressão de 35,2% (e de 51,1%

nos idosos frágeis) mostrou que houve uma correlação positiva entre fragilidade, idade, e sintomas depressivos¹⁰². Lohman et al.^{63,103} também publicaram dois estudos sobre a relação entre depressão e fragilidade. No primeiro estudo publicado em 2014¹⁰³, os autores não observaram diferença entre o sexo dos participantes. Já no segundo estudo publicado em 2016⁶³, os preditores mais fortes da relação entre depressão e fragilidade foram variáveis relacionadas a recursos pessoais e ambientais, tais como menor nível de escolaridade, renda mais baixa e cobertura de seguro-saúde. Em relação à cognição, Arts et al.¹⁰¹ investigaram a associação entre fragilidade física e o funcionamento cognitivo em idosos depressivos. A fragilidade foi associada ao pior desempenho cognitivo nos domínios da memória verbal, velocidade de processamento e memória de trabalho, independente da gravidade da depressão¹⁰¹. Entretanto, quando consideramos a polifarmácia e multimorbidade como possíveis preditores de fragilidade, observa-se que pouco foi discutido sobre estes importantes tópicos na literatura. A grande maioria das publicações não reportou dados sobre comorbidades e em outras, somente foram referidos dados relativos em subgrupos analisados⁷⁴. No estudo de St John et al.¹⁰⁴ um número muito mais elevado de comorbidades foi observado, mas esta informação foi auto-referida, diferente do presente estudo que avaliou as comorbidades clínicas através de uma avaliação geriátrica ampla com revisão do prontuário dos participantes. A polifarmácia é reconhecida como um dos principais contribuintes para a patogênese da fragilidade e a avaliação do uso inapropriado de medicamentos parece ser benéfica para a prevenção da fragilidade¹¹¹.

Devido à falta de dados relevantes, este estudo fornece informações ainda limitadas sobre os potenciais fatores subjacentes à plausibilidade biológica (relação causal entre a depressão geriátrica e a fragilidade, consistente com o conhecimento científico biomédico). Alguns estudos anteriores avaliaram a fisiopatologia da fragilidade em idosos deprimidos. Análises transversais do estudo NESDO mostrou que a fragilidade ou gravidade dos sintomas depressivos não se associaram aos níveis mais elevados de marcadores inflamatórios⁵⁵. Além disso, os achados do estudo

HABC reforçam essas análises, devido à falta de evidências sobre a relação entre inflamação, depressão, marcha lentificada e mortalidade⁵⁶. Arts et al.⁵⁷ investigaram a associação entre o comprimento dos telômeros leucocitários como marcador molecular do envelhecimento e o fenótipo de fragilidade e se essas associações seriam moderadas pela presença de um transtorno depressivo. Recentemente, Arts et al.⁵⁸ mostraram que a fragilidade e os biomarcadores relacionados ao envelhecimento (especialmente PCR e vitamina D) predizem a mortalidade entre idosos deprimidos. Entretanto, há ainda uma falta de validade desses resultados, principalmente em estudos longitudinais que possam confirmar a causalidade da fragilidade em pacientes deprimidos.

7.3 Pontos fortes e limitações

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo prospectivo que investigou a associação entre a depressão geriátrica e a fragilidade (avaliada pelo IF e por uma avaliação geriátrica ampla) em um ambulatório de geriatria geral. Este fato é clinicamente relevante, porque pacientes geriátricos deprimidos têm um risco aumentado de se tornarem frágeis. Além disso, a prevalência de fragilidade no Brasil é maior nos indivíduos atendidos em serviços de saúde quando comparados àqueles que vivem na comunidade (30% versus 22%, respectivamente)⁵². É importante salientar que devido a altas taxas de prevalência de depressão e fragilidade entre idosos, estes serão potencialmente atendidos por geriatras ou clínicos gerais em sua grande maioria.

Em segundo lugar, o presente estudo manteve o foco nas mudanças do IF, por causa de sua flexibilidade robusta, sua ampla reprodutibilidade e por não depender de quais déficits são escolhidos¹¹². É importante enfatizar que ambas as medidas de fragilidade foram muito semelhantes em relação ao surgimento da fragilidade. O FRAIL é um instrumento de triagem viável e de grande relevância na prática clínica⁹⁶. Portanto, o questionário FRAIL foi utilizado como medida de comparação com as mudanças no IF para inferir se

nossos achados seriam consistentes. Na literatura somente um estudo utilizou o instrumento IF, como foi preconizado para este estudo. St. John et al.¹⁰⁴ investigaram a associação entre fragilidade e sintomas depressivos, especialmente com enfoque sobre diferenças em grupamentos ou *clusters* de sintomas (afeto positivo ou negativo, queixas somáticas, relações interpessoais). Os sintomas depressivos foram medidos através da escala CES-D e a fragilidade através do IF e de um instrumento simples derivado do *Canadian Study of Health and Aging* (CSHA). Os sintomas depressivos foram fortemente associados à fragilidade, com associação crescente entre as duas variáveis conforme o aumento da pontuação do CES-D. Após ajuste para covariáveis, a razão de chances para fragilidade foi de 1,03 para cada aumento de um ponto do CES-D¹⁰⁴.

Terceiro, nossas análises foram baseadas nos critérios do DSM-5 a fim de distinguir o TDM da depressão subsindrômica, em vez de considerar apenas os sintomas depressivos. A depressão subsindrômica, também é considerada como uma síndrome depressiva importante no envelhecimento¹². A maioria dos estudos anteriores avaliou apenas sintomas depressivos autorrelatados na associação com o fenótipo de fragilidade^{49,65}. Um dos pontos fortes de nossas análises, foi que a maior gravidade de sintomas depressivos (medida pelo PHQ-9) está associada ao maior risco de fragilidade (usando o IF). Collard et al.⁸⁴ identificaram a idade avançada (OR=1,10) e a gravidade dos sintomas depressivos (OR=1,07) como preditores de fragilidade entre os idosos deprimidos e o grupo com depressão teve uma razão de chances de 2,66 para o surgimento de fragilidade. Em outro estudo de Collard et al.⁸¹, o maior nível de fragilidade física esteve associado à maior gravidade dos sintomas depressivos e menor remissão da depressão (OR=1,24) no seguimento de 2 anos.

