SUMIKA MORI LIN

Associação da síndrome de fragilidade com a função cognitiva em idosos com queixas de memória

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

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Educação e Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Claudia Kimie Suemoto

SÃO PAULO

2021

SUMIKA MORI LIN

Associação da síndrome de fragilidade com a função cognitiva em idosos com queixas de memória

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

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Educação e Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Claudia Kimie Suemoto

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

Lin, Sumika Mori
Associação da síndrome de fragilidade com a função cognitiva em idosos com queixas de memória / Sumika Mori Lin. -- São Paulo, 2021.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de Concentração: Educação e Saúde.
Orientadora: Claudia Kimie Suemoto.

Descritores: 1.Fragilidade 2.Idoso fragilizado 3.Cognição 4.Memória 5.Demência 6.Testes neuropsicológicos 7.Disfunção cognitiva 8.Envelhecimento cognitivo 9.Velocidade de caminhada 10.Força muscular

USP/FM/DBD-068/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico este trabalho aos meus filhos Samuel, Filipe e Sofia, que são a minha maior fonte de aprendizado e amor. Eles me fazem lembrar todos os dias de que podemos ser melhores uns com os outros, e assim sermos melhores para o mundo.

Agradecimentos

À Profa. Claudia Kimie Suemoto, que com sua imensa dedicação à pesquisa e ao ensino fizeram possível a minha introdução ao mundo acadêmico. Por sua persistência e paciência infindável na minha jornada neste doutorado.

Ao Prof. Dr. Wilson Jacob Filho pela generosidade de confiar a mim o Ambulatório de Fragilidade do Serviço de Geriatria do HC-FMUSP, no qual tenho a honra de participar da formação de médicos residentes e onde pude viabilizar este doutorado.

Ao Prof. Dr. Daniel Apolinário pela criação da Coorte de Fragilidade Cognitiva, pelo generoso convite em fazer parte deste projeto, e no compartilhamento de seu vasto conhecimento.

Ao Prof. Dr. Ivan Aprahamian com quem dividimos o interesse no assunto síndrome de fragilidade, com quem compartilhamos idéias, ideais e publicações.

A Dra. Regina Miksian Magaldi, na condição de coordenadora do Ambulatório de Memória do Idoso, ofereceu ampla parceria com o Ambulatório de Fragilidade para as avaliações clínicas e cognitivas pertinentes ao projeto.

A Ft. Fabiana Cassales Tosi que na condição de fisioterapeuta fez as diversas avaliações físicas, mas que na condição de amiga, fez nossos dias muito mais felizes.

A Ma. Ft. Gisele Cristina Vieira que com sua competência e assertividade fazia as avaliações físicas fluírem com eficiência e segurança.

A Edna Aparecida Vucovic, nossa voluntária querida que manteve nossas agendas organizadas e nosso bem estar e leveza em ordem.

A todos os integrantes do Ambulatório de Memória do Idoso que fizeram as extensas, detalhadas e ricas avaliações neuropsicológicas que fizeram possível este projeto.

A Marlene Alves Ferreira que cuida de meus filhos, mas principalmente de mim, pois sem a tranquilidade que ela me dá, nada disso seria possível.

A minha ex-secretária Ilzete Rodrigues por seu entusiasmo e infinita crença na minha capacidade, que na verdade sempre foi inspirada na dela.

A minha atual secretária Solange Faria Ibanez que meu trouxe uma mistura muito ímpar de ímpeto e paz, e a certeza que organização tem muito a ver com a paz.

As minhas companheiras médicas de consultório, Dra. Juliana Pastorelli Braga e Dra. Thatiana Tiemi Ikeda, que sempre estiveram disponíveis para momentos de excesso de trabalho e de alegrias.

Aos meus muitos amigos que sempre prezaram pelo meu bem estar e por persistentemente me perguntarem como estava o doutorado, e a aqueles ainda mais próximos cuidaram de mim quando precisei.

Ao Dr. Chin Shien Lin, que por seu encanto permanente pela ciência compartilhado em sua família de grandes médicos, me fez querer compartilhar deste encanto.

Aos meus irmãos Satomi Mori e Takehiro Mori, que sempre foram fonte de inspiração e admiração pelas suas carreiras bonitas e bem sucedidas em suas respectivas áreas.

Aos meus maravilhosos pais Kiwao Mori e Tsunako Mori, que sempre mantiveram em mim a certeza de que podemos fazer melhor, e de que devemos ser corretos e tementes a Deus.

Ao meu filho Samuel que preparou vários jantares para mim e seus irmãos enquanto estive atarefada com a tese de doutoramento.

Ao meu filho Filipe que organizou a mesa após os jantares que o irmão preparou.

A minha filha Sofia que trazia à minha escrivaninha água, desenhos e um abraço carinhoso.

Aos meus pacientes que tem ou não a síndrome de fragilidade, que me permitem diariamente me intrigar e ter a sensação de que precisamos conhecer mais a síndrome, para cuidar melhor.

Epígrafe

“Nada do que vivemos tem sentido se não tocamos o coração das pessoas”

Cora Coralina

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

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação.

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

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

Sumário

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Lista de Abreviaturas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO 1

1.1 A Síndrome de Fragilidade 3

1.2 Funções Cognitivas e o Envelhecimento 8

1.3 Associações entre a síndrome de fragilidade e desempenho cognitivo 12

2. OBJETIVOS 17

2.1 Objetivos de Pesquisa 18

2.2 Hipótese de Pesquisa 18

3. MÉTODOS 19

3.1 Desenho 20

3.2 População 20

3.2.1 Critérios de Inclusão *20*

3.2.1 Critérios de Exclusão *20*

3.3 Ambientes 21

3.3.1 Ambiente de Recrutamento *21*

3.3.2 Ambientes de coleta de dados *22*

3.4 Dados sociodemográficos e clínicos 23

3.4.1 Gerenciamento de dados *23*

3.4.2 Coleta de dados sociodemográficos *24*

3.4.3 Coleta de dados clínicos *24*

3.5 Bateria Neuropsicológica 24

3.5.1 Aprendizado Verbal de Hopkins Revisado (HVLT-R) - Evocação Imediata *25*

3.5.2 Memória Lógica 1 – História A da Escala de Memória de Wechsler – Revisada (WMS-R) *26*

3.5.3 Subteste Dígitos da Escala Wechsler de Inteligência para adultos (WAIS-III) ... 26
3.5.4 Teste de Trilhas Coloridas 1 e 2 ... 26
3.5.5 Raciocínio Matricial da Escala Wechsler Abreviada de Inteligência (WASI) ... 27
3.5.6 Orientação de Linhas da Bateria Reprodutível para Avaliação do Status Neuropsicológico (RBANS) ... 27
3.5.7 Teste do Desenho do Relógio – CLOX 1 ... 27
3.5.8 Aprendizado Verbal de Hopkins Revisado (HVLT-R) - Evocação Tardia ... 28
3.5.9 Aprendizado Verbal de Hopkins Revisado (HVLT-R) – Reconhecimento ... 28
3.5.10 Memória Lógica 2 – História A da Escala de Memória de Wechsler– Revisada (WMS-R) ... 28
3.5.11 Fluência Verbal para Animais ... 29
3.5.12 Teste de Nomeação de Boston – Versão com 30 itens ... 29
3.6 Escores Compostos dos Testes Neuropsicológicos ... 29

3.7 Avaliação Física ... 30

3.7.1 Medidas Biométricas ... 30
3.7.2 Critérios de Fragilidade ... 30
3.8 Análise Estatística ... 34

3.9 Considerações Éticas ... 35

4. RESULTADOS ... 36

4.1 Casuística ... 37

4.2 Análise descritiva ... 38

4.2.1 Variáveis sociodemográficas e clínicas ... 38
4.2.2 Fragilidade ... 42
4.2.3 Avaliação neuropsicológica ... 43
4.3 Associação entre fragilidade e performance cognitiva ... 45

4.4 Análise de Interação ... 50

5 DISCUSSÃO ... 63

5.1 Associação entre pré-fragilidade e memória ... 64

5.2 Associação entre velocidade de marcha e desempenho cognitivo ... 67

5.3 Associação entre força muscular e desempenho cognitivo ... 69

5.4 Interação entre escolaridade, fragilidade e seus componentes e o desempenho cognitivo ... 70

5.5 Forças do Estudo ... 72

5.6 Limitações do estudo ... 73

5.7 Estudos Futuros ... 74

6 CONCLUSÕES ... 75

7 REFERÊNCIAS ... 77

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características sociodemográficas de acordo com o status de fragilidade (n = 160) .....página 36

Tabela 2.1 - Características clínicas avaliadas pelo índice de comorbidades de Charlson de acordo com o status de fragilidade (n=160) .....página 40

Tabela 2.2 Características clínicas adicionais de acordo com o status de fragilidade (n=160) ..... página 41

Tabela 3.1 - Frequência dos critérios de fragilidade entre pré-frágeis e frágeis (n = 134) ..... página 42

Tabela 3.2 – Análise descrita das variáveis contínuas dos critérios de fragilidade (n=160) ..... página 43

Tabela 4 – Descrição da bateria neurocognitiva de acordo com o status de fragilidade (n = 160) ..... página 44

Tabela 5 - Classificação da função cognitiva por diagnóstico de normalidade, declínio cognitivo subjetivo e demência por status de fragilidade..... página 45

Tabela 6 – Associação entre fragilidade e performance cognitiva global e por domínios (n = 160) ..... página 46

Tabela 7 - Associação entre velocidade de marcha e performance cognitiva global e por domínios (n=160) ..... página 48

Tabela 8 - Associação entre força muscular e performance cognitiva global e por domínios (n=160) ..... página 49

Lista de Figuras

Figura 1 - Fisiopatologia da Síndrome de Fragilidade segundo o critério fenotípico..... página 6

Figura 2 - Fragilidade como um modelo de envelhecimento acelerado .....página 7

Figura 3 - Evolução do envelhecimento cognitivo patológico.....página 10

Figura 4 - Fatores de risco e mecanismos fisiopatológicos comuns a síndrome de fragilidade e ao declínio cognitivo..... página 13

Figura 5 - Fluxograma dos participantes do estudo..... página 38

Figura 6: Interação entre escolaridade e fragilidade no desempenho cognitivo global. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e fragilidade..... página 51

Figura 7: Interação entre escolaridade e fragilidade no desempenho da memória. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e fragilidade.....página 51

Figura 8: Interação entre escolaridade e fragilidade no desempenho da atenção. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e fragilidade.....página 52

Figura 9: Interação entre escolaridade e fragilidade no desempenho da linguagem. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e fragilidade.....página 52

Figura 10: Interação entre escolaridade e fragilidade no desempenho da função executiva. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e fragilidade.....página 53

Figura 11: Interação entre escolaridade e fragilidade no desempenho da função visuoespacial. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e fragilidade.....página 53

Figura 12: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha no desempenho cognitivo global. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha.....página 54

Figura 13: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha no desempenho da memória. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha.....página 54

Figura 14 Interação entre escolaridade e velocidade de marcha no desempenho da atenção. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha.....página 55

Figura 15: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha no desempenho da linguagem. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha. .....página 55

Figura 16: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha no desempenho da função executiva. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e

com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha.....página 56

Figura 17: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha no desempenho da função visuoespacial. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha.....página 56

Figura 18: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator no desempenho cognitivo global. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator.....página 57

Figura 19: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator no desempenho da memória. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator.....página 57

Figura 20: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator no desempenho da atenção. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator.....página 58

Figura 21: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator no desempenho da linguagem. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator.....página 58

Figura 22: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator no desempenho da função executiva. Análise de regressão linear ajustada por

idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator.....página 59

Figura 23: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator e no desempenho da função visuoespacial. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator.....página 59

Figura 24: Interação entre escolaridade e força de preensão palmar e desempenho cognitivo global. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e força de preensão palmar.....página 60

Figura 25: Interação entre escolaridade e força de preensão palmar no desempenho da memória. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e força de preensão palmar.....página 60

Figura 26: Interação entre escolaridade e força de preensão palmar no desempenho da atenção. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e força de preensão palmar.....página 61

Figura 27: Interação entre escolaridade e força de preensão palmar no desempenho da linguagem. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e força de preensão palmar. .....página 61

Figura 28: Interação entre escolaridade e força de preensão palmar no desempenho da função executiva. Análise de regressão linear ajustada por

idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e força de preensão palmar.....página 62

Figura 29: Interação entre escolaridade e força de preensão palmar no desempenho da função visuoespacial. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e força de preensão palmar.....página 62

Figura 30: Evolução paralela entre envelhecimento cognitivo patológico e o envelhecimento físico.....página 66

Lista de Siglas

AMI : Ambulatório de Memória do Idoso

DA: demência de Alzheimer

DV: demência vascular

MEEM: mini-exame do estado mental

SGHC-FMUSP: Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

SF: síndrome de fragilidade

TN: transtorno neurocognitivo

RESUMO

Lin SL. *Associação da síndrome de fragilidade com a função cognitiva em idosos com queixas de memória* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: O envelhecimento populacional advindo da transição epidemiológica traz desafios nos cuidados aos idosos. O comprometimento cognitivo e a síndrome de fragilidade são condições de alta prevalência e são causadoras de alta morbimortalidade. A coocorrência destas condições tem sido descrita, e o entendimento do comprometimento cognitivo associados a síndrome de fragilidade é pouco descrita, principalmente em países em desenvolvimento. A queixa de memória pode ser uma porta de entrada para a melhor compreensão da evolução do comprometimento cognitivo em idosos frágeis. O diagnóstico precoce de disfunções físicas e cognitivas podem colaborar com a criação de melhores opções de tratamento. **Objetivo:** Avaliar a associação entre a síndrome de fragilidade e o desempenho cognitivo em idosos com queixas de memória. **Métodos:** Participantes idosos ambulatoriais com queixas de memória auto referida ou notada por familiares e/ou médicos, foram avaliados com uma bateria neuropsicológica que avaliou a função cognitiva global, a memória, a atenção, a linguagem, a função executiva e a habilidade visuoespacial. Foram usados os critérios fenotípicos que identificaram os frágeis, pré-frágeis ou robustos. Foram usados modelos de regressão linear com ajustes para variáveis sociodemográficas. Utilizamos também análises de interação de educação com fragilidade e seus componentes sobre o desempenho cognitivo por domínios. **Resultados:** Foram avaliados 160 participantes, com idade média de 80,3±6,5 anos, 73% eram mulheres, tinham 5,6±5,2 anos de escolaridade e 64% eram brancos. 16% eram robustos, 61% eram pré-frágeis e 23% frágeis. O estado de pré-fragilidade se associou a um pior desempenho no domínio de memória (Z-escore – 0,37; -0,74 a -0,01, p = 0,046). A lentificação medida por velocidade de marcha associou-se a pior desempenho cognitivo global, na memória, atenção e linguagem. A velocidade de marcha com distrator associou-se com pior desempenho em todas os domínios cognitivos e global. Houve interação de menor escolaridade com a lentificação mostrando pior desempenho cognitivo global, da atenção e da função executiva. **Conclusão:** Em idosos com queixa de memória, a avaliação precoce do status de fragilidade e de lentificação pode colaborar para a detecção de disfunções cognitivas.

Descritores: Fragilidade; Idoso fragilizado; Cognição; Memória; Demência; Testes neuropsicológicos; Disfunção cognitiva; Envelhecimento cognitivo; Velocidade de caminhada; Força muscular.

ABSTRACT

Lin SL. *Association of frailty syndrome with cognitive function in older adults with memory complaints* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Introduction: Population aging resulting from the epidemiological transition brings challenges in caring for older adults. Cognitive impairment and frailty syndrome are conditions of high prevalence and cause high morbidity and mortality. The co-occurrence of these conditions has been described, and the understanding of cognitive impairment associated with frailty syndrome is poorly described, especially in developing countries. The memory complaint can be a gateway to a better understanding of the evolution of cognitive impairment in frail elderly. The early diagnosis of physical and cognitive disorders can collaborate with the creation of better treatment options. **Objective:** To evaluate the association between frailty syndrome and cognitive performance in older people with memory complaints. **Methods:** Older outpatients with complaints of self-reported or memory complaints by family members and/or physicians, were assessed with a neuropsychological battery that assessed overall cognitive function, memory, attention, language, executive function and visuospatial ability. The phenotypic criteria that identified the frail, pre-frail, or robust were used. Linear regression models adjusted for sociodemographic variables were used. We also investigated the interaction of education with frailty and its components on cognitive performance by domains. **Results:** 160 participants were evaluated, with an average age of 80.3 ± 6.5 years, 73% were women, had 5.6 ± 5.2 years of schooling and 64% were white. 16% were robust, 61% were pre-frail, and 23% frail. The pre-frailty state was associated with a worse performance in the memory domain (Z-score - 0.37; -0.74 to -0.01, p = 0.046). The slowness measured by gait speed was associated with worse global cognitive performance, and with memory, attention, and language. Walking speed with a distractor was associated with worse performance in all cognitive domains. There was an interaction of less education with slowing showing worse global cognitive performance, attention, and executive function. **Conclusion**: In older people with memory complaints, early assessment of frailty and slowness can contribute to the detection of cognitive disorders.

Descriptors: Frailty; Frail elderly; Cognition; Memory; Dementia; Neuropsychological tests; Cognitive dysfunction; Cognitive aging; Walking speed; Muscle strength.

1. Introdução

A história do envelhecimento sofreu uma grande transformação no último século devido a transição epidemiológica decorrente de mudanças sociais, econômicas, ambientais, de medidas sanitárias, e progressos tecnológicos na saúde, trazendo um substancial aumento da expectativa de vida (1). Este processo permanece ocorrendo dinamicamente no mundo. Somente nos últimos 20 anos, houve um incremento próximo de 10 anos à expectativa de vida que passou de 67 anos para 76 anos (2). No Brasil, passaremos dos atuais 10% de idosos (indivíduos com 65 anos ou mais), para 23% em 2050 (3), período na qual 80% dos idosos no mundo estarão em países em desenvolvimento (4). Atualmente, o cidadão brasileiro aos 60 anos de idade tem uma expectativa de mais 21 anos de vida (5). Entretanto, o processo de envelhecimento traz um aumento expressivo de doenças crônicas não transmissíveis, sendo que atualmente elas são as principais causas de dependência funcional e mortalidade (6,7).

Entre as doenças crônicas não transmissíveis, a Organização Mundial de Saúde incluiu como prioridades globais em seu relatório sobre o Envelhecimento e Saúde (8) a necessidade de atenção especial à síndrome da fragilidade (SF) e aos transtornos neurocognitivos (TN), principalmente sua manifestação clínica mais grave que são as demências. Há uma especial preocupação relativa às demências em países em desenvolvimento. A expectativa é de que o número de pessoas com demência aumente em cerca de três vezes no mundo e alcance os 135,5 milhões em 2050, sendo que o aumento esperado para a Europa no período é de duas vezes, enquanto que na América

Latina e África seja de quatro vezes (9). As demências causam perda funcional (10), alto custo econômico (11), social (12) e morte (13).

A identificação e implementação de prevenção para as demências têm sido pesquisadas (14), sendo a SF um potencial fator de risco (15). A SF tem adquirido progressiva importância na literatura médica geriátrica (16), com um notável aumento de publicações a respeito. A primeira publicação indexada sobre o assunto foi em 1973. Desde então há um aumento progressivo das publicações com 1.271 artigos indexados no Pubmed até 2015 e o triplo nos últimos cinco anos, sendo 3.736 artigos até 2020 (17). A prevalência de SF pode chegar a 59% em idosos de comunidade (18), sendo provável que a prevalência em países em desenvolvimento seja maior que em países desenvolvidos (19), embora hajam controvérsias (20). O manejo da SF pode ser mais desafiador em países em desenvolvimento diante de maiores limitações a serviços de saúde e de recursos econômicos e sociais (21). A SF tem ainda extensa interface com diversas outras condições clínicas (22–29), mas a associação da fragilidade com os aspectos cognitivos no envelhecimento tem recebido especial atenção na literatura, como discutiremos detalhadamente a seguir (30,31,40–44,32–39). A interface entre desempenho cognitivo e a SF é o foco de nosso trabalho.

1.1 A Síndrome de Fragilidade

Num consenso realizado em 2013, a SF foi estabelecida como uma síndrome médica com múltiplas causas e fatores contribuintes, tendo como marcadores a diminuição da força muscular e da reserva funcional, levando os idosos a um maior estado de vulnerabilidade, implicando em maior morbimortalidade (45). O diagnóstico da SF pode ser feito por diversos

instrumentos (46), contudo existe uma dicotomização na conceituação diagnóstica da SF que aborda a síndrome sobre óticas bastante distintas (47). O critério fenotípico categoriza o indivíduo em robusto, pré-frágil, ou frágil, a partir de cinco itens (perda de peso, lentificação, fraqueza, exaustão e inatividade física) (48). Tem como prerrogativa uma fisiopatologia própria e a origem eminentemente biológica, marcada pela baixa reserva fisiológica, e está intrinsecamente relacionada à diminuição da capacidade homeostática de múltiplos sistemas orgânicos, decorrente de uma baixa eficiência na respiração mitocondrial (Figura 1) (49). Tal deficiência gera estresse oxidativo e uma ativação inflamatória sistêmica, com níveis séricos elevados de interleucina-6, fator de necrose tumoral e de proteína C reativa; alterações endócrinas como deficiências de hormônio de crescimento, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, achatamento da resposta fisiológica do cortisol, desnutrição calórico-proteica e deficiência de oligoelementos (50).

Já a teoria do acúmulo de déficits tem como ponto central a pluralidade causal, incluindo componentes biológicos, psíquicos, sociais e ambientais (51). Segundo essa teoria, a soma de múltiplas condições gera um estado de fragilidade. Desta forma, a partir de uma avaliação geriátrica ampla com trinta ou mais itens, a presença da SF é definida, por exemplo, por uma razão igual ou superior a 0,25 (52). A avaliação geriátrica ampla da qual o índice de fragilidade deriva pode ser feita sem um padrão, sendo a sua construção passível de ser feita de acordo com a preferência dos profissionais de saúde que irão utilizá-la (53). Estudos posteriores mostram a possibilidade da razão do índice de fragilidade ter diferentes números de corte baseados em avaliações geriátricas amplas diferentes da originalmente descrita, possivelmente para se alcançar um

índice com um melhor valor preditivo para desfechos desfavoráveis (54,55). O índice de fragilidade é uma variável contínua, e por isso traz a possibilidade de medir desfechos desfavoráveis sem a categorização, com gravidade crescente até um valor de 0,67, número considerado como definidor de inviabilidade clínica (56).

Ambas as teorias são extensamente utilizadas na literatura médica (57), sendo comparada por alguns autores. Sua capacidade preditiva para perda funcional foi medida por Malmstrom et al., na qual o critério fenotípico teve melhor desempenho na predição de perda funcional para atividades básicas e instrumentais após três e nove anos de seguimento, assim como um melhor poder de associação com a mortalidade (58). Entretanto, Woo et al. demostraram que os dois critérios apresentaram poder de predição semelhante para os mesmos desfechos num seguimento de cerca de quatro anos numa coorte com quatro mil indivíduos (59). O critério fenotípico demostra ter uma base sólida de fisiopatologia, além de uma boa capacidade preditiva para perda funcional e mortalidade, enquanto o índice de fragilidade demonstra ser um modelo de fácil utilização em bancos de dados e em serviços que utilizam avaliação geriátrica ampla (57).

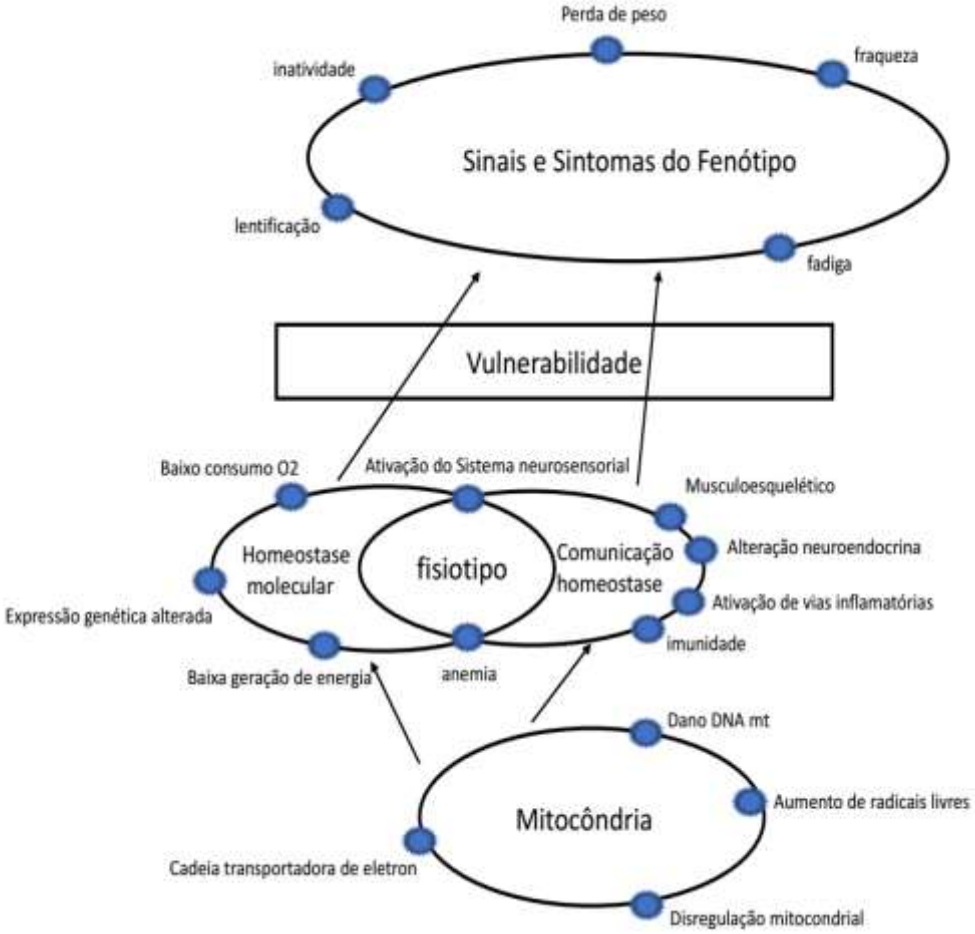

Figura 1 Fisiopatologia da síndrome de fragilidade segundo o critério fenotípico. Adaptado de Hazards Geriatric Medicine and Gerontology, 2009, 6ª edição.

A SF compartilha mecanismos fisiopatológicos semelhantes à fisiopatologia do envelhecimento. Contudo, devido a um estado de reserva fisiológica diminuída, estresses intrínsecos e/ou extrínsecos que em indivíduos robustos podem não manifestar sintomas, em indivíduos frágeis podem gerar o adoecimento e consequentemente a ocorrência de eventos adversos, como perda funcional e mortalidade precoces, sendo assim, um modelo de envelhecimento acelerado (Figura 2) (60). Pacientes com a SF têm um risco aumentado para quedas [OR= 2,44 (IC 95%=1,95– 3,04)] (61), perda funcional

[OR= 2,79 (IC 95%=2,31– 3,37)] (61), hospitalização [HR= 1,27 (IC 95%=1,11–1,46)] (48) e óbito [HR= 6,03 (IC 95%=3,00– 12,08)] (62).

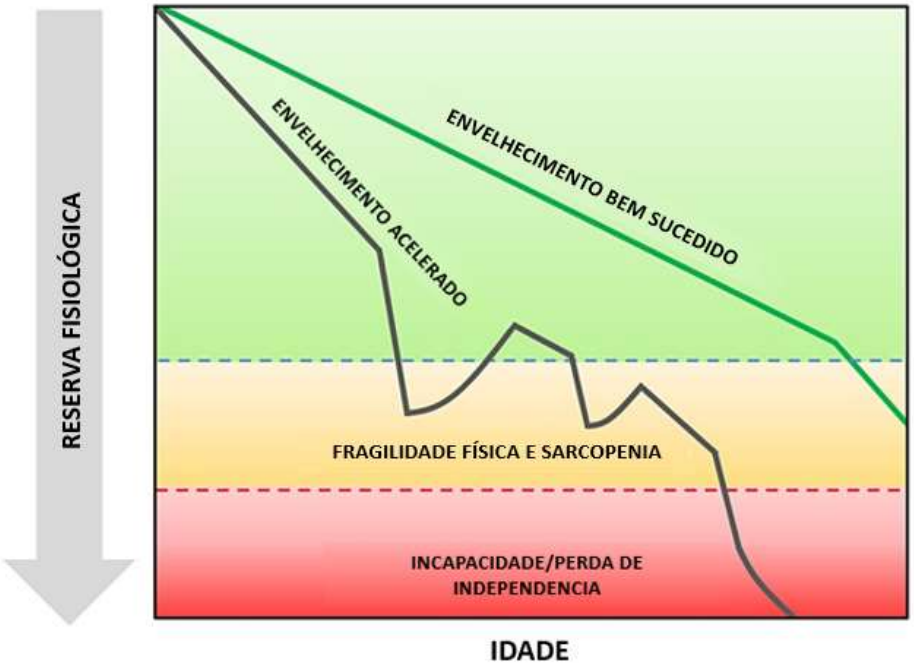

Figura 2: Fragilidade como um modelo de envelhecimento acelerado. Adaptado de Calvani R, Marini F, Cesari M, et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(4):278-286. Doi:10.1002/jcsm.12051

Os estudos de prevalência da SF têm sido feitos em sua maioria em países desenvolvidos (20). Da Mata e colaboradores identificaram uma prevalência de 19,6% da SF na população latino-americana. O estudo ELSI-Brasil, um estudo representativo da população idosa brasileira que usou os critérios fenotípicos de fragilidade, encontrou uma prevalência de 13,5% em idosos de 60 anos ou mais. Contudo, uma revisão sistemática com dados do

Brasil mostrou uma prevalência de 24% de fragilidade entre idosos não institucionalizados, usando diversos instrumentos diagnósticos. Quando utilizado o critério fenotípico, a prevalência foi de 16% e a prevalência de pré-fragilidade foi de 55% (63). Portanto a maioria dos idosos de comunidade exibem algum grau da SF, e a idade é o principal fator de risco (64). Na faixa etária dos 60-64 anos a prevalência em países em desenvolvimento é de 6%, sendo que dos 80-84 anos é de 23%, e acima dos 85 anos de 30% (19), sendo portanto uma preocupação de saúde pública (20). A reversão da síndrome torna-se improvável quando causa perda funcional para as atividades básicas de vida diária (16). Portanto, a implementação precoce do diagnóstico da SF na prática clínica para o manejo adequado para retardar a sua evolução ou até mesmo a sua reversão são medidas centrais para a prática clínica (65,66,67).