Por fim, a avaliação e o controle dos confundidores foram realizados estratificando a amostra do estudo e utilizando análises estatísticas totalmente ajustadas na associação entre a depressão e a fragilidade. Isso poderia explicar uma possível direção dessa associação e validar

internamente nosso modelo preditivo. Portanto, os principais achados favorecem a não ser um resultado do acaso, nem de potenciais vieses de aferição ou de confusão.

As principais limitações para o estudo devem ser discutidas. Primeiro, nossos achados abrangem uma população ambulatorial com perfil clínico complexo (por exemplo, multimórbida e polimedicada, e com alta prevalência de depressão). Portanto, esses achados devem ser interpretados com cautela e estudos futuros devem explorar também outros fatores preditores para fragilidade.

Segundo, também não foram abordados outros possíveis mediadores da relação entre a depressão e a fragilidade e, não foi investigado se esta relação influenciou outros desfechos como mortalidade, quedas e perda funcional. Almeida et al.¹¹³ investigaram, em uma coorte de homens idosos não frágeis, se a depressão se associou prospectivamente com comprometimento físico e da capacidade funcional em um acompanhamento de 9 anos. O estudo revelou que houve associação, sugerindo que o declínio funcional pode representar um estado intermediário entre a depressão e o risco da fragilidade e, finalmente, podendo levar à morte¹¹³. O risco relativo de morte foi de 4,26 para os idosos deprimidos, mas diminuiu quando ajustado para fragilidade e outras covariáveis¹¹³. Aprahamian et al.⁸² demonstraram que idosos deprimidos com ou sem uso de ISRS apresentaram um risco duas vezes maior de quedas e perda funcional.

Por fim, não podemos generalizar completamente nossos achados para outros grupos, pois nossos pacientes apresentaram menor escolaridade e pior funcionamento cognitivo quando comparados à população geral. Além disso, o tamanho da nossa amostra resultou em análises não tão robustas, porém consistentes. Entretanto, uma amostra maior poderia encontrar resultados mais robustos. Portanto, outros estudos podem replicar e validar esses achados, em outros ambientes clínicos e com diferentes amostras populacionais, como por exemplo, um estudo conduzido em 7 países latino-americanos¹¹⁴.

8 CONCLUSÕES

Em conclusão, de acordo com a hipótese deste estudo, foi confirmado que os transtornos depressivos predizem o aparecimento e as mudanças da fragilidade. Por exemplo, um idoso deprimido torna-se cada vez mais sedentário e isolado socialmente, resultando em maior chance de desenvolver sintomas físicos de fragilidade como fraqueza, cansaço e marcha lenta. Assim, a triagem para depressão geriátrica e fragilidade é crucial a fim de reduzir a carga dessas condições clínicas e resultados adversos à saúde em idosos.

Pesquisas futuras devem ser direcionadas ao tratamento bem-sucedido da depressão em idosos frágeis, devido à capacidade potencial das intervenções psicossociais em melhorar os desfechos relacionados à saúde física. Prince et al.¹¹⁵ já destacaram: “não há saúde, sem saúde mental”. Por isso, essa abordagem pode levar a um aumento da ativação comportamental e social, melhorando os níveis de atividade física e social desses indivíduos e, assim, reduzindo o risco de surgimento e progressão da fragilidade. Finalmente, outros estudos devem abordar os mecanismos subjacentes na relação entre a depressão geriátrica e fragilidade.

9 REFERÊNCIAS

1. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:119-38. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114409.
2. McCarron RM, Vanderlip ER, Rado J. Depression. *Ann Intern Med*. 2016;165(7):ITC49-ITC64. doi: 10.7326/AITC201610040.
3. World Health Organization. *Depression and other common mental disorders: global health estimates*. Geneva: World Health Organization; 2017.
4. GBD 2016 Brazil Collaborators. Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392:760-75. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31221-2.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
6. Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:249-65. doi: 10.1093/gerona/58.3.m249.
7. Luppá M, Sikorski C, Luck T, Ehreke L, Konnopka A, Wiese B, et al. Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life--systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2012;136:212-21. doi: 10.1016/j.jad.2010.11.033.
8. Barcelos-Ferreira R, Izbicki R, Steffens DC, Bottino CM. Depressive morbidity and gender in community-dwelling Brazilian elderly: systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr*. 2010;22:712-26. doi: 10.1017/S1041610210000463.
9. Taylor WD. Clinical practice. Depression in the elderly. *N Engl J Med*. 2014;371:1228-36. doi: 10.1056/NEJMcp1402180.
10. Hall CA, Reynolds-liv CF. Late-life depression in the primary care setting: challenges, collaborative care, and prevention. *Maturitas*. 2014;79:147-52. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.05.026.
11. Cepoiu M, McCusker J, Cole MG, Sewitch M, Belzile E, Ciampi A. Recognition of depression by non-psychiatric physicians--a systematic literature review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2008;23:25-36. doi: 10.1007/s11606-007-0428-5.
12. Biella MM, Borges MK, Strauss J, Mauer S, Martinelli JE, Aprahamian I. Subthreshold depression needs a prime time in old age psychiatry?

A narrative review of current evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:2763-72. doi: 10.2147/NDT.S223640.

13. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982-1983;17:37-49. doi: 10.1016/0022-3956(82)90033-4.
14. Pocklington C, Gilbody S, Manea L, McMillan D. The diagnostic accuracy of brief versions of the Geriatric Depression Scale: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31:837-57. doi: 10.1002/gps.4407.
15. Beekman AT, Copeland JR, Prince MJ. Review of community prevalence of depression in later life. *Br J Psychiatry*. 1999;174:307-11. doi: 10.1192/bjp.174.4.307.
16. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005;365:1961-70. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66665-2.
17. Borges LJ, Benedetti TRB, Xavier AJ, D'Orsi E. Fatores associados aos sintomas depressivos em idosos: estudo *EpiFloripa*. *Rev Saude Publica*. 2013;47:701-10. doi: 10.1590/S0034-8910.2013047003844.
18. Bretanha AF, Facchini LA, Nunes BP, Munhoz TN, Tomasi E, Thumé E. Sintomas depressivos em idosos residentes em áreas de abrangência das Unidades Básicas de Saúde da zona urbana de Bagé, RS. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18:1-12. doi: 10.1590/1980-5497201500010001.
19. Hellwig N, Munhoz TN, Tomasi E. Sintomas depressivos em idosos: estudo transversal de base populacional. *Cienc Saude Coletiva*. 2016;21:3575–84. doi: 10.1590/1413812320152111.19552015.
20. Nascimento PPP, Batistoni SST, Neri AL. Frailty and depressive symptoms in older adults: data from the FIBRA study - UNICAMP. *Psicol Reflex Crit*. 2016;29:16. doi: 10.1186/s41155-016-0033-9.
21. Dias FLC, Teixeira AL, Guimarães HC, Santos APB, Ritter SRF, Machado JCB, et al. Prevalence of late-life depression and its correlates in a community-dwelling low-educated population aged 75+ years: the Pietà study. *J Affect Disord*. 2019;242:173-9. doi: 10.1016/j.jad.2018.08.012.
22. Schoevers RA, Beekman AT, Deeg DJ, Geerlings MI, Jonker C, Van Tilburg W. Risk factors for depression in later life; results of a prospective community based study (AMSTEL). *J Affect Disord*. 2000;59:127-37. doi: 10.1016/s0165-0327(99)00124-x.

23. Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1147-56. doi: 10.1176/appi.ajp.160.6.1147.
24. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry*. 2019;9:188. doi: 10.1038/s41398-019-0514-6.
25. Valiengo LC, Stella F, Forlenza OV. Mood disorders in the elderly: prevalence, functional impact, and management challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:2105-14. doi: 10.2147/NDT.S94643.
26. Kohn R, Epstein-Lubow G. Course and outcomes of depression in the elderly. *Curr Psychiatry Rep*. 2006;8:34-40. doi: 10.1007/s11920-006-0079-y.
27. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:915-22. doi: 10.1001/archpsyc.1997.01830220033006.
28. Penninx BW, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med*. 2013;11:129. doi: 10.1186/1741-7015-11-129.
29. Collard RM, Arts M, Comijs HC, Naarding P, Verhaak PF, de Waal MW, et al. The role of frailty in the association between depression and somatic comorbidity: results from baseline data of an ongoing prospective cohort study. *Int J Nurs Stud*. 2015;52:188-96. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2014.07.007.
30. Scott KM, Lim C, Al-Hamzawi A, Alonso J, Bruffaerts R, Caldas-de-Almeida JM, et al. Association of mental disorders with subsequent chronic physical conditions: world mental health surveys from 17 countries. *JAMA Psychiatry*. 2016;73:150-8. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2688.
31. Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1588-601. doi: 10.1176/appi.ajp.162.9.1588.
32. Meng R, Yu C, Liu N, He M, Lv J, Guo Y, et al. Association of depression with all-cause and cardiovascular disease mortality among adults in China. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e1921043. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.21043.

33. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA*. 2011;306:1241-9. doi: 10.1001/jama.2011.1282.
34. Wu Q, Kling JM. Depression and the risk of myocardial infarction and coronary death: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2815. doi: 10.1097/MD.0000000000002815.
35. Atlantis E, Shi Z, Penninx BJ, Wittert GA, Taylor A, Almeida OP. Chronic medical conditions mediate the association between depression and cardiovascular disease mortality. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012;47:615-25. doi: 10.1007/s00127-011-0365-9.
36. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Differential mortality rates in major and subthreshold depression: meta-analysis of studies that measured both. *Br J Psychiatry*. 2013;202:22-7. doi: 10.1192/bjp.bp.112.112169.
37. Prina AM, Huisman M, Yeap BB, Hankey GJ, Flicker L, Brayne C, et al. Association between depression and hospital outcomes among older men. *CMAJ*. 2013;185:117-23. doi: 10.1503/cmaj.121171.
38. Waern M, Runeson BS, Allebeck P, Beskow J, Rubenowitz E, Skoog I, et al. Mental disorder in elderly suicides: a case-control study. *Am J Psychiatry*. 2002;159:450-5. doi: 10.1176/appi.ajp.159.3.450.
39. Daskalopoulou M, George J, Walters K, Osborn DP, Batty GD, Stogiannis D, et al. Depression as a risk factor for the initial presentation of twelve cardiac, cerebrovascular, and peripheral arterial diseases: data linkage study of 1.9 million women and men. *PLoS One*. 2016;11:e0153838. doi: 10.1371/journal.pone.0153838.
40. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146.
41. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal*. 2001;1:323-36. doi: 10.1100/tsw.2001.58.
42. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *Eur J Intern Med*. 2016;31:3-10. doi: 10.1016/j.ejim.2016.03.007.
43. Sutton JL, Gould RL, Daley S, Coulson MC, Ward EV, Butler AM, Nunn SP, Howard RJ. Psychometric properties of multicomponent

tools designed to assess frailty in older adults: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2016;16:55. doi: 10.1186/s12877-016-0225-2.

44. Lourenço RA, Moreira VG, Mello RGB, Santos IS, Lin SM, Pinto ALF, et al. Brazilian Consensus on frailty in older people: concepts, epidemiology and evaluation instruments. *Geriatr Gerontol Aging.* 2018;12:121-35. doi: 10.5327/Z2447-211520181800023.
45. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:392-7. doi: 10.1016/j.jamda.2013.03.022.
46. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Woodhouse L, Rodríguez-Mañas L, Fried LP, et al. Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. *J Nutr Health Aging.* 2019;23:771-87. doi: 10.1007/s12603-019-1273-z.
47. Ruiz JG, Dent E, Morley JE, Merchant RA, Beilby J, Beard J, et al. Screening for and managing the person with frailty in primary care: ICFSR Consensus Guidelines. *J Nutr Health Aging.* 2020;24:920-7. doi: 10.1007/s12603-020-1492-3.
48. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet.* 2019;394:1365-75. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31786-6.
49. Soysal P, Veronese N, Thompson T, Kahl KG, Fernandes BS, Prina AM, et al. Relationship between depression and frailty in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2017;36:78-87. doi: 10.1016/j.arr.2017.03.005.
50. O'Caoimh R, Sezgin D, O'Donovan MR, Molloy DW, Clegg A, Rockwood K, et al. Prevalence of frailty in 62 countries across the world: a systematic review and meta-analysis of population-level studies. *Age Ageing.* 2021;50:96-104. doi: 10.1093/ageing/afaa219.
51. Siriwardhana DD, Hardoon S, Rait G, Weerasinghe MC, Walters KR. Prevalence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8:e018195. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018195.
52. Melo RC, Cipolli GC, Buarque GLA, Yassuda MS, Cesari M, Oude Voshaar RC, et al. Prevalence of frailty in brazilian older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging.* 2020;24:708-16. doi: 10.1007/s12603-020-1398-0.
53. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging.* 2014;9:433-41. doi: 10.2147/CIA.S45300.

54. Zhu Y, Liu Z, Wang Y, Wang Z, Shi J, Xie X, et al. C-reactive protein, frailty and overnight hospital admission in elderly individuals: a population-based study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;64:1-5. doi: 10.1016/j.archger.2015.08.009.
55. Arts MH, Collard RM, Comijs HC, Naudé PJ, Risselada R, Naarding P, et al. Relationship between physical frailty and low-grade inflammation in late-life depression. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:1652-7. doi: 10.1111/jgs.13528.
56. Brown PJ, Roose SP, Zhang J, Wall M, Rutherford BR, Ayonayon HN, et al. Inflammation, depression, and slow gait: a high mortality phenotype in later life. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71:221-7. doi: 10.1093/gerona/glv156.
57. Arts MHL, Collard RM, Comijs HC, de Jonge L, Penninx BWJH, Naarding P, et al. Leucocyte telomere length is no molecular marker of physical frailty in late-life depression. *Exp Gerontol*. 2018;111:229-34. doi: 10.1016/j.exger.2018.07.016.
58. Arts MH, Van den Berg K, Marijnissen RM, de Jonge L, Hegeman A, Collard RM, et al. Does frailty predict mortality in late-life depression? a prospective clinical cohort study. *J Clin Psychiatry*. In press 2021.
59. Mezuk B, Edwards L, Lohman M, Choi M, Lapane K. Depression and frailty in later life: a synthetic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27:879-92. doi: 10.1002/gps.2807.
60. Buigues C, Padilla-Sánchez C, Garrido JF, Navarro-Martínez R, Ruiz-Ros V, Cauli O. The relationship between depression and frailty syndrome: a systematic review. *Aging Ment Health*. 2015;19:762-72. doi: 10.1080/13607863.2014.967174.
61. Vaughan L, Corbin AL, Goveas JS. Depression and frailty in later life: a systematic review. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1947-58. doi: 10.2147/CIA.S69632.
62. Brown PJ, Rutherford BR, Yaffe K, Tandler JM, Ray JL, Pott E, et al. The depressed frail phenotype: the clinical manifestation of increased biological aging. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24:1084-94. doi: 10.1016/j.jagp.2016.06.005.
63. Lohman M, Dumenci L, Mezuk B. Depression and frailty in late life: evidence for a common vulnerability. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2016;71:630-40. doi: 10.1093/geronb/gbu180.
64. Mezuk B, Lohman M, Dumenci L, Lapane KL. Are depression and frailty overlapping syndromes in mid- and late-life? a latent variable

- analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21:560-9. doi: 10.1016/j.jagp.2012.12.019.
65. Chu W, Chang SF, Ho HY, Lin HC. The relationship between depression and frailty in community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis of 84,351 older adults. *J Nurs Scholarsh*. 2019;51:547-59. doi: 10.1111/jnu.12501.
 66. Nascimento PPP, Batistoni SST. Depressão e fragilidade na velhice: uma revisão narrativa das publicações de 2008-2018. *Interface (Botucatu)*. 2019;23:e180609. doi: 10.1590/interface.180609.
 67. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Norman PE, Flicker L. Depression, frailty, and all-cause mortality: a cohort study of men older than 75 years. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:296-300. doi: 10.1016/j.jamda.2014.10.023.
 68. Lohman MC, Mezuk B, Dumenci L. Depression and frailty: concurrent risks for adverse health outcomes. *Aging Ment Health*. 2017;21:399-408. doi: 10.1080/13607863.2015.1102199.
 69. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381:752-62. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9. Epub 2013 Feb 8. Erratum in: *Lancet*. 2013 Oct 19;382(9901):1328.
 70. Potter GG, McQuoid DR, Whitson HE, Steffens DC. Physical frailty in late-life depression is associated with deficits in speed-dependent executive functions. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31:466-74. doi: 10.1002/gps.4351.
 71. Kojima G, Iliffe S, Walters K. Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2018;47:193-200. doi: 10.1093/ageing/afx162.
 72. van den Berg KS, Wiersema C, Hegeman JM, van den Brink RHS, Rhebergen D, Marijnissen RM, et al. Clinical characteristics of late-life depression predicting mortality. *Aging Ment Health*. 2019 Dec 13:1-8. doi: 10.1080/13607863.2019.1699900. [Epub ahead of print]
 73. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1321-30. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53405.x.
 74. Lakey SL, LaCroix AZ, Gray SL, Borson S, Williams CD, Calhoun D, et al. Antidepressant use, depressive symptoms, and incident frailty in women aged 65 and older from the Women's Health Initiative