1.2 Funções Cognitivas e o Envelhecimento

Durante o processo de envelhecimento, o desempenho cognitivo pode variar de indivíduo para indivíduo, podendo haver ganhos de conhecimentos gerais, vocabulário e estabilidade em testes neuropsicológicos (68), mas também perdas relacionadas a senescência, acometendo funções que dependem de velocidade de processamento, memória de trabalho, funções executivas e atenção (69). É sabido que a neuropatologia das demências, em especial da demência de Alzheimer (DA), se instala muitos anos antes das primeiras manifestações clínicas, que incluem entre outras a percepção de piora de memória (70). Contudo, não há evidências de que métodos de rastreio na fase assintomática tenham uma relação custo x benefício favorável ao paciente

(71). Sendo assim, muitos pacientes com um possível quadro de déficit cognitivo recebem atenção médica quando há a percepção auto-referida ou notada por terceiros de piora de sua cognição. O surgimento de queixas auto-relatadas de piora da memória pode ser frequente, mas esta pode estar associadas à depressão e à ansiedade (72,73). Contudo as queixas auto-relatadas de piora de memória podem ser importantes quando são parte da fase inicial das demências, principalmente da demência de Alzheimer (DA) (74), quando o indivíduo refere ter uma percepção de piora da memória, mas não tem alterações em testes de desempenho cognitivo. Esta condição é denominada declínio cognitivo subjetivo (DCS), que quando associada a comemorativos específicos (perfil amnéstico das queixas cognitivas, confirmação de declínio em entrevista com o informante, percepção de que sua memória é pior comparada aos indivíduos da mesma faixa etária ou que o declínio lhe causa preocupação) são chamadas de DCS *plus* e são preditivas de DA sintomática, uma vez que o risco para a conversão para a doença após 7 anos é de 71,4% com um risco 4,5 vezes maior comparado à população da mesma faixa etária sem queixas (75). No processo contínuo e progressivo do envelhecimento cognitivo patológico, temos ainda os diagnósticos do transtorno neurocognitivo (TN) menor quando há alterações em testes neuropsicológicos, mas não há perda funcional em atividades instrumentais, e o TN maior quando há além da alteração em testes neuropsicológicos, perdas funcionais, onde se encaixam os diagnósticos das demências (76) (Figura 3).

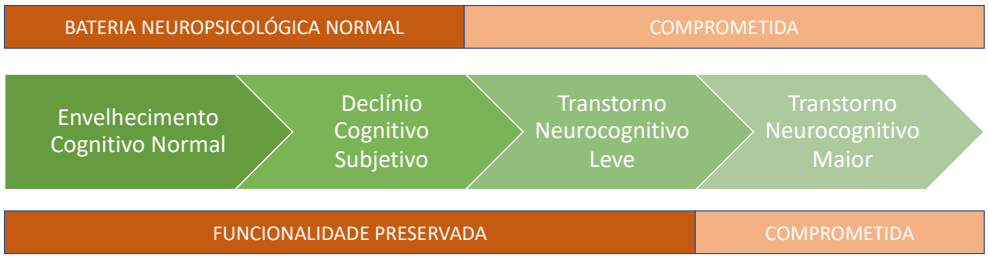

Figura 3. Evolução do envelhecimento cognitivo patológico.

A síndrome demencial é composta por um grupo heterogêneo de doenças, como a DA, demência vascular (DV), demência mista, demência por corpúsculos de Lewy, demência da doença de Parkinson e demência fronto-temporal, entre outros (77). Uma vez que atualmente não temos tratamentos eficientes para as síndromes demenciais, a precocidade de diagnóstico pode ajudar no controles de fatores de risco e principalmente na reabilitação (75).

O desempenho cognitivo pode ser medido com testes de rápida aplicação como são o caso do Mini Exame do Estado Mental® (MEEM) (78) que é o instrumento mais utilizado em estudos clínicos, da Avaliação Cognitiva Montreal (*Montreal Cognitive Assessment* - MoCA) (79) e do Mini-Cog (80), com boa acurácia para diagnosticar declínio cognitivo e demências, principalmente como medida global de cognição.

Contudo, uma a avaliação detalhada por domínios cognitivos pode sugerir diagnósticos etiológicos e auxiliar na avaliação da dimensão do acometimento da função cognitiva, trazendo possibilidades de intervenções específicas e precoces (81). Os domínios cognitivos podem ser classificados de

diversas maneiras, e podem ser avaliados em baterias neuropsicológicas que em geral compreendem os seguintes domínios (82):

(1) memória: é a mais complexa e multifacetada das funções cognitivas. Seu conceito central é a capacidade de aprender novas informações, retê-las e acessá-las em conformidade com as funções em execução;

(2) atenção: permite a seletividade das informações mais relevantes e a permanência do foco em atividades longas que necessitem de concentração;

(3) funções visuoespaciais: permitem que o indivíduo identifique no espaço a localização de um estímulo;

(4) função executiva: compreendem as ações cognitivas necessárias para que o indivíduo realize uma tarefa, compreendendo componentes ativos e inibitórios tanto da cognição quanto da emoção, nas quais os mecanismos automáticos não são suficientes para a execução;

(5) linguagem: compreendem as funções relacionadas a comunicação como compreensão e fala.

Existem padrões de comprometimento cognitivo que podem sugerir a etiologia dos transtornos neuropsicológicos, tal como pior desempenho em função executiva e atenção na demência vascular (DV) (83), comprometimento global, mas predominantemente de memória na DA (84), sendo as diferenças mais notáveis quanto mais precoce o diagnóstico (83).

1.3 Associações entre a síndrome de fragilidade e desempenho cognitivo

A coocorrência da SF e de declínio cognitivo têm sido descritas na literatura e a associação de ambas as síndromes é complexa, com similaridade de fatores de risco e de fisiopatologia (Figura 4). Em ambas as condições, observa-se uma inflamação crônica, que pode ser medida através da presença de espécies reativas de oxigênio, que são marcadores de baixa eficiência da respiração mitocondrial (85), e por altos níveis de interleucina-6 e proteína C reativa. Fatores nutricionais com déficit nutricional e emagrecimento também podem estar presentes nas duas síndromes (86). Contudo, o consumo alimentar inadequado, associado ao comportamento sedentário, podem trazer componentes da síndrome metabólica, como resistência insulínica, diabetes, hipertensão e dislipidemia, que levam a disfunção endotelial, e eventos micro ou macrovasculares. Pesam ainda os fatores endócrinos, onde a falta de vitamina D e a diminuição de hormônios sexuais estão relacionadas à piora de ambas as condições (87).

Entretanto, não há clareza da direcionalidade da relação entre SF e declínio cognitivo, uma vez que a fragilidade é descrita como um fator de risco para declínio cognitivo e vice-versa (88–91). Além disso, a presença de uma síndrome pode acontecer de forma isolada e independente da outra, visto que existem idosos com desempenho cognitivo preservado e frágeis, enquanto que outros idosos com declínio cognitivo são robustos (92,93).

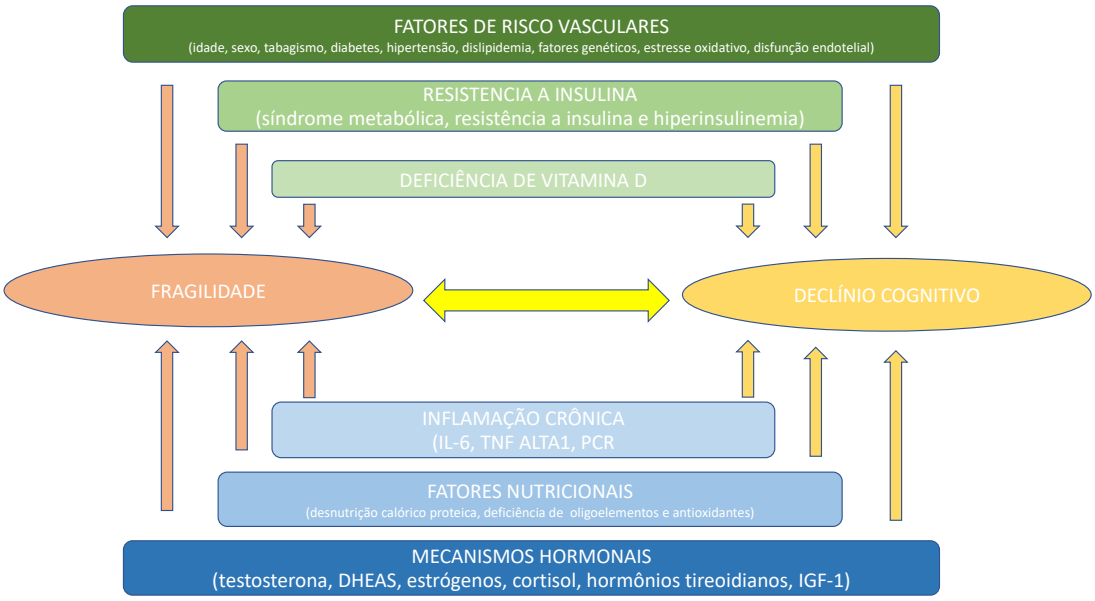

Figura 4. Fatores de risco e mecanismos fisiopatológicos comuns à síndrome de fragilidade e ao declínio cognitivo. IL-6: interleucina 6, TNF: fator de necrose tumoral, PCR: proteína C reativa, DHEAS: desidroepiandrosterona, IGF-1: fator de crescimento análogo a insulina tipo 1. Adaptado de Halil M, Cemal Kizilarslanoglu M, Emin Kuyumcu M, Yesil Y, Cruz Jentoft AJ. Cognitive aspects of frailty: mechanisms behind the link between frailty and cognitive impairment. J Nutr Health Aging. 2015 Mar;19(3):276-83. doi: 10.1007/s12603-014-0535-z. PMID: 25732212.

Há evidências de associação da SF com todos os estágios da evolução do envelhecimento cognitivo normal e patológico. A associação de diminuição da função cognitiva em idosos frágeis foi demostrada por Auyeung et al. numa coorte de população chinesa, na qual a presença de síndrome de fragilidade foi associada a um pior desempenho no MEEM num seguimento de quatro anos, principalmente em mulheres, nas quais todos os cinco itens dos critérios diagnósticos fenotípicos de fragilidade estiveram associados a uma queda discreta, mas significativa do desempenho cognitivo (94). Em 2014, Kulmala et al. (38) investigaram a associação da SF com demências, num estudo

transversal de base populacional. O diagnóstico de demência foi dado de acordo com o DSM-IV e o desempenho cognitivo medido também pelo MEEM. Houve um aumento do risco em que indivíduos frágeis tiveram 7,4 vezes mais chance de declínio cognitivo, 6,5 vezes mais chance de demências, 6,7 vezes mais chance de DV e 3,2 vezes mais chance de DA. Entretanto, poucos estudos têm sido feitos com o foco em fragilidade e cognição em países em desenvolvimento. No Brasil, Macuco et al. demonstraram que a fragilidade associou-se a pior desempenho global avaliado pelo MEEM num estudo transversal. Além disso, foi observado pior desempenho nas questões sobre orientação, cálculo, memória imediata, memória tardia e na função executiva do MEEM (95).

Em estudo longitudinais, numa população de americanos de origem mexicana, Samper-Terner et al. (88) encontraram pior desempenho cognitivo no MEEM em indivíduos frágeis num seguimento de 10 anos entre os participantes com score de MEEM maior que 21. A queda de desempenho cognitivo foi significativamente pior em frágeis, chegando a 0,7 pontos por ano. Nesta mesma coorte, foi observado que independentemente do status de fragilidade, idosos com menor status cognitivo (MEEM < 21) evoluíram com maior perda de força esquelética portanto de maior perda funcional. (96) E por fim, idosos com score de MEEM < 21 tiveram um risco aumentado de desenvolvimento de fragilidade e pré-fragilidade, na ordem de 9% por ano do que os com desempenho cognitivo superior a 21 pontos no MEEM. Meta-análises têm reforçado esses achados, mostrando um aumento de 1,8 vezes na incidência de demência em indivíduos com fragilidade comparados a idosos robustos (32).

Além da associação clara da SF com um pior desempenho cognitivo, estudos mostraram a associação de medidas físicas que compões a SF com a

função cognitiva (97). A primeira descrição da lentificação da marcha com um pior desempenho cognitivo foi feita em 1998 numa pequena coorte que mostrou que indivíduos mais lentos apresentaram mais declínio cognitivo num seguimento de 3 anos (98). Desde então outros estudos descreveram a mesma associação (99). Em 2013, Verghese et al. propuseram a síndrome do risco cognitivo motor, na qual indivíduos que apresentavam lentificação de marcha acrescida a queixa de memória foram classificados como portadores da síndrome. Num seguimento de cerca de 3 anos, o risco de desenvolvimento de demência foi de 3 vezes, e de desenvolvimento de DV de 13 vezes comparados aos normais (100). A marcha é compreendida como um ato automatizado com comandos predominantemente subcorticais (101), contudo a avaliação da velocidade de marcha pode ser potencializada pelo uso de distratores que demandem funções conscientes e corticais enquanto o teste é realizado, como é o caso da atenção, linguagem, cálculos e função executiva (102). Outro componente da SF associado a pior função cognitiva é a fraqueza, medida pela força de preensão palmar. Numa coorte americana, a diminuição de 453 gramas (1 libra) de perda de força na preensão palmar ao ano, aumentou o risco de incidência de DA em 1,5% (103). Em outra coorte a diminuição de 5 quilogramas da força num seguimento médio de oito anos, aumentou o risco de declínio cognitivo em 10% (104). Um estudo brasileiro transversal mostrou a associação de baixa força muscular com a memória, linguagem, função executiva, velocidade de processamento e função visuoespacial numa população de adultos acima de 55 anos (105).

Embora a maior parte dos idosos com demência viva em países em desenvolvimento (106), poucos estudos avaliaram a associação entre SF e

performance cognitiva em idosos por domínios cognitivos avaliados por testes neuropsicológicos. Os poucos estudos no Brasil descritos até o momento utilizaram testes de rastreamento, como o MEEM (95,107). Além disso, poucos estudos estudaram a associação de velocidade de marcha e força de preensão palmar com o desempenho cognitivo por domínios (105). O entendimento da associação do desempenho cognitivo em idosos com queixas de memória com a SF ou seus componentes, como velocidade de marcha e força de preensão palmar, podem nos auxiliar a expandir a compreensão dos mecanismos de adoecimento cognitivo e a sua interface com o envelhecimento físico acelerado.

2. Objetivos

2.1 Objetivos de Pesquisa

Objetivo primário: avaliar o desempenho cognitivo global e por domínio, em bateria neuropsicológica em idosos com queixa de memória de acordo com seu status de fragilidade.

Objetivos secundários: avaliar o desempenho cognitivo global e por domínio, em bateria neuropsicológica em idosos com queixa de memória, em associação com velocidade de marcha, velocidade de marcha com distrator e força de preensão palmar.

2.2 Hipótese de Pesquisa

Idosos com queixa de memória terão pior desempenho em domínios cognitivos na presença de fragilidade ou pré-fragilidade. Piores desempenhos cognitivos estarão associados à lentificação motora e à fraqueza muscular.

3. Métodos

3.1 Desenho

Estudo transversal com amostragem de conveniência.

3.2 População

3.2.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos indivíduos idosos (idade ≥ 60 anos) com suspeita de comprometimento cognitivo definida por pelo menos uma das seguintes situações:

- impressão subjetiva do médico responsável pelo seguimento clínico ambulatorial do paciente;
- relato de declínio cognitivo trazido por informante de convívio próximo;
- queixa cognitiva do próprio idoso.

3.2.1 Critérios de Exclusão

- Diagnóstico já estabelecido de demência;
- Presença de delirium no momento da avaliação de acordo com os critérios do DSM-5 (108);
- Incapacidade de deambular sem auxílio de outra pessoa;
- Déficit visual, auditivo, motor ou de linguagem graves o suficiente para impedir a aplicação adequada da bateria neuropsicológica;
- Condição grave ou descompensada que determine sintomas limitantes, instabilidade clínica ou sobrevida estimada menor que um ano, como por exemplo insuficiência cardíaca descompensada, doença pulmonar obstrutiva avançada crônica descompensada, câncer sem perspectiva de

cura com baixa performance física, infecções ativas como broncopneumonias e infecções de urina.

- Estrangeiros sem domínio adequado da língua portuguesa.

3.3 Ambientes

3.3.1 Ambiente de Recrutamento

Os participantes eram pacientes dos ambulatórios do Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SGHC-FMUSP), um hospital de complexidade quaternária financiado pelo Sistema Único de Saúde com recursos estaduais. Participaram do estudo os principais ambulatórios do SGHC-FMUSP em termos de volume de atendimento, sendo eles: o Ambulatório Geral do SGHC-HCFMUSP (serviço que faz o acompanhamento de idosos como pelo menos três diagnósticos crônicos que demandem cuidado geriátrico, sendo os pacientes assistidos por médicos residentes/especializandos de geriatria orientados por médicos geriatras assistentes) e o Ambulatório do Grupo de Assistência Multidisciplinar ao Idoso Ambulatorial (um ambulatório voltado para idosos com boa capacidade funcional, que recebem atendimentos multiprofissionais individuais e em grupos, com o objetivo de manutenção de funcionalidade, com seguimento por toda a vida). Em conjunto, estas unidades são responsáveis pelo seguimento de cerca de 1.800 idosos que tem idade média aproximada de 80 anos, com retornos para consulta médica a cada quatro meses aproximadamente. Nesta instituição, os pacientes realizam os exames solicitados e recebem as medicações prescritas em suas consultas (109).

Os profissionais do SGHC-FMUSP foram informados sobre o estudo e solicitados a encaminhar pacientes com suspeita de comprometimento cognitivo que preencheram os critérios de elegibilidade, notados durante seus atendimentos. Os encaminhamentos foram realizados através do agendamento de consultas no Sistema de Informação e Gerenciamento Hospitalar do HC-FMUSP, com agendamento para a data mais próxima disponível no Ambulatório de Memória do Idoso (AMI), ambiente no qual foi realizada a avaliação cognitiva. O intervalo entre o encaminhamento e a primeira avaliação foi monitorizado para que não houvesse espera de mais de 30 dias.

3.3.2 Ambientes de coleta de dados

A avaliação cognitiva foi realizada no AMI, que funciona no Prédio dos Ambulatórios do HC-FMUSP às segundas-feiras das 7 às 12 horas e tem 4 salas de atendimento. Participaram das avaliações cognitivas geriatras com experiência em avaliação cognitiva e neuropsicólogas contratadas pela Divisão de Psicologia do mesmo hospital. Colaboraram no atendimento um número variável de médicos em regime de Complementação Especializada em Cognição e pós-graduandos da área de cognição.

A avaliação realizada teve duração aproximada de 120 minutos e teve como foco a aplicação de uma bateria neuropsicológica, avaliação de sintomas psiquiátricos, entrevista com um informante de convívio próximo e formulação de diagnósticos, de maneira a contemplar os demais projetos de pesquisa incluídos nesse protocolo.

A avaliação de fragilidade foi realizada no Ambulatório de Fragilidade do SGHC-FMUSP. O Ambulatório de Fragilidade funciona no Prédio dos Ambulatórios do HC-FMUSP às terças-feiras das 7 às 12 horas e tem 4 salas de atendimento. Participaram dessa avaliação uma médica geriatra e duas fisioterapeutas. Colaboraram no atendimento médicos residentes em sistema de rotação e fisioterapeutas em especialização em número variável. A avaliação física teve duração aproximada de 60 minutos e teve como foco os componentes constitucionais e de desempenho físico utilizados para definir a síndrome de fragilidade, incluindo avaliação do estado nutricional, composição corpórea e equilíbrio.

As equipes do AMI e do Ambulatório de Fragilidade receberam treinamentos que precederam o início das avaliações para a padronização da coleta de dados.

3.4 Dados sociodemográficos e clínicos

3.4.1 Gerenciamento de dados

Foi utilizado em todas as avaliações cognitivas, a plataforma de registro eletrônico *Research Eletronic Data Capture* (RedCAP®) que é um sistema integrado *online* para gerencialmente de dados de pesquisa desenvolvido por um consórcio liderado pela Universidade de Vanderbilt. Foram gerados formulários de entrada de dados e a exportação de planilhas para os principais pacotes estatísticos. As avaliações realizadas também foram geradas em formulários impressos, que foram digitalizados para arquivamento na nuvem.

3.4.2 Coleta de dados sociodemográficos

Os dados sociodemográficos foram obtidos através de entrevista estruturada com o próprio sujeito de pesquisa. O informante, quando disponível, foi convidado a confirmar e complementar as informações, procedimento especialmente importante no caso de comprometimento cognitivo. Registramos data de nascimento, gênero, naturalidade, etnia e escolaridade.

3.4.3 Coleta de dados clínicos

Os diagnósticos clínicos foram extraídos da consulta ambulatorial mais recente, conforme registro no prontuário eletrônico institucional, o PRONTMED. Foram extraídos os seguintes diagnósticos: infarto agudo do miocárdio, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, hipertensão arterial, insuficiência arterial periférica, doença pulmonar crônica, tabagismo atual e prévio, úlcera péptica, hepatopatia, etilismo atual e prévio, insuficiência renal crônica, osteoartrose, osteoporose, acidente vascular encefálico, hemiplegia, doença de Parkinson, diabetes, depressão, neoplasia, síndrome da imunodeficiência adquirida. O escore de comorbidades de Charlson foi calculado com essas informações (110). Foram colhidos no prontuário ainda dados referentes ao número total de medicamentos.

3.5 Bateria Neuropsicológica

A bateria neuropsicológica foi construída a partir de uma seleção de testes validados e consagrados na literatura. A escolha dos testes levou em

consideração o tempo de aplicação total de no máximo 120 minutos para evitar fadiga com o prolongamento dos testes. Levando em consideração o perfil dos idosos atendidos no SGHC-FMUSP, não selecionamos nenhuma tarefa envolvendo leitura ou escrita para permitir o uso em analfabetos, assim como a escolha de tarefas de fácil compreensão, adequadas para idosos de baixa escolaridade e ao mesmo tempo sem efeito teto em idosos altamente escolarizados. Por fim, cada domínio foi avaliado por pelo menos dois testes para englobar aspectos diferentes de cada domínio.

A bateria neuropsicológica foi aplicada por médicos e neuropsicólogas treinados através de um manual operacional contendo uma compilação das regras de aplicação e de pontuação para cada teste. Todas as avaliações foram realizadas em salas silenciosas com mesa de apoio, bem iluminadas, sem a presença de acompanhantes.

Os testes foram aplicados na seguinte ordem:

3.5.1 Aprendizado Verbal de Hopkins Revisado (HVLT-R) - Evocação Imediata

Avalia o domínio cognitivo de memória. O teste é baseado na capacidade do paciente de repetir uma lista de 12 palavras que são lidas pelo examinador. A lista é repetida três vezes, portanto a pontuação máxima do teste é de 36. Para avaliar o efeito de aprendizado, é realizado um escore no qual se subtrai o maior valor após a segunda ou terceira leitura da primeira leitura (111).

3.5.2 Memória Lógica 1 – História A da Escala de Memória de Wechsler – Revisada (WMS-R)

Também avalia o domínio cognitivo de memória. Neste teste uma história é lida pelo examinador em forma de uma narrativa curta. O examinado deve imediatamente recontar a história. A pontuação depende da evocação de até 25 unidades de informação padronizadas para o teste (112).

3.5.3 Subteste Dígitos da Escala Wechsler de Inteligência para adultos (WAIS-III)

Avalia o domínio cognitivo da atenção. O examinador lê sequencias de dígitos que deve ser repetida pelo examinado, em ordem direta, e em ordem inversa. As séries de sequências de dígitos são interrompidas se houver fracasso em duas tentativas com o mesmo número de dígitos. O escore é medido pelo número de sequencias repetidas com sucesso, podendo chegar a 30 (113,114).

3.5.4 Teste de Trilhas Coloridas 1 e 2

Avalia o domínio cognitivo de atenção e função executiva. O teste é feito sobre uma folha impressa no qual existem números distribuídos em círculos coloridos. No teste 1, o sujeito deve ligar os números em ordem crescente, sendo assim avaliado a atenção. No teste 2, o avaliado deve ligar os números em ordem crescente alternado em duas cores, adicionando assim elementos de alternância e controle inibitório que avaliam a atenção complexa, portanto a função executiva (115,116).

3.5.5 Raciocínio Matricial da Escala Wechsler Abreviada de Inteligência (WASI)

Avalia a função executiva, mediante organização perceptual e capacidade de abstração para resolução de problemas. Para isso, são apresentadas figuras incompletas, para as quais o avaliado deve entender seu padrão gráfico e escolher entre cinco opções de figuras que completam o padrão determinado. O escore de acertos pode chegar até 32 pontos (117,118).

3.5.6 Orientação de Linhas da Bateria Reprodutível para Avaliação do Status Neuropsicológico (RBANS)

Avalia a função cognitiva de percepção visuoespacial. Baseia-se na capacidade do avaliado em determinar a angulação de 2 linhas originadas no mesmo ponto, em comparação com uma figura padrão que contém 13 linhas originadas no mesmo ponto. Cada acerto é pontuado e o escore pode chegar a 20 (119).

3.5.7 Teste do Desenho do Relógio – CLOX 1

Avalia o domínio cognitivo da função visuoespacial. Numa folha em branco o avaliado deve desenhar um relógio circular analógico, com os ponteiros marcando uma hora e quarenta e cinco minutos. O escore pode chegar a 15 e é feito baseados em critérios pré-estabelecidos (120).

3.5.8 Aprendizado Verbal de Hopkins Revisado (HVLT-R) - Evocação Tardia

Avalia o domínio cognitivo de memória tardia. É uma continuidade do teste HVLT-R, na qual cerca de 30 minutos depois da primeira leitura da lista de palavras, é solicitado ao avaliado recordar livremente a lista de palavras, podendo pontuar até 12 neste teste. A retenção é uma medida adicional que é a fração do número de palavras evocadas tardiamente, pelo maior número de itens evocados na segunda ou na terceira oportunidade de aprendizado (111).

3.5.9 Aprendizado Verbal de Hopkins Revisado (HVLT-R) – Reconhecimento

Avalia o domínio cognitivo memória, e também é uma continuidade do HVLT-R. Nela, o examinado deve reconhecer as palavras lidas na primeira parte do texto, num universo de 24 palavras. Com o intuito de dificultar o reconhecimento, dentre as palavras distratoras, metade são palavras da mesma categoria semântica das palavras originais. O escore é obtido pela subtração do número de acertos pelos falsos positivos, podendo chegar a 12 (111).

3.5.10 Memória Lógica 2 – História A da Escala de Memória de Wechsler– Revisada (WMS-R)

Avalia o domínio cognitivo memória tardia. O teste consiste em solicitar a evocação da história contada no início da bateria neuropsicológica, cerca de 30 minutos depois. Da mesma maneira que a inicial, contam-se as unidades de informação evocadas e o escore podendo chegar a 25 (112).

3.5.11 Fluência Verbal para Animais

Avalia o domínio cognitivo de linguagem. No intervalo de um minuto, o avaliado deve falar o maior número de animais diferentes, e o escore é igual ao número de animais evocados (121).

3.5.12 Teste de Nomeação de Boston – Versão com 30 itens

Avalia a função cognitiva de memória. O teste consiste na apresentação de 30 das 60 figuras originais do teste, com linhas simples, uma de cada vez. O avaliado deve nomear a figura, e se houver falha uma pista semântica padronizada para cada figura é apresentada. O escore é o número total de figuras nomeadas, chegando a 30 pontos (122).

3.6 Escores Compostos dos Testes Neuropsicológicos

Os testes foram agrupados através de escores compostos em cinco domínios estipulados *a priori* com base no racional teórico envolvido:

(1) Memória: HVLT-R Evocação Imediata e Memória Lógica 1, HVLT-R Evocação Livre, HVLT-R Reconhecimento e Memória Lógica 2;

(2) Atenção: Dígitos da WAIS-III e Trilhas Coloridas 1;

(3) Linguagem: Teste de Nomeação de Boston e Fluência Verbal para Animais;

(4) Funções Visuoespaciais: Orientação de Linhas da RBANS e CLOX 1;

(5) Funções Executivas: Trilhas Coloridas 2 e Raciocínio Matricial da WASI.

Foi calculado o z-score de cada teste, subtraindo o escore do participante pelo escore médio da amostra e dividindo esta diferença pelo desvio padrão da

amostra. Para o cálculo do z-score de cada domínio, calculamos a média dos z-scores dos testes que compõem cada domínio e depois padronizamos esta média. Por fim, foi feito um z-score global através do cálculo da média de todos os z-escores e posterior padronização desta média.

3.7 Avaliação Física

3.7.1 Medidas Biométricas

O peso em quilos foi medido com o uso de uma balança digital (modelo Personal, Filizola©), e a altura foi medida em metros, com o indivíduo em pé, sem sapatos ou roupas pesadas. Com isso foi feito o cálculo do índice de massa corpórea (IMC), que é o peso em quilogramas dividido pela altura ao quadrado.