- Observational Study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:854-61. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03940.x.
75. Paulson D, Lichtenberg PA. Vascular depression: an early warning sign of frailty. *Aging Ment Health*. 2013;17:85-93. doi: 10.1080/13607863.2012.692767.
 76. Zhang N, Shi GP, Wang Y, Chu XF, Wang ZD, Shi JM, et al. Depressive symptoms are associated with incident frailty in a Chinese population: the Rugao Longevity and Aging Study. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32:2297-302. doi: 10.1007/s40520-019-01409-x.
 77. Feng L, Nyunt MS, Feng L, Yap KB, Ng TP. Frailty predicts new and persistent depressive symptoms among community-dwelling older adults: findings from Singapore longitudinal aging study. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15:76.e7-76.e12. doi: 10.1016/j.jamda.2013.10.001.
 78. Makizako H, Shimada H, Doi T, Yoshida D, Anan Y, Tsutsumimoto K, et al. Physical frailty predicts incident depressive symptoms in elderly people: prospective findings from the Obu Study of Health Promotion for the Elderly. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:194-9. doi: 10.1016/j.jamda.2014.08.017.
 79. Collard RM, Comijs HC, Naarding P, Penninx BW, Milaneschi Y, Ferrucci L, et al. Frailty as a predictor of the incidence and course of depressed mood. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:509-14. doi: 10.1016/j.jamda.2015.01.088.
 80. Chu XF, Zhang N, Shi GP, Wang Y, Wang ZD, Guo JH, et al. Frailty and incident depressive symptoms in a Chinese sample: the Rugao Longevity and Ageing Study. *Psychogeriatrics*. 2020;20:691-8. doi: 10.1111/psyg.12565.
 81. Collard RM, Arts MHL, Schene AH, Naarding P, Oude Voshaar RC, Comijs HC. The impact of frailty on depressive disorder in later life: findings from the Netherlands Study of depression in older persons. *Eur Psychiatry*. 2017;43:66-72. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.01.003.
 82. Aprahamian I, Suemoto CK, Lin SM, de Siqueira ASS, Biella MM, de Melo BAR, et al. Depression is associated with self-rated frailty in older adults from an outpatient clinic: a prospective study. *Int Psychogeriatr*. 2019;31:425-34. doi: 10.1017/S104161021800100X.
 83. Hajek A, Brettschneider C, Posselt T, Lange C, Mamone S, Wiese B, et al. Predictors of frailty in old age - results of a longitudinal study. *J Nutr Health Aging*. 2016;20:952-7. doi: 10.1007/s12603-015-0634-5.
 84. Collard RM, Comijs HC, Naarding P, Oude Voshaar RC. Physical frailty: vulnerability of patients suffering from late-life depression.

- Aging Ment Health*. 2014;18:570-8. doi: 10.1080/13607863.2013.827628.
85. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Olorundare I, King EA, Haugen C, Buta B, et al. individual frailty components and mortality in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017;101:2126-32. doi: 10.1097/TP.0000000000001546.
 86. Dent E, Hoogendijk EO. Psychosocial factors modify the association of frailty with adverse outcomes: a prospective study of hospitalised older people. *BMC Geriatr*. 2014;14:108. doi: 10.1186/1471-2318-14-108.
 87. Oude Voshaar RC, Jeuring HW, Borges MK, Van den Brink RHS, Marijnissen RM, Hoogendijk EO, et al. Course of frailty stratified by physical and mental multimorbidity patterns: a five-year follow-up of 92,640 participants of the LifeLines cohort study. *BMC Med*. In press 2021.
 88. Aprahamian I, Mamoni RL, Cervigne NK, Augusto TM, Romanini CV, Petrella M, et al. Design and protocol of the multimorbidity and mental health cohort study in frailty and aging (MiMiCS-FRIL): unraveling the clinical and molecular associations between frailty, somatic disease burden and late life depression. *BMC Psychiatry*. 2020;20:573. doi: 10.1186/s12888-020-02963-9.
 89. Borges MK, Oude Voshaar RC, Romanini CFV, Oliveira FM, Lima NA, Petrella M, et al. Could frailty be an explanatory factor of the association between depression and other geriatric syndromes in later life? *Clin Gerontol*. 2020 Oct 25:1-11. doi: 10.1080/07317115.2020.1836106. [Epub ahead of print]
 90. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica*. 4a ed. Porto Alegre: Artmed; 2015.
 91. Sheikh J I, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS) Recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol*. 1986;5:165-73. doi: 10.1300/J018v05n01_09.
 92. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16:606-13. doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x.
 93. Santos IS, Tavares BF, Munhoz TN, Almeida LS, Silva NT, Tams BD, et al. Sensibilidade e especificidade do Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) entre adultos da população geral. *Cad Saude Publica*. 2013;29:1533-43. doi: 10.1590/0102-311x00144612.

94. Levis B, Benedetti A, Thombs BD, DEPRESSion Screening Data (DEPRESSD) Collaboration. Accuracy of Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for screening to detect major depression: individual participant data meta-analysis. *BMJ*. 2019;365:l1476. doi: 10.1136/bmj.l1476.
95. Osório FL, Loureiro SR, Hallak JEC, Machado-de-Sousa JP, Ushirohira JM, Baes CVW, et al. Clinical validity and intrarater and test-retest reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5 - Clinician Version (SCID-5-CV). *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73:754-60. doi: 10.1111/pcn.12931.
96. Aprahamian I, Lin SM, Suemoto CK, Apolinario D, Cezar NOC, Elmadjian SM, et al. Feasibility and factor structure of the FRAIL Scale in older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18:367.e11-367.e18. doi: 10.1016/j.jamda.2016.12.067.
97. Lin SM, Borges MK, de Siqueira ASS, Biella MM, Jacob-Filho W, Cesari M, et al. Serotonin receptor inhibitor is associated with falls independent of frailty in older adults. *Aging Ment Health*. 2019;25:219-24. doi: 10.1080/13607863.2019.1675143.
98. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:722-7. doi: 10.1093/gerona/62.7.722.
99. Apolinario D, Lichtenthaler DG, Magaldi RM, Soares AT, Busse AL, Amaral JR, et al. Using temporal orientation, category fluency, and word recall for detecting cognitive impairment: the 10-point cognitive screener (10-CS). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31:4-12. doi: 10.1002/gps.4282.
100. Borges MK, Canevelli M, Cesari M, Aprahamian I. Frailty as a predictor of cognitive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:26. doi: 10.3389/fmed.2019.00026.
101. Arts MH, Collard RM, Comijs HC, Zuidersma M, de Rooij SE, Naarding P, et al. Physical frailty and cognitive functioning in depressed older adults: findings from the NESDO Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17:36-43. doi: 10.1016/j.jamda.2015.07.016.
102. Ribeiro O, Duarte N, Teixeira L, Paúl C. Frailty and depression in centenarians. *Int Psychogeriatr*. 2018;30:115-24. doi: 10.1017/S1041610217001910.
103. Lohman M, Dumenci L, Mezuk B. Sex differences in the construct overlap of frailty and depression: evidence from the Health and