3.7.2 Critérios de Fragilidade

Diante da existência de uma grande variedade de instrumentos para a avaliação de fragilidade foi escolhido o critério fenotípico (48) e a escolha foi feita mediante revisão de literatura e discussão entre os pesquisadores. Para a classificação dos critérios de fragilidade, os indivíduos que não apresentaram nenhum item alterado foram considerados robustos, indivíduos com um ou dois pontos foram considerados pré-frágeis e por fim aqueles que tiveram três a cinco pontos foram considerados frágeis.

Os itens que compõem o critério são descritos em detalhes abaixo:

3.7.2.1 Perda de Peso

A perda de peso foi definida como a perda não intencional de 4,5 kg no ano anterior, ou 5% do peso corporal em um ano documentada pelo

acompanhamento médico e comparada a medida de peso realizada durante esta avaliação. Para aqueles que não tiverem anotação de peso no ano anterior, o pesquisador realizou o cálculo da equivalência de 5% do peso corporal do paciente e perguntou ao paciente ou acompanhante presente se houve perda de peso igual ou superior a este peso. Se o indivíduo ou o acompanhante não soubessem responder à pergunta, foram feitas entrevistas telefônicas adicionais com outros acompanhantes que tivessem convívio muito próximo, para averiguar a perda de peso. Na incapacidade de resposta, o dado foi considerado como faltante.

3.7.2.2 Fraqueza

Foi medida pela força de preensão palmar, na mão dominante do indivíduo, sendo selecionado o maior valor de três medidas consecutivas, com um minuto de intervalo entre as medidas. O indivíduo foi posicionado na posição sentada, numa cadeira sem braços, com os pés firmes no chão, costas eretas com o aparelho em posição vertical, e com a palma da mão e o segundo dedo metacarpofalangeano segurando o aparelho. A força máxima foi feita por cerca de cinco segundos em cada testagem. A força de preensão palmar na mão não-dominante foi avaliada também com o intuito de verificar se a maior força estava realmente presente na mão dominante como descrito em literatura. (48) Na ocorrência de força maior na mão não dominante, foram escolhidos os maiores valores desempenhados em três medidas desta mão. O aparelho utilizado foi o dinamômetro Jamar (Asimow Engineering Co., Los Angeles, Ca).

A presença de fraqueza foi determinada de acordo com os valores de referência do estudo brasileiro Saúde Bem-Estar e Envelhecimento (SABE)

(123). Os valores foram estratificados de acordo com o IMC e gênero da seguinte maneira:

Para homens:

IMC < 22,4 kg/m^2: força ≤ 20,0 kilogramas

IMC 22,5 – 24,6 kg/m^2: força ≤ 21,4 kilogramas

IMC 24,7 – 27,1 kg/m^2: força ≤ 24 kilogramas

IMC > 27,1 kg/m^2: força ≤ 24,0 kilogramas

Para mulheres:

IMC < 23,0 kg/m^2: força ≤13,0 kilogramas

IMC 23,1 – 26,4 kg/m^2: força ≤ 14,0 kilogramas

IMC 26,5 – 29,7 kg/m^2: força ≤14,0 kilogramas

IMC >29,7 kg/m^2: força ≤14,0 kilogramas

3.7.2.3 Exaustão

A exaustão foi avaliada por duas perguntas extraídas do questionário *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D) (124). Foram apresentadas ao participante as seguintes afirmativas numa tradução livre: “Senti que tudo que fiz foi com esforço” e “Não consegui levar adiante minhas coisas. Em seguida, foi perguntado ao indivíduo com que frequência isso ocorreu na semana anterior a entrevista. No caso de resposta positiva para três dias ou

mais para pelo menos uma das perguntas, o indivíduo foi considerado como tendo exaustão.

3.7.2.4 Velocidade de Marcha

A velocidade de marcha em passada usual, foi medida numa distância de 4,6 metros por duas vezes consecutivas, tendo sido escolhido para a análise o melhor desempenho medido em segundos (valor mais baixo). O chão foi marcado com uma linha nítida para o início e fim da distância avaliada, e os indivíduos foram orientados a iniciar a marcha no início da marcação e a ultrapassar a linha final. Foi permitido utilizar órteses como bengalas ou andadores, e estimulados a utilizar seus óculos e aparelhos auditivos.

A medida de velocidade de marcha foi feita também com distratores, apesar dos mesmos não fazerem parte dos critérios diagnósticos de fragilidade. A opção por realizar a velocidade de marcha com distratores foi feita para sensibilização da associação com desempenho cognitivo conforme previamente descrito (125). Igualmente foram feitas duas medidas. A primeira lista de distratores foi feita com teste de fluência verbal para frutas e a segunda com teste de fluência verbal para animais. Esses dados não foram utilizados na composição final do escore de fragilidade, mas foi analisada sua relação com a performance cognitiva.

A lentidão foi considerada presente de acordo com a classificação abaixo, do mesmo estudo SABE utilizado para a avaliação da fraqueza (123). As notas de corte foram diferentes de acordo com o gênero e a altura do participante:

Homens

≤ 1,66 metros: > 6 segundos

> 1,66 metros: > 5 segundos

Mulheres

≤ 1,53 metros: > 6 segundos

>1,53m metros: > 5 segundos

3.7.2.5 Atividade Física

A avaliação do nível de atividade física foi originalmente extraída do questionário de atividades de lazer de Minnesota (126), contudo pela pouca correspondência cultural no Brasil, foi optado pela realização da troca deste instrumento pelo *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) versão curta, já validado em português e usado em outras pesquisas nacionais (127)(ANEXO). Foram classificados como tendo baixa atividade física, aqueles que foram considerados inativos pelo IPAQ.

3.8 Análise Estatística

A caracterização da amostra foi realizada utilizando médias e desvio padrão para variáveis intervalares e frequências para variáveis categóricas. Para análises descritivas, foram utilizados testes de qui-quadrado para variáveis categóricas e ANOVA de uma via e testes de Kruskal-Wallis para variáveis intervalares de acordo com sua distribuição.

As variáveis dependentes foram o z-escore composto global e o z-escore para cada domínio cognitivo. A variável independente foi o status de fragilidade, usando a categoria “robusta” como referência. Avaliamos a associação de

fragilidade com desempenho cognitivo usando modelos de regressão linear ajustados por idade, sexo e escolaridade. Também investigamos a associação do desempenho cognitivo com força muscular, massa corporal magra e velocidade de caminhada (variáveis contínuas), utilizando modelos lineares ajustados para as mesmas variáveis sociodemográficas. Além disso, calculamos a interação entre escolaridade e fragilidade no desempenho cognitivo.

Utilizamos o software Stata 15 (StataCorp 2017, College Station, TX) para análises estatísticas. O nível alfa foi definido no nível 0,05 em testes bicaudais, com exceção das análises de interação, onde usamos um alfa de 0,10.

3.9 Considerações Éticas

Todos os pacientes encaminhados foram entrevistados para confirmar os critérios de elegibilidade. Os idosos que tiveram os critérios de elegibilidade confirmados foram orientados sobre os procedimentos a serem realizados na avaliação, sendo convidados a participar do projeto de pesquisa. Os que aceitaram, receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (ANEXO), ficando com uma cópia assinada do mesmo. Familiares foram orientados conjuntamente e convidados a assinar o TCLE no caso de idosos que declararam incapacidade de ler ou demostraram dificuldade de entendimento da explicação do projeto e do termo. Os pacientes que recusaram a participação ou não preencheram algum critério de elegibilidade foram encaminhados ao ambulatório de origem. Todos os pacientes encaminhados mantiveram seu seguimento geriátrico habitual em seus ambulatórios de origem.

4. Resultados

4.1 Casuística

As avaliações neuropsicológicas foram feitas em 195 participantes. Após esta avaliação, 30 participantes não foram tiveram suas avaliações físicas realizadas sendo 1 por óbito, 5 por recusas, 3 por cirurgias eletivas agendadas para o período subsequente e 21 pacientes em que não conseguimos contato telefônico para agendamento. Dos 165 pacientes restantes, 5 foram excluídos durante a avaliação física, sendo 1 deles por incapacidade de deambular e 4 deles por impossibilidade de manejar o dinamômetro palmar, causadas por dor, tremor grave ou déficit neurológico impeditivo (Figura 5).

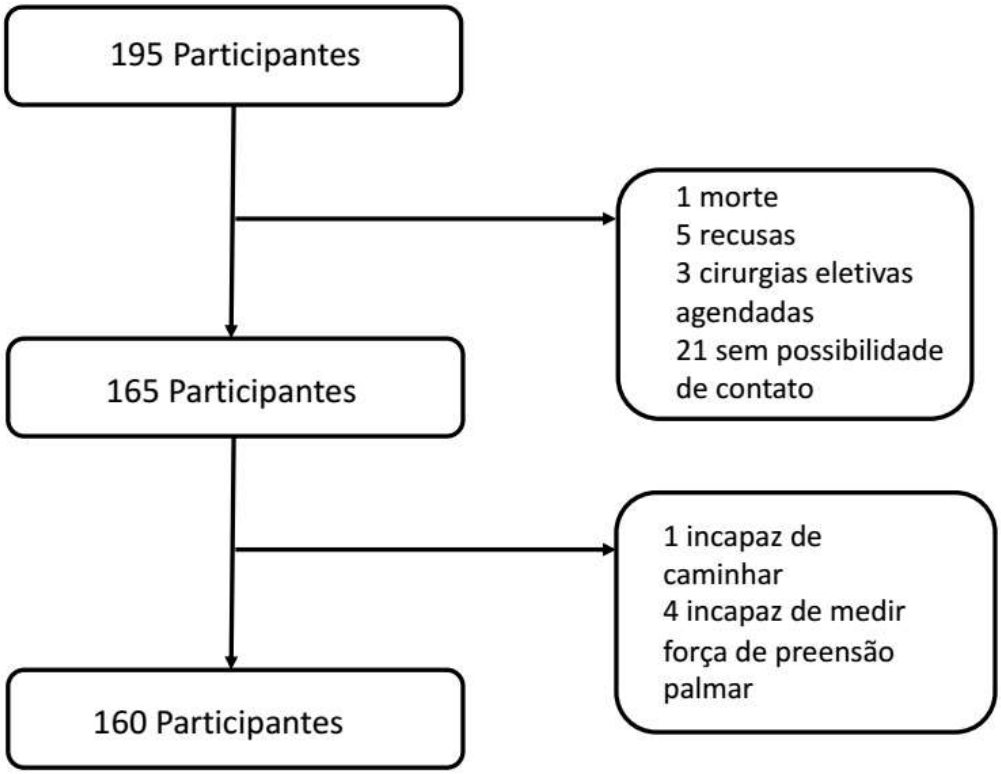

Figura 5: Fluxograma dos participantes deste estudo.

4.2 Análise descritiva

4.2.1 Variáveis sociodemográficas e clínicas

160 pacientes completaram as avaliações sendo a idade média de 80,3 anos com desvio padrão (DP) de 6,5 anos. 73% eram mulheres, 64% brancos e a mediana da escolaridade foi de 5,6 anos (intervalo interquartílico = 2 – 8 anos). Em relação a classificação de fragilidade, 26 eram robustos (16%), 98 pré-frágeis (61%) e 36 frágeis (23%). Não houve diferença entre os grupos em relação à idade e ao gênero feminino, contudo houve diferença significativa em relação a escolaridade que foi progressivamente menor de acordo com o estado de fragilidade com 7,7 anos, 5,8 anos e 3,5 anos, respectivamente. Houve ainda

diferença entre os grupos em relação a raça, sendo maior a frequência de fragilidade em brancos (54%, 60% e 80% respectivamente) (Tabela 1).

Tabela 1. Características sociodemográficas de acordo com o status de fragilidade (n = 160)

	Total n = 160	Robusto n = 26 16.25%	Pré-frágil n = 98 61.25%	Frágil n = 36 22.50%	p
Idade (anos), média (DP)†	80,3 (6,5)	78,6 (6,1)	80,2 (6,3)	81,9 (6,9)	0,121
Mulheres, n (%)*	117 (73,1)	19,0 (73,1)	71,0(72,4)	27,0(75,0)	0,068
Escolaridade (anos), mediana (IIQ)§	5,6 (5,2)	7,7 (2,0-13,0)	5,8 (2,0-9,0)	3,5 (0,5-4,5)	0,015
Raça, n (%)*					0,031
Branca	102 (63,8)	14,0 (53,8)	59,0 (60,2)	29,0 (80,5)	
Preta	42 (26,3)	6,0 (23,1)	30,0 (30,6)	6,0 (16,7)	
Outros	16 (10,0)	6,0 (23,1)	9,0 (9,2)	1,0 (2,8)	

DP=desvio padrão; IIQ=Intervalo Interquartílico; §teste de Kruskal-Wallis; † teste T não pareado; *teste chi-quadrado

O índice de Charlson foi crescente de acordo com a fragilidade, sendo de 0,6 entre os robustos, 1,2 entre os pré-frágeis e 1,9 entre os frágeis (p = 0,018). Contudo na avaliação individual das doenças, não houve diferença entre os grupos, conforme a Tabela 2.1.

Tabela 2.1: Características clínicas avaliadas pelo Índice de Comorbidades de Charlson de acordo com o status de fragilidade (n=160)

	Total n= 160	Robusto n=26 16,2%	Pré-Frágil n=98 61,3%	Frágil n=36 22,5%	p
Charlson, média (desvio padrão)†	1,3 (1,4)	0,6 (0,7)	1,2 (1,4)	1,9 (1,7)	0,018
Infarto agudo do miocárdio*	23 (14,6)	1 (3,8)	16 (16,7)	6 (16,7)	0,238
Insuficiência Cardíaca*	22 (13,9)	3 (11,5)	16 (16,7)	3 (8,3)	0,435
Doença arterial periférica*	7 (4,4)	0 (0,0)	5 (5,2)	2 (5,6)	0,484
Diabetes mellitus não insulinizado‡	34 (21,5)	6 (23,1)	17 (17,7)	11 (30,6)	0,113
Diabetes mellitus insulinizado*	12 (7,6)	0 (0,0)	7 (7,3)	5 (13,9)	0,113
Acidente vascular cerebral*	13 (8,2)	3 (11,5)	6 (6,2)	4 (11,1)	0,530
Hemiplegia*	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,00)	1 (2,8)	0,392
Insuficiência renal crônica*	13 (8,2)	0 (0,0)	8 (8,3)	5 (13,9)	0,145
Demência*	10 (6,3)	0 (0,0)	6 (6,2)	4 (11,1)	0,207
Doenças Conjuntivas*	10 (6,3)	0(0,0)	1 (1,0)	1 (2,8)	0,597
Doenças Hepáticas*	2 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (2,8)	0,628
Doenças Pulmonares*	5 (3,2)	0 (0,0)	3 (9,1)	2 (5,6)	0,671
Neoplasias sólidas*	12 (7,6)	1 (3,8)	6 (6,2)	5 (13,9)	0,247
Leucemia*	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
Linfoma*	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1,000
Síndrome da Imunodeficiência Adquirida*	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA

†One-way ANOVA; ‡ teste de chi-quadrado, * teste exato de Fisher, NA: não se aplica

As características clínicas não contempladas do índice de Charlson também foram avaliadas, sem haver diferença entre elas, conforme a Tabela 2.2, exceto pelo número total de medicamentos, que foi progressivamente maior de acordo com a classificação de fragilidade, sendo o número médio de medicamentos 5,7 entre os robustos, 7,0 entre os pré-frágeis e 9,0 entre os frágeis.

Tabela 2.2: Características clínicas adicionais de acordo com o status de fragilidade (n=160)

	Total n= 160	Robusto n=26 6,2%	Pré-Frágil n=98 61,3%	Frágil n=36 22,5%	p
Hipertensão Arterial Sistêmica*	118 (74,7)	17 (64,4)	70 (72,9)	3 (86,1)	0,147
Insônia*	9 (5,7)	2 (7,7)	4 (4,2)	3 (8,6)	0,575
Depressão‡	71 (45,3)	9 (34,6)	40 (41,7)	22 (62,8)	0,048
Parkinson*	4 (2,5)	0 (0,0)	2 (2,1)	2 (5,71)	0,335
Etilismo*	3 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,0)	2 (5,6)	0,201
Tabagismo atual*	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0,549
IMC* (kg/m^2), média (DP)†	27,2 (4,6)	27,0 (3,9)	27,3 (4,8)	27,3(4,7)	0,953
Número de medicamentos †	7,2 (3,6)	5,7 (3,1)	7,0 (3,4)	9,0 (3,8)	0,001

IMC= índice de massa corpórea; DP= desvio padrão; † one-way ANOVA; ‡ teste de chi-quadrado; * teste exato de Fisher.

4.2.2 Fragilidade

Em relação aos critérios de fragilidade, entre os pré-frágeis, o critério mais comum foi a lentificação com 46% e a menos frequente a perda de peso com 16%. Entre os frágeis, a lentificação foi presente em 92% enquanto a perda de peso em 28% (Tabela 3.1).

Tabela 3.1: Frequência dos critérios de fragilidade entre Pré-frágeis e Frágeis (n=134).

	Pré-Frágil n=98 61,3%	Frágil n=36 22,5%	p
Inatividade física, n (%)*	22 (22,4)	28 (77,8)	<0,001
Exaustão, n (%)*	24 (24,5)	26 (72,2)	<0,001
Lentificação, n (%)*	45 (45,9)	33 (91,7)	<0,001
Fraqueza, n (%)*	35 (35,7)	24 (66,7)	<0,001
Perda de Peso, n (%)*	16 (16,3)	10 (27,8)	0,013

*teste de chi-quadrado

A análise descritiva das variáveis contínuas do critério de fragilidade está descrita na Tabela 3.2.

Tabela 3.2: Análise descrita das variáveis contínuas do critério de fragilidade (n=160)

	Robusto n=26 16,2%	Pré-Frágil n=98 61,3%	Frágil n=36 22,5%	p
Força de Preensão Palmar (kg), média (DP)*	25,0 (8,2)	20,8 (6,0)	15,9 (4,7)	<0,001
Velocidade de Marcha (segundos), média (DP)*	4,7 (0,9)	6,6 (4,0)	8,7 (3,3)	<0,001

DP: desvio padrão; *one-way ANOVA.

4.2.3 Avaliação neuropsicológica

Os desempenhos nos testes cognitivos estão descritos na Tabela 4. Notamos que na maioria dos testes houve uma pior performance em participantes com pré-fragilidade e fragilidade em relação aos indivíduos robustos, com exceção dos testes HVLT-R reconhecimento, WAIS-III dígitos, WASI Raciocínio Matricial, CLOX 1 e fluência verbal.

Tabela 4: Descrição da Bateria Neuropsicológica de acordo com o status de fragilidade (n=160)

	Robusto n=26 16,2%	Pré-frágeis n=98 61,3%	Frágeis n=36 22,5%	p
Memória				
HVLT-R Evocação Imediata	18,6 (4,8)	15,5 (5,8)	14,1 (5,4)	0,007
WMS-R memória lógica 1	8.6 (5,1)	6,5 (4,5)	5,1 (3,8)	0,009
HVLT-R Evocação Tardia	4,5 (2,6)	3,1 (2,7)	2,4 (2,5)	0,007
HVLT-R Reconhecimento	9,8 (1,7)	9,9 (1,9)	9,6 (2,5)	0,861
WMS-R memória lógica 2	7,3 (5,3)	4,4 (4,2)	3,1 (3,5)	<0,001
Atenção				
WAIS-III Dígitos	8,6 (2,6)	9,1 (3,1)	7,7 (2,7)	0,063
Trilhas coloridas1 (segundos)	131,0 (123,2)	163,4 (125,3)	243,4 (180,6)	0,003
Função Executiva				
Trilhas coloridas 2 (segundos)	247,4 (159,6)	298,7 (155,5)	377,2 (170,9)	0,005
WASI Raciocínio Matricial	10,0 (6,6)	7,5 (5,4)	6,7 (5,7)	0,064
RBANS orientação de linhas	11,6 (4,2)	11,1 (4,2)	8,8 (5,0)	0,017
Função Visuoespacial				
RBANS orientação de linhas	11,6 (4,2)	11,1 (4,2)	8,8 (5,0)	0,017
CLOX 1	9,0 (4,3)	8,4 (3,9)	6,8 (4,1)	0,063
Linguagem				
Fluência Verbal	13,1 (6,0)	11,1 (4,2)	10,4 (4,5)	0,070
Nomeação de Boston	18,1 (5,5)	16,4 (5,8)	14,5 (5,0)	0,047

Números representam média (desvio padrão). A diferença entre as médias foi avaliada através do teste one-way ANOVA.

No total, 33 indivíduos foram classificados como cognitivamente normais, 86 com declínio cognitivo sem demência e 41 com demências, distribuídos por status de fragilidade conforme a Tabela 5.

Tabela 5: Classificação da função cognitiva por diagnóstico de normalidade, declínio cognitivo subjetivo e demência por status de fragilidade.

	Robusto n=26 16,2%	Pré-frágil n=98 61,3%	Frágil n=36 22,5%	Total n = 160
Normal (%)	7 (21,2)	20 (60,6)	6 (18,2)	33
DCS (%)	16 (18,6)	54 (62,8)	16 (18,6)	86
Demência (%)	3 (7,3)	24 (58,5)	14 (34,2)	41

DCS: declínio cognitivo subjetivo

4.3 Associação entre fragilidade e performance cognitiva

Comparado aos participantes robustos, os pré-frágeis apresentaram um pior desempenho no domínio de memória (p = 0,046) após ajuste para idade, sexo e escolaridade. Não encontramos associação do status de fragilidade com o desempenho cognitivo global e nos domínios cognitivos avaliados (Tabela 6).

Tabela 6. Associação entre fragilidade e performance cognitiva global e por domínios (n=160)

Z-SCORE	Modelo sem ajuste				Modelo ajustado			
	Pré-frágil		Frágil		Pré-frágil		Frágil	
	ß (95% CI)	p	ß (95% CI)	p	ß (95% CI)	p	ß (95% CI)	p
Global	-0,45	0,03	-0,87	0,001	-0,17	0,292	-0,28	0,148
	(-0,87; -0,02)	7	(-1,37; -0,38)		(-0,48; 0,14)		(-0,65 ;0,10)	
Memória	-0,59	0,00	-0,85	0,001	-0,37	0,046	-0,39	0,080
	(-1,01; -0,17)	6	(-1,34; -0,35)		(-0,74; -0,01)		(-0,83; 0,05)	
Atenção	-0,04	0,84	-0,61	0,016	0,20	0,252	-0,09	0,666
	(-0,47; 0,38)	6	(-1,11; 0,12)		(-0,17; 0,55)		(0,53; -0,33)	
Linguagem	-0,41	0,06	-0,68	0,008	-0,15	0,384	-0,13	0,528
	(-0,83; 0,02)	3	(-1,18; -0,18)		(-0,49; 0,19)		(-0,54; 0,28)	
Função	-0,14	0,51	-0,68	0,008	0,10	0,586	-0,16	0,439
Visuoespacial	(-,57; 0,28)	4	(-1,17; -0,18)		(-0,25; 0,45)		(-0,59; 0,26)	
Função	-0,42	0,05	-0,76	0,003	-0,14	0,377	-0,17	0,377
Executiva	(-0,84; 0,00)	4	(-1,26; -0,26)		(-0,47 ;0,18)		(-0,56; 0,21)	

Modelo de Regressão Linear ajustado por idade, sexo e educação. Referência: indivíduos robustos

Quando analisamos a associação entre a velocidade de marcha e a performance cognitiva no modelo ajustado, percebemos associação da função cognitiva global e na maioria dos domínios cognitivos, exceto com a função visuoespacial. Observamos pior performance cognitiva quanto pior a velocidade de marcha. No teste de velocidade de marcha com distrator notamos associação entre pior velocidade de marcha e pior desempenho cognitivo em todos os domínios avaliados (Tabela 7).

Tabela 7: Associação entre velocidade de marcha e performance cognitiva global e por domínios (n=160)

Z-SCORE	Modelo sem ajuste				Modelo ajustado			
	VM ß (95% CI)	p	VM com distrator ß (95% CI)	p	VM ß (95% CI)	p	VM com distrator ß (95% CI)	p
Global	-0,230 (-0,05; 0,00)	0,056	-0,08 (-0,11; -0,05)	<0,001	-0,02 (-0,04; -0,01)	0,010	-0,05 (-0,07; -0,02)	<0,001
Memória	-0,03 (-0,05; 0,00)	0,056	-0,07 (-0,09; -0,04)	<0,001	-0,02 (-0,05; -0,00)	0,026	-0,04 (-0,07; -0,02)	<0,001
Atenção	-0,02 (-0,05; 0,01)	0,116	-0,08 (-0,10; -0,05)	<0,001	-0,02 (-0,04; -0,00)	0,045	-0,05 (-0,07; -0,03)	<0,001
Linguagem	-0,02 (-0,05; 0,01)	0,112	-0,06 (-0,09; -0,04)	<0,001	-0,02 (-0,04; -0,00)	0,039	-0,03 (-0,06; -0,01)	0,004
Função Visuoespacial	-0,01 (-0,04; 0,01)	0,279	-0,07 (-0,10; -0,04)	<0,001	-0,01 (-0,04; 0,01)	0,179	-0,04 (-0,07; -0,02)	<0,001
Função Executiva	-0,02 (-0,04; 0,01)	0,114	-0,07 (-0,10; -0,04)	<0,001	-0,02 (-0,04; -0,00)	0,494	-0,036 (-0,06; -0,01)	0,001

VM: velocidade de marcha

Modelo de Regressão Linear ajustado por idade, sexo e educação. Referência: indivíduos robustos

Na análise univariada da associação entre a força muscular avaliada pela preensão palmar e a performance cognitiva, observamos uma melhor performance cognitiva global e em certos domínios (atenção, linguagem, função visuo-espacial e função executiva) com o aumento da força muscular. Porém, essas associações não se mantiveram significativas na análise ajustada (Tabela 8).

Tabela 8: Associação entre força muscular e performance cognitiva global e por domínios (n=160)

Z-SCORE	Modelo Sem Ajuste		Modelo Ajustado	
	Força Muscular ß (95% CI)	p	Força Muscular ß (95% CI)	p
Global	0,04 (0,02; 0,06)	0,001	0,02 (-0,003; 0,04)	0,092
Memória	0,02 (-0,002; 0,05)	0,053	0,01 (-0,01; 0,04)	0,283
Atenção	0,04 (0,04; 0,02)	<0,001	0,02 (-0,01; 0,04)	0,146
Linguagem	0,06 (0,02; 0,06)	< 0,001	0,02 (-0,01; 0,04)	0,127
Função Visuoespacial	0,04 (0,01; 0,06)	0,002	0,01 (-0,01; 0,03)	0,363
Função Executiva	0,04 (0,02; 0,07)	<00001	0,02 (-0,001; 0,04)	0,064

Modelo de Regressão Linear ajustado por idade, sexo e educação.

Referência: indivíduos robustos

4.4 Análise de Interação

A interação entre a escolaridade e a fragilidade sobre o desempenho cognitivo global ou por domínios não foi significativa (Figuras 6 a 11). Contudo encontramos interações entre escolaridade e a velocidade de marcha, levando a um pior desempenho na função cognitiva global, na atenção e na função visuoespacial (Figuras 12 a 17). Resultados semelhantes foram encontrados em relação às interações entre escolaridade e velocidade de marcha com o distrator com pior desempenho cognitivo global, na função visuoespacial e na linguagem (Figuras de 18 a 23). Já a interação entre escolaridade e força muscular não foi significativa (Figuras 24-29).

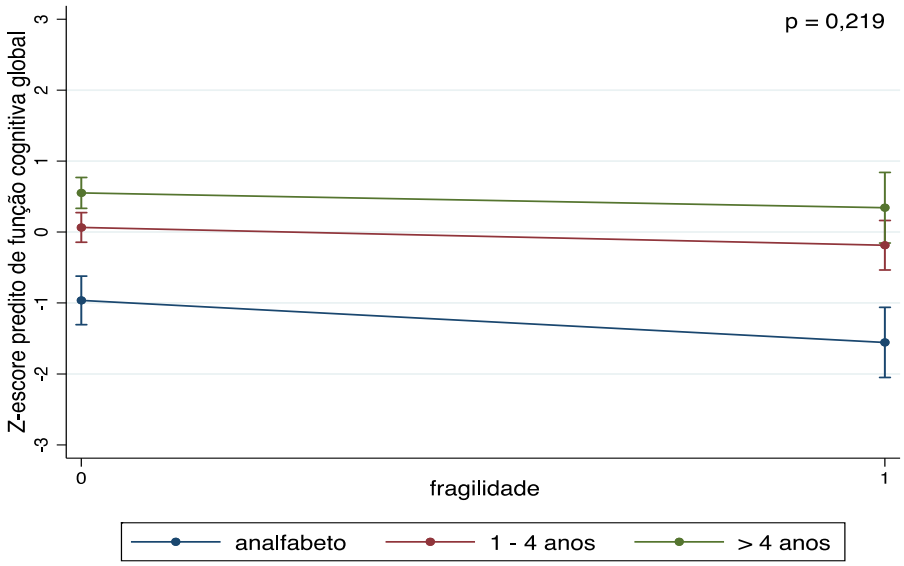

Figura 6: Interação entre escolaridade e fragilidade no desempenho cognitivo global. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e fragilidade.