- Retirement Study. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:500-5. doi: 10.1111/jgs.12689.
104. St John PD, Tyas SL, Montgomery PR. Depressive symptoms and frailty. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28:607-14. doi: 10.1002/gps.3866.
 105. Sjöberg L, Karlsson B, Atti AR, Skoog I, Fratiglioni L, Wang HX. Prevalence of depression: comparisons of different depression definitions in population-based samples of older adults. *J Affect Disord.* 2017;221:123-31. doi: 10.1016/j.jad.2017.06.011.
 106. Guerra M, Prina AM, Ferri CP, Acosta D, Gallardo S, Huang Y, et al. A comparative cross-cultural study of the prevalence of late life depression in low and middle income countries. *J Affect Disord.* 2016;190:362-8. doi: 10.1016/j.jad.2015.09.004.
 107. Wang J, Wu X, Lai W, Long E, Zhang X, Li W, et al. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7:e017173. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017173.
 108. Purtle J, Nelson KL, Yang Y, Langellier B, Stankov I, Diez Roux AV. Urban-rural differences in older adult depression: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Am J Prev Med.* 2019;56:603-13. doi: 10.1016/j.amepre.2018.11.008.
 109. Mayerl H, Stolz E, Freidl W. Frailty and depression: reciprocal influences or common causes? *Soc Sci Med.* 2020;263:113273. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113273.
 110. Borges MK, Aprahamian I, Romanini CV, Oliveira FM, Mingardi SVB, Lima NA, et al. Depression as a determinant of frailty in late life. *Aging Ment Health.* 2020 Dec 11:1-7. doi: 10.1080/13607863.2020.1857689. [Epub ahead of print]
 111. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, Casas-Herrero Á, Inzitari M, Martínez-Velilla N. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84:1432-44. doi: 10.1111/bcp.13590.
 112. Rockwood K, Howlett SE. Age-related deficit accumulation and the diseases of ageing. *Mech Ageing Dev.* 2019;180:107-16. doi: 10.1016/j.mad.2019.04.005.
 113. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Hill KD, Flicker L. Depression among nonfrail old men is associated with reduced physical function and functional capacity after 9 years follow-up: the

- health in men cohort study. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18:65-9. doi: 10.1016/j.jamda.2016.09.002.
114. Prina AM, Stubbs B, Veronese N, Guerra M, Kralj C, Llibre Rodriguez JJ, et al. Depression and incidence of frailty in older people from six Latin American countries. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019;27:1072-9. doi: 10.1016/j.jagp.2019.04.008.
115. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, et al. No health without mental health. *Lancet*. 2007;370:859-77. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61238-0.

APÊNDICES

Apêndice A: Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE)

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO 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 **DEPRESSÃO COMO PREDITOR PARA FRAGILIDADE NOS IDOSOS: ESTUDO DE COORTE AMBULATORIAL**

PESQUISADOR : Prof. Dr. Ivan Aprahamian

CARGO/FUNÇÃO: pesquisador sênior / docente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 113243
UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Psiquiatria (IPq) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 1 ano

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

1. Justificativa e objetivos do estudo:

O estudo tem como objetivo avaliar a associação entre depressão e fragilidade em pacientes idosos ambulatoriais, em desenho longitudinal, após observação anual.

2. Descrição dos procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados:

Se você decidir participar deste estudo, você será submetido a uma entrevista na qual serão aplicados: um questionário sociodemográfico, clínico e psiquiátrico, escalas para avaliar sintomas depressivos, capacidade funcional e cognitiva, assim como para avaliar a fragilidade. Os testes serão realizados pelo médico e/ou psicólogo.

3. Relação de escalas e procedimentos rotineiros que serão realizados:

- **Escala de Depressão Geriátrica de 15 itens (GDS-15)**
- **Patient Health Questionnaire de 9 itens (PHQ-9)**
- **10-point cognitive screening (10-CS)**
- **Escala FRAIL**
- **Índice de fragilidade – 36 itens (IF-36)**

4. Descrição de possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa:

Os riscos ou desconfortos decorrentes desta pesquisa são mínimos, tendo em vista que se trata de um estudo de observação onde o participante apenas responde a questionários, conforme descrito no item 2.

5. Benefícios para o participante:

Não há benefício garantido diretamente e de imediato para o participante. É possível que os pacientes diagnosticados com algum transtorno depressivo tenham melhor acesso ao tratamento com diminuição da morbidade, hospitalização, custos em saúde e mortalidade.

6. O pesquisador se compromete a utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa.
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 Marcus Kiiti Borges. que pode ser encontrado no endereço Instituto de Psiquiatria, HC/FMUSP Telefone(s) (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 da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP-FMUSP): Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP - 21º andar – sala 36 - CEP: 01246-000 Tel: 3893-4401/4407 E-mail: cep.fm@usp.br
8. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
9. 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. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
12. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **"DEPRESSÃO COMO PREDITOR PARA FRAGILIDADE NOS IDOSOS: ESTUDO DE COORTE AMBULATORIAL"**

Eu discuti com o Dr. MARCUS KIITI BORGES 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 menores de 18 anos, 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 ____/____/____

Apêndice B: Termo de Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da FMUSP

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DEPRESSÃO COMO PREDITOR PARA FRAGILIDADE NOS IDOSOS: ESTUDO DE COORTE AMBULATORIAL

Pesquisador: Ivan Aprahamian

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 12535218.5.0000.0065

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.373.723

Apresentação do Projeto:

adequada

Objetivo da Pesquisa:

avaliar DEPRESSÃO COMO PREDITOR PARA FRAGILIDADE NOS IDOSOS: ESTUDO DE COORTE AMBULATORIAL

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

risco mínimo e de interesse

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

adequada

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

adequado

Recomendações:

sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

**USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP**

Continuação do Parecer: 3.373.723

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1250173.pdf	24/04/2019 02:33:55		Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoFMUSP.pdf	24/04/2019 02:32:14	Ivan Aprahamian	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CEP.pdf	21/03/2019 17:55:00	Ivan Aprahamian	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	27/11/2018 22:57:31	Ivan Aprahamian	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoFMUSP.docx	27/11/2018 22:57:18	Ivan Aprahamian	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 06 de Junho de 2019

**Assinado por:
Antonio de Padua Mansur
(Coordenador(a))**

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

Apêndice C: Questionário demográfico

Sexo	Feminino () Masculino ()
Idade	(valor absoluto)
Escolaridade	(valor absoluto)

Apêndice D: Questionário para avaliação clínica e psiquiátrica

Avaliação psiquiátrica	
	Antecedente pessoal prévio
Depressão	() sim () não
Primeiro episódio	() < 60 anos () ≥ 60 anos
Tentativa de suicídio	() sim () não
Uso de substâncias	() tabagismo () álcool () drogas
Uso de medicações	() opióides () indutores do sono
Uso de antidepressivo	() sim () não Qual(s): Dose: Duração:
Eletroconvulsoterapia	() sim () não
Terapia	() sim () não
	Antecedente pessoal atual
Depressão	() sim () não
Tentativa de suicídio	() sim () não
Uso de substâncias	() tabagismo () álcool () drogas
Uso de medicações	() opióides () indutores do sono
Uso de antidepressivo	() sim () não Qual(s): Dose: Duração:
Eletroconvulsoterapia	() sim () não
Psicoterapia	() sim () não
Outros diagnósticos psiquiátricos	() Transtorno de ansiedade () Transtorno afetivo bipolar () Esquizofrenia () Transtorno de personalidade
Antecedentes familiares psiquiátricos	() sim () não Depressão
	() sim () não Tentativa de suicídio
	() sim () não Demência
Avaliação Clínica	
Comorbidades	
() sim () não Acidente vascular cerebral	() sim () não Hipertensão Arterial
() sim () não Doença renal crônica	() sim () não Diabetes melitus
() sim () não Gota/Artrose	() sim () não Dislipidemia
() sim () não Câncer	() sim () não Insuficiência cardíaca
() sim () não Incontinência urinária	() sim () não Doença arterial coronariana
() sim () não Infarto agudo miocárdio	() sim () não Doença cardiovascular

() sim () não Fibrilação atrial crônica	() sim () não Hipotireoidismo
() sim () não Demência	() sim () não Disfunção sexual
() sim () não Distúrbio sono (insônia)	() sim () não Síndrome vertiginosa
() sim () não Dor crônica(maior parte dos dias)	() sim () não Doença pulmonar obstrutiva crônica
() sim () não Asma	() sim () não Cirrose/Insuficiência hepática
() sim () não Deficiência sensorial auditiva/ visual limitante	() sim () não Obesidade
() sim () não Valvulopatia	() sim () não Hiperplasia prostática benigna
() sim () não Deficiência na marcha e equilíbrio	() outros () sim () não
Polifarmácia (uso ≥ 5 medicamentos)	() sim () não
O uso das medicações é de forma correta?	() sim () não
Prática de atividade física	() sedentário () 2x na semana () 3x ou mais () carga moderada/alta

Apêndice E: Escalas e instrumentos

Depressão (variável independente)	Escala de Depressão Geriátrica - 15 itens – GDS-15 <i>Patient Health Questionnaire</i> - 9 itens – PHQ-9 Critérios diagnósticos para o TDM – DSM-5
Fragilidade (variável dependente)	FRAIL Índice de Fragilidade (IF) - 36 itens – IF-36
Cognição (covariável)	<i>10-point cognitive screening</i> (10-CS)

E1. Escala de Depressão Geriátrica – 15 itens (GDS-15)

1. Está satisfeita(o) com a vida? () Sim () Não
2. Interrompeu muitas de suas atividades? () Sim () Não
3. Acha sua vida vazia? () Sim () Não
4. Aborrece-se com frequência? () Sim () Não
5. Sente-se de bem com a vida na maior parte do tempo? () Sim () Não
6. Teme que algo ruim lhe aconteça? () Sim () Não
7. Sente-se alegre a maior parte do tempo? () Sim () Não
8. Sente-se desamparada(o) com frequência? () Sim () Não
9. Prefere ficar em casa ao invés de sair e fazer coisas novas? () Sim () Não
10. Acha que tem mais problemas de memória que outras pessoas? () Sim () Não
11. Acha que é maravilhoso estar viva(o) agora? () Sim () Não
12. Vale a pena viver como vive agora? () Sim () Não
13. Sente-se cheia(o) de energia? () Sim () Não
14. Acha que sua situação tem solução? () Sim () Não
15. Acha que tem muita gente em situação melhor? () Sim () Não

Pontuação

0 a 5 pontos	Normal
6 a 10 pontos	Depressão leve
11 a 15 pontos	Depressão severa

Pontuação total

E2. Patient Health Questionnaire – 9 itens (PHQ-9)

Durante as últimas 2 semanas, com que frequência você ficou incomodado com algum destes problemas?