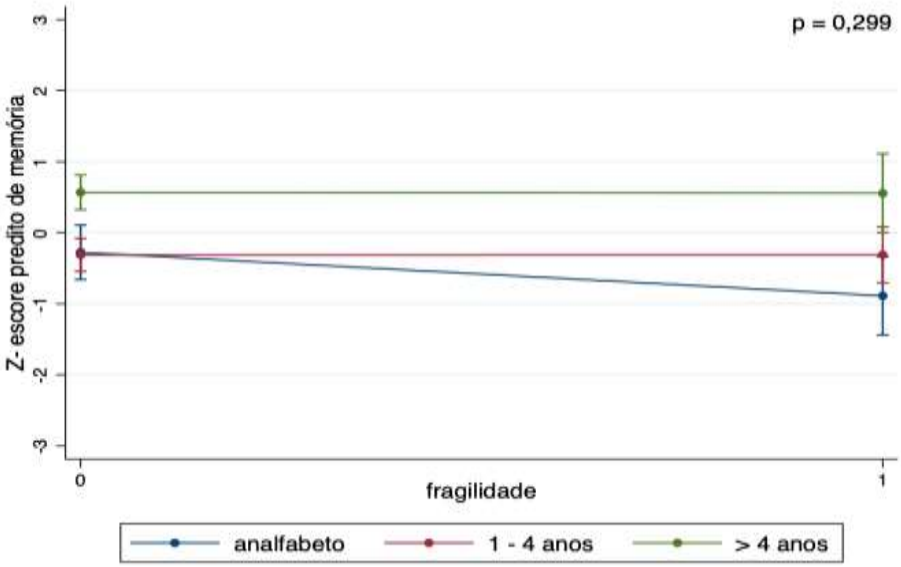

Figura 7: Interação entre escolaridade e fragilidade no desempenho da memória. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e fragilidade.

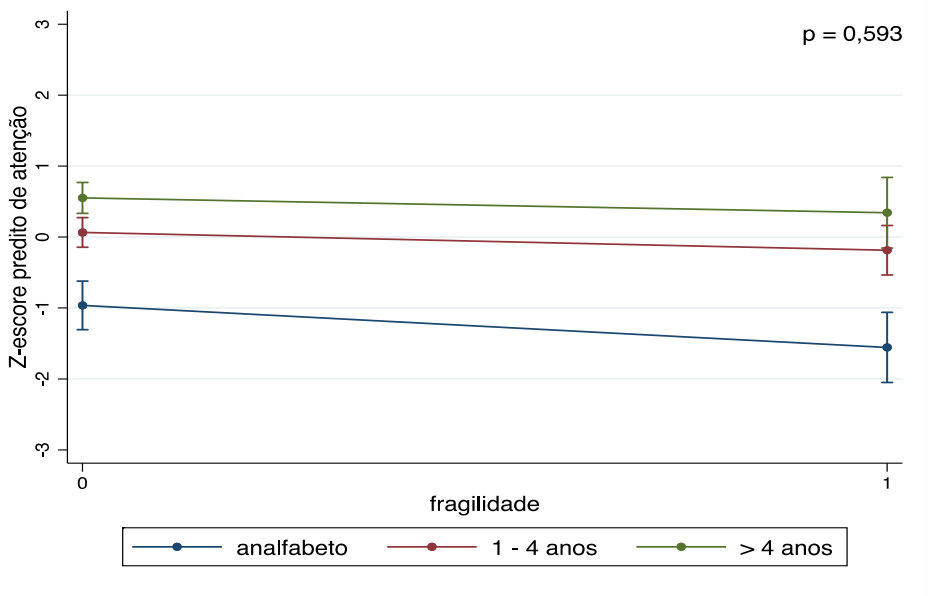

Figura 8: Interação entre escolaridade e fragilidade no desempenho da atenção. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e fragilidade.

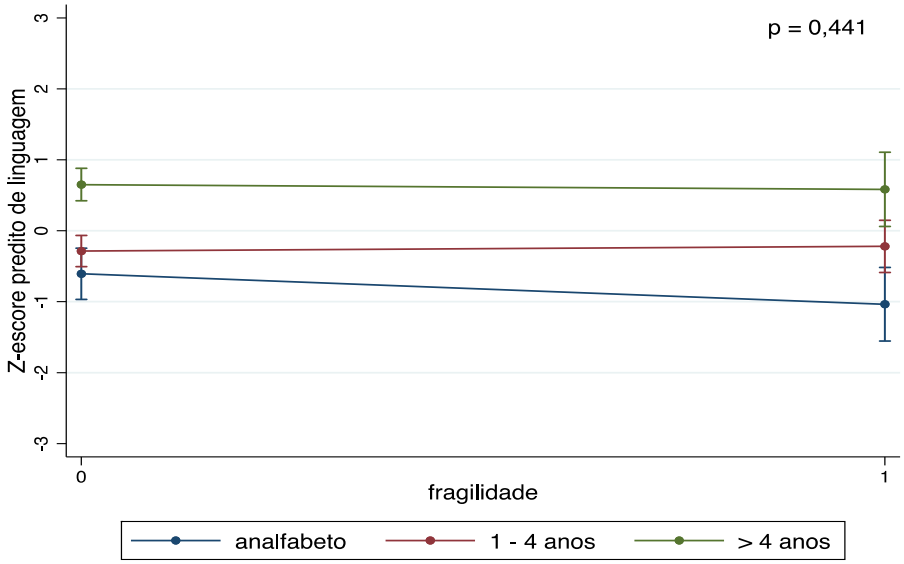

Figura 9: Interação entre escolaridade e fragilidade no desempenho da linguagem. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e fragilidade.

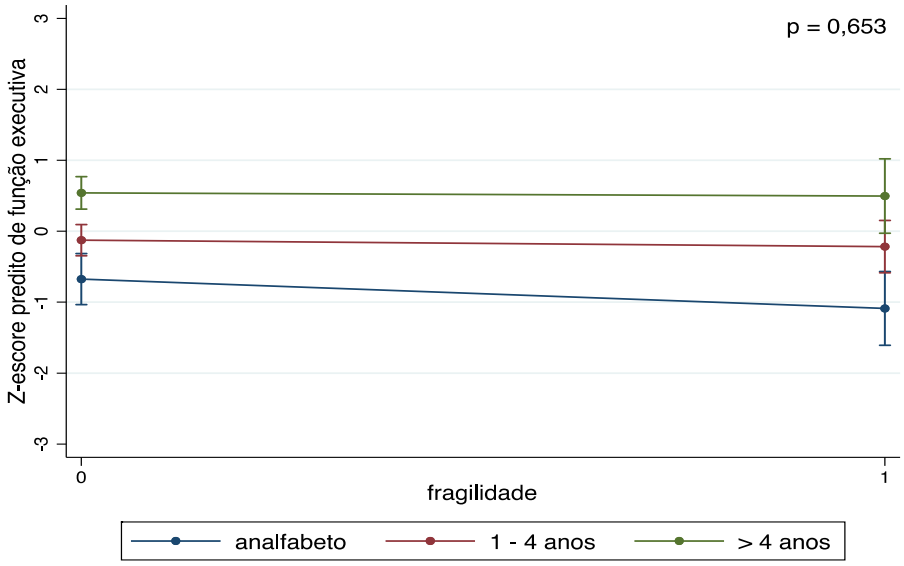

Figura 10: Interação entre escolaridade e fragilidade no desempenho da função executiva. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e fragilidade.

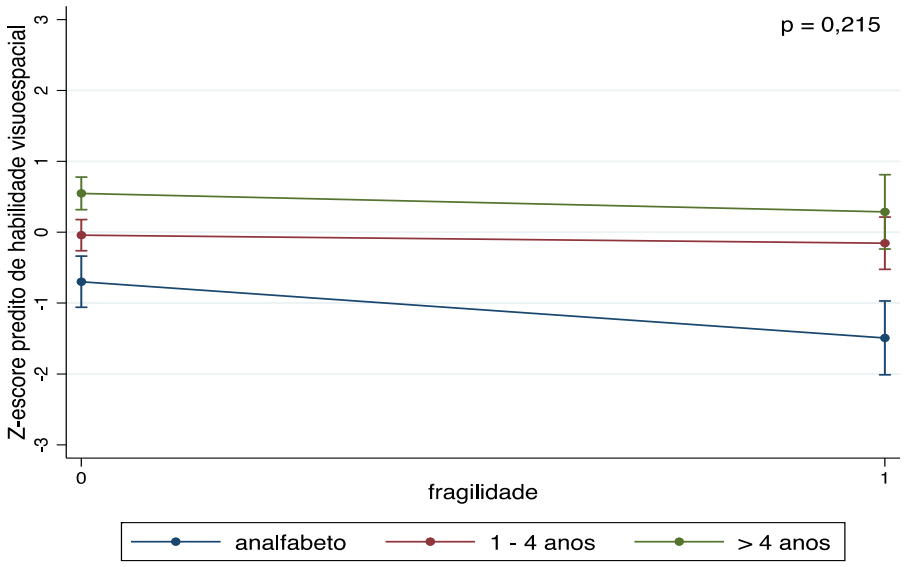

Figura 11: Interação entre escolaridade e fragilidade no desempenho da função visuoespacial. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e fragilidade.

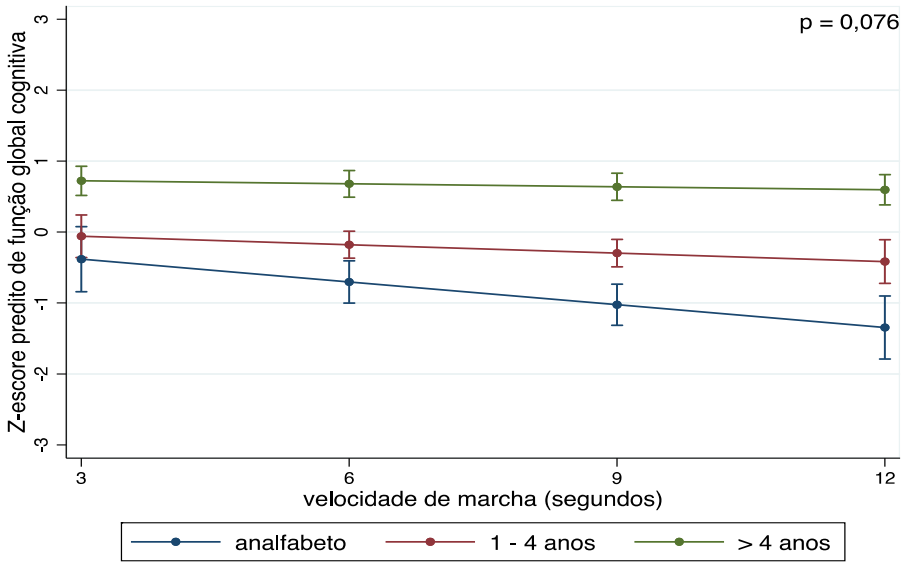

Figura 12: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha no desempenho cognitivo global. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha.

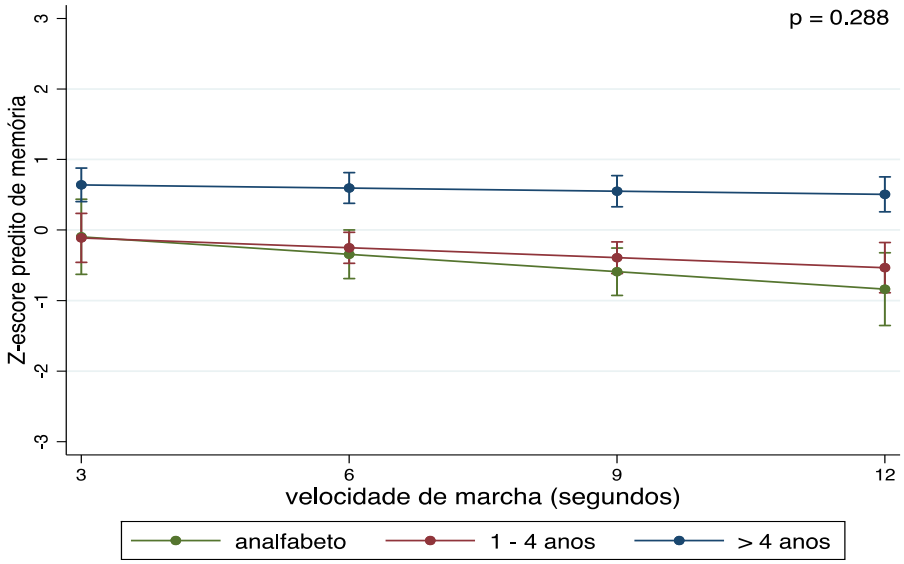

Figura 13: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha no desempenho da memória. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha.

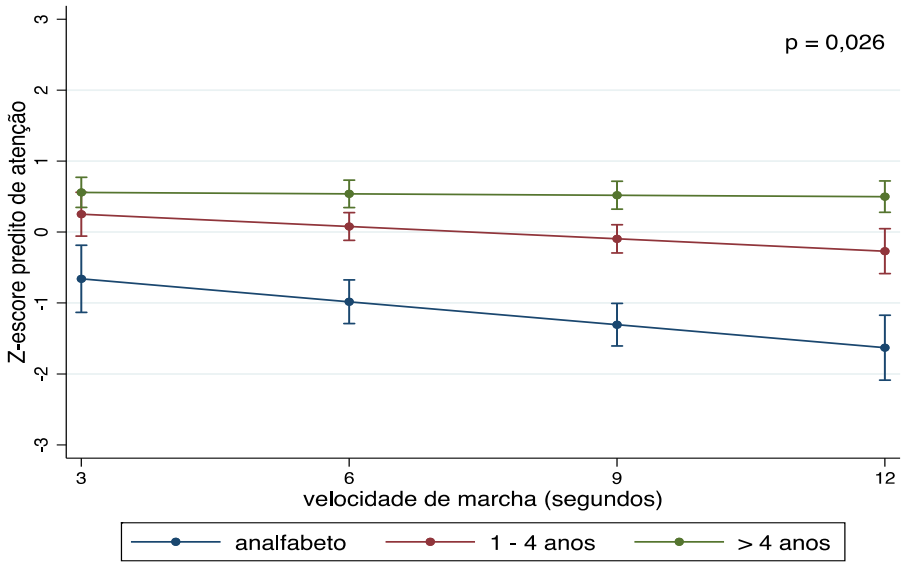

Figura 14 Interação entre escolaridade e velocidade de marcha no desempenho da atenção. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha.

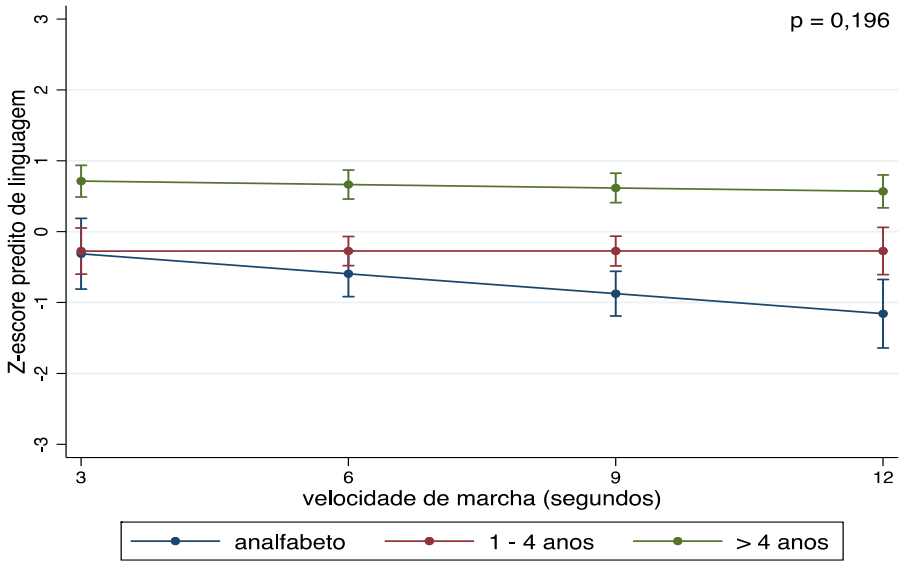

Figura 15: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha no desempenho da linguagem. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha.