	Nenhum dia	Alguns dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
1. Pouco interesse ou prazer em fazer as coisas.	0	1	2	3
2. Sentiu-se “para baixo” desanimado, deprimido ou sem perspectiva.	0	1	2	3
3. Teve dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo, ou dormiu mais do que costume.	0	1	2	3
4. Sentiu-se cansado ou com pouca energia.	0	1	2	3
5. Teve falta de apetite ou comeu em excesso.	0	1	2	3
6. Sentiu-se mal consigo mesmo/a- ou achou que é um fracasso ou que decepcionou sua família ou você mesmo.	0	1	2	3
7. Teve dificuldade em se concentrar nas coisas, como ler ou ver televisão.	0	1	2	3
8. Ficou lento para se movimentar ou falar, a ponto das outras pessoas perceberem? Ou o oposto- Ficou tão agitado/a irrequieto/a que andava de um lado para o outro muito mais do que de costume.	0	1	2	3
9. Pensou em se ferir de alguma forma ou que seria melhor estar morto/a.	0	1	2	3
Escore Final (0-27)				
Se qualquer um dos problemas foi assinalado, indique o grau de dificuldade que os mesmos lhe causaram para realizar seu trabalho, tomar conta das coisas em casa ou para se relacionar com as pessoas.	() Nenhuma dificuldade	() Alguma dificuldade	() Muita dificuldade	() Extrema dificuldade
1-4 () Depressão Mínima	5-9 () Depressão Leve	10-14 () Depressão Moderada	15-19 () Depressão Moderadamente Grave	20-27 () Depressão Grave

*O item é considerado “positivo” diante de uma pontuação 2 ou 3. Ou seja, mais de metade dos dias ou quase todos os dias. O último item (ideação suicida) é considerado positivo diante de qualquer pontuação ≥ 1 .

*Preenchem critério para depressão maior os sujeitos com ≥ 5 itens positivos, sendo que uma deles deve ser obrigatoriamente o primeiro (anedonia) ou o segundo (tristeza).

*O diagnóstico de depressão subsindrômica é indicado por 2-4 itens positivos, sendo que uma deles deve ser obrigatoriamente o primeiro (anedonia) ou o segundo (tristeza).

**O corte ≥ 10 geralmente é utilizado para definir depressão clinicamente significativa e indicar a necessidade de tratamento. O corte ≥ 20 indica necessidade de encaminhamento para um especialista.*

Pontuação total

E3 - Critérios diagnósticos para o TDM pelo DSM – 5

Critérios diagnósticos para o TDM pelo DSM - 5	
A) Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.	
(1) Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (p. ex., sente - se triste, vazio, sem esperança) ou por observação feita por outras pessoas (p. ex., parece choroso).	(2) Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicada por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).
(3) Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta (p. ex., uma alteração de mais de 5% do peso corporal em um mês), ou redução ou aumento do apetite quase todos os dias.	(4) Insônia ou hipersonia quase todos os dias.
(5) Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outras pessoas, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).	(6) Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
(7) Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autorecriminação ou culpa por estar doente).	(8) Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).
(9) Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, uma tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.	
B) Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.	C) O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica. Nota: Os Critérios A - C representam um episódio depressivo maior.
D) A ocorrência do episódio Depressivo maior não é mais bem explicada por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante, outro transtorno do espectro da esquizofrenia e outro transtorno psicótico especificado ou transtorno da esquizofrenia e outro transtorno psicótico não especificado.	E) Nunca houve um episódio maníaco ou um episódio hipomaníaco.

E4. 10-point cognitive screening (10-CS)

Qual ano nós estamos? (0) (1)

Qual mês é este? (0) (1)

Qual a data de hoje? (0) (1)

Vou falar 3 objetivos. Preste atenção. Você deverá repetir os 3 quando eu pedir. Guarde os 3 objetos que logo irei pedir para você falar novamente (pode tentar 3 vezes):

Carro, Vaso, Tijolo.

Fluência verbal animais em 60 segundos:

0-5: 0

6-8: 1

9-11: 2

12-14: 3

15 ou +: 4

Quais objetos você se recorda?

Carro (0) (1)

Vaso (0) (1)

Tijolo (0) (1)

Pontuação total 10-CS

Pontuação total 10-CS Edu

Correção por educação:

-sem educação formal adicionar 2 pontos

-entre 1-3 anos de educação adicionar 1 ponto

Classificação:

≥8 pontos: normal

entre 6-7 pontos: possível comprometimento

0-5 pontos: provável comprometimento

E5. FRAIL

1. Você se sente cansado? (☐) Sim (☐) Não
2. Tem dificuldade para subir um lance de escadas? (☐) Sim (☐) Não
3. Tem dificuldade para andar um quarteirão? (☐) Sim (☐) Não
4. Você tem mais de 5 doenças*? (☐) Sim (☐) Não
5. Você perdeu mais que 5% do seu peso nos últimos 6 meses? (☐) Sim (☐) Não

0 pontos	Não frágil (☐)
1-2 pontos	Pré frágil (☐)
3-5 pontos	Frágil (☐)

Pontuação total

--

E6. IF – 36 itens

☐ Anemia	☐ Insuficiência cardíaca
☐ Artrite	☐ Incontinência urinária
☐ Comprometimento cognitivo	☐ Limitação de atividade
☐ Déficit visual	☐ Necessidade de cuidado
☐ Diabetes mellitus	☐ Osteoporose
☐ Dispnéia	☐ Quedas
☐ Doença renal crônica	☐ Parkinsonismo e tremor
☐ Doença do sono	☐ Perda de peso e anorexia
☐ Doença vascular periférica	☐ Polifarmácia
☐ Doença do sistema urinário	☐ Problemas em pés
☐ Doença tireoidiana	☐ Problema de mobilidade
☐ Doença respiratória	☐ Restrito em casa
☐ Doença cerebrovascular	☐ Surdez
☐ Doença arterial coronariana	☐ Tontura
☐ Fibrilação atrial	☐ Valvopatia
☐ Fratura por fragilidade	☐ Vulnerabilidade social
☐ Hipertensão	☐ Úlcera de pele

☐ Hipotensão/síncope	☐ Úlcera péptica
---	---

Total de variáveis

Índice de fragilidade