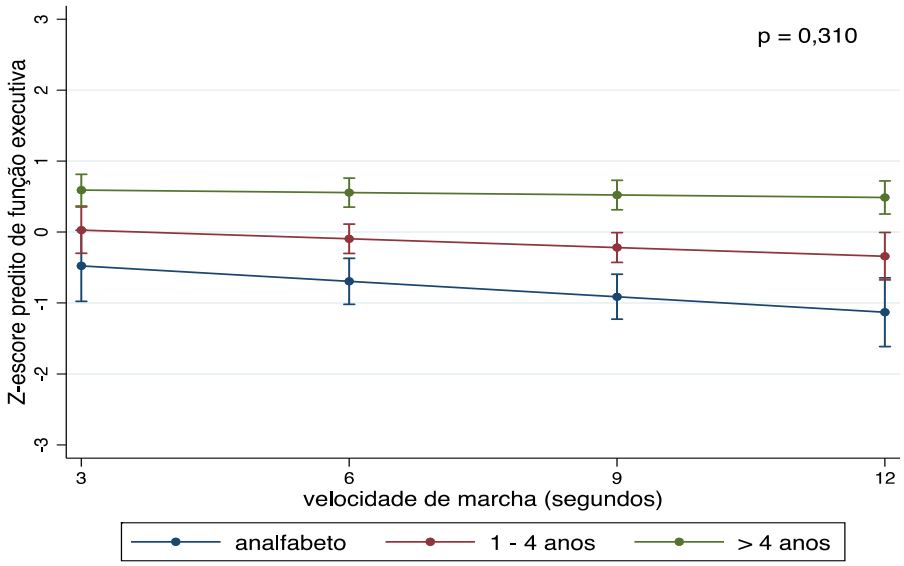

Figura 16: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha no desempenho da função executiva. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha.

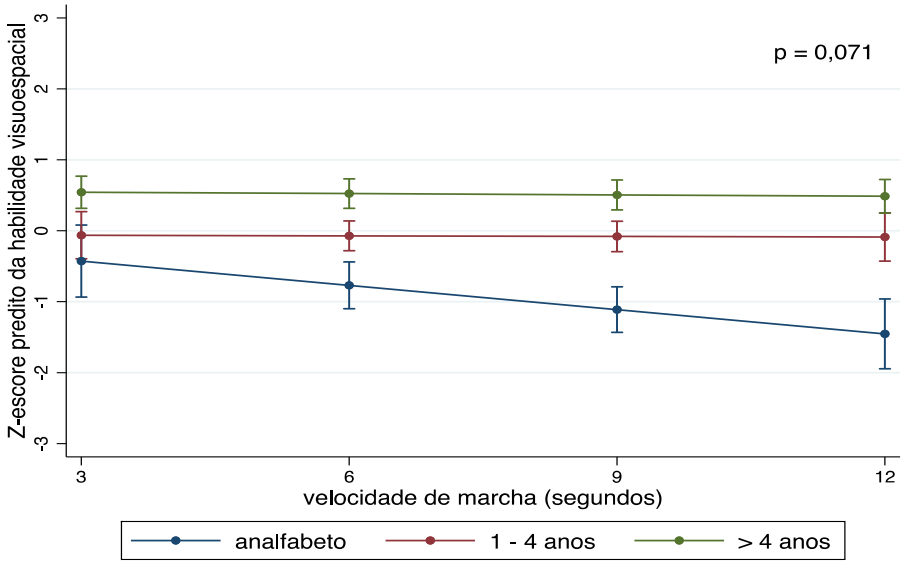

Figura 17: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha no desempenho da função visuoespacial. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha.

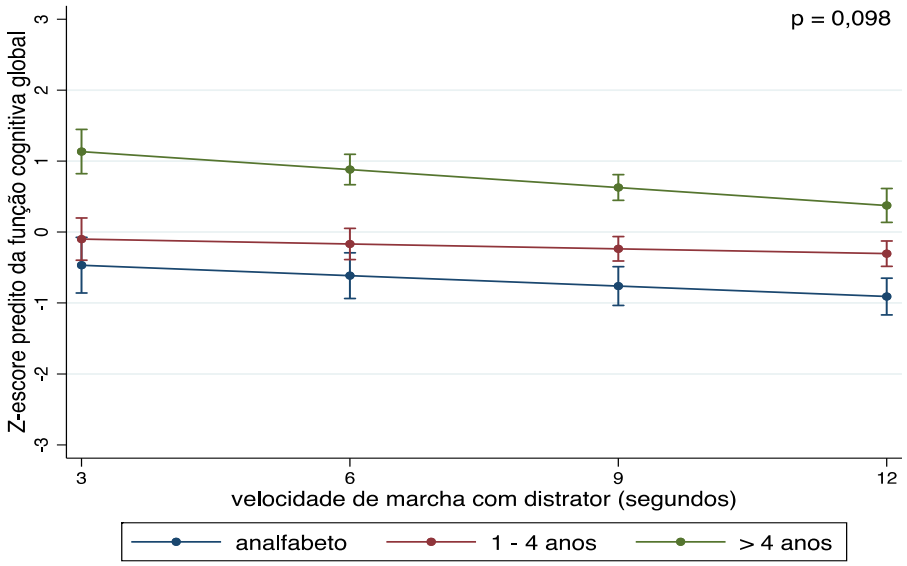

Figura 18: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator no desempenho cognitivo global. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator.

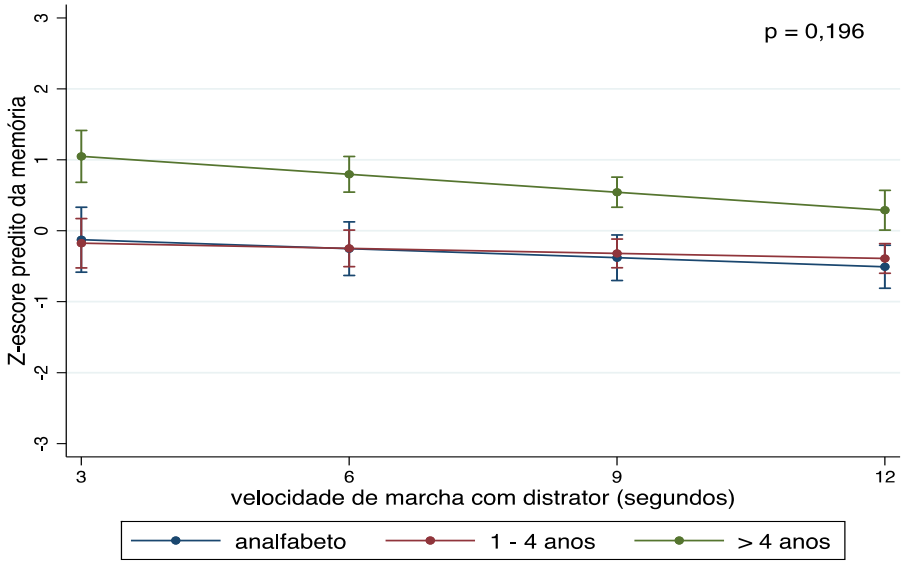

Figura 19: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator no desempenho da memória. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator.

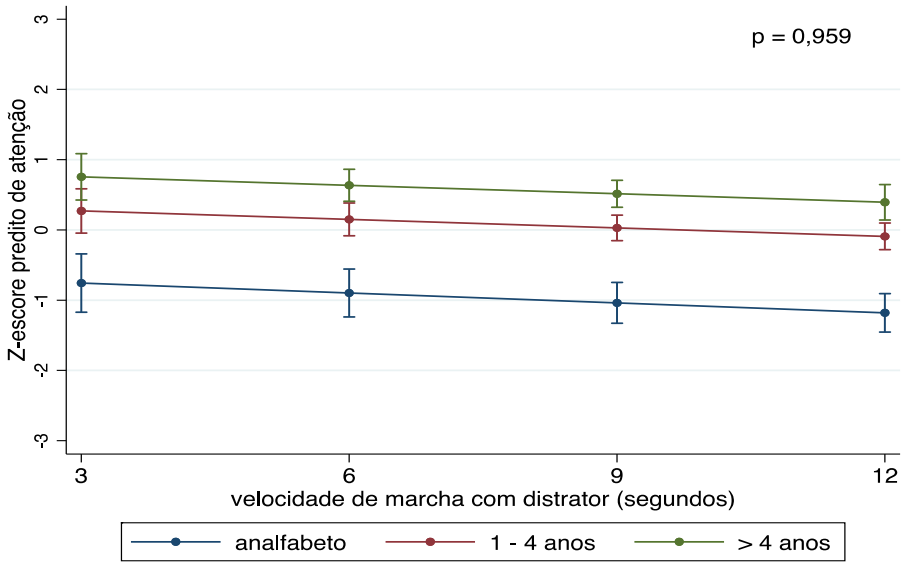

Figura 20: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator no desempenho da atenção. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator.

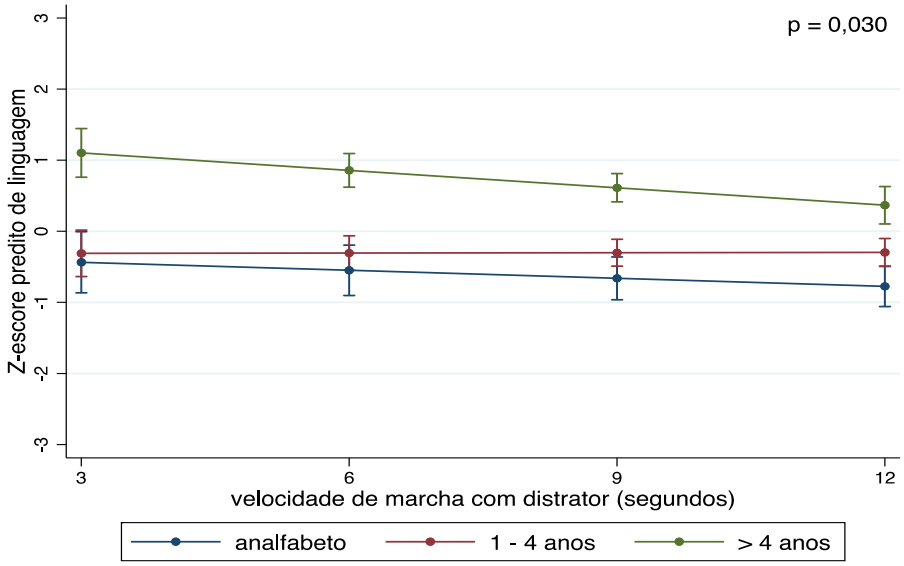

Figura 21: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator no desempenho da linguagem. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator.

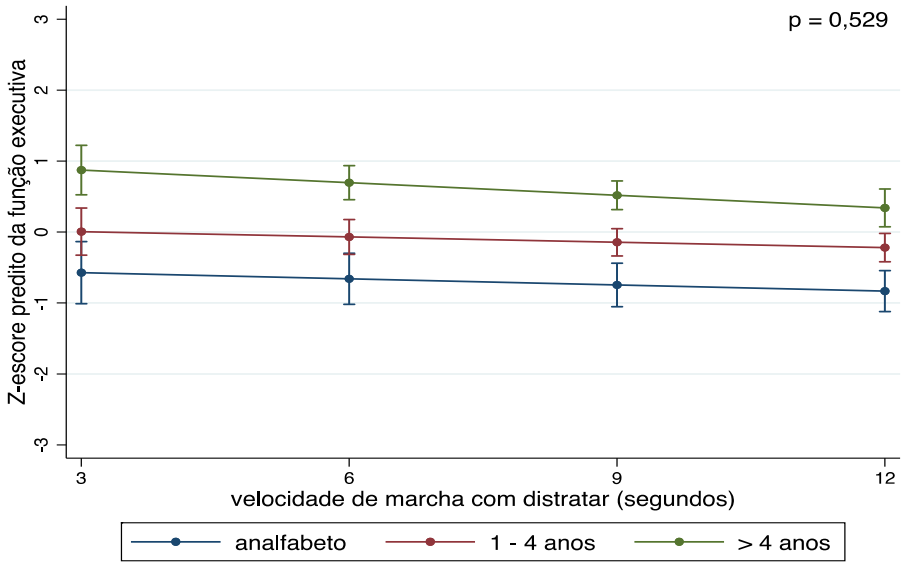

Figura 22: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator no desempenho da função executiva. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator.

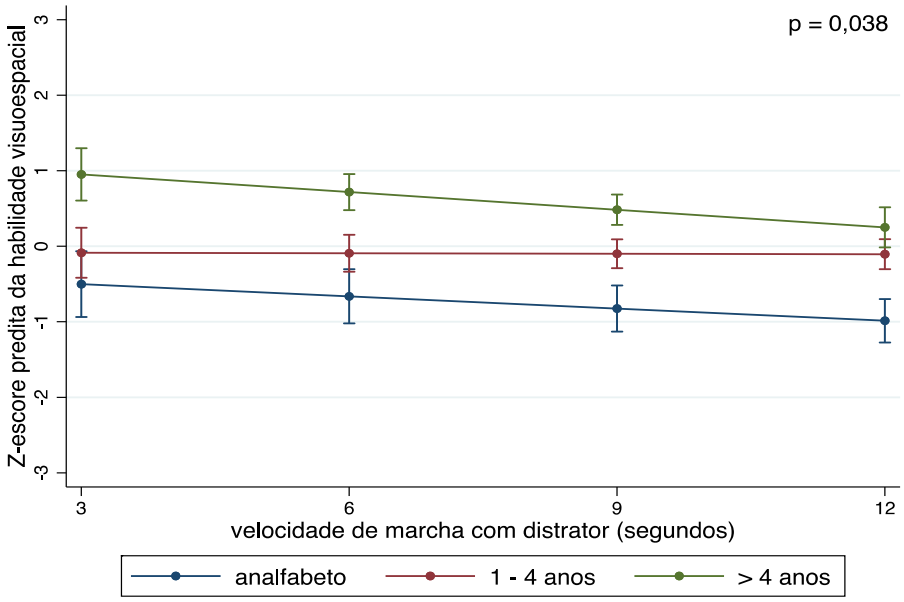

Figura 23: Interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator e no desempenho da função visuoespacial. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e velocidade de marcha com distrator.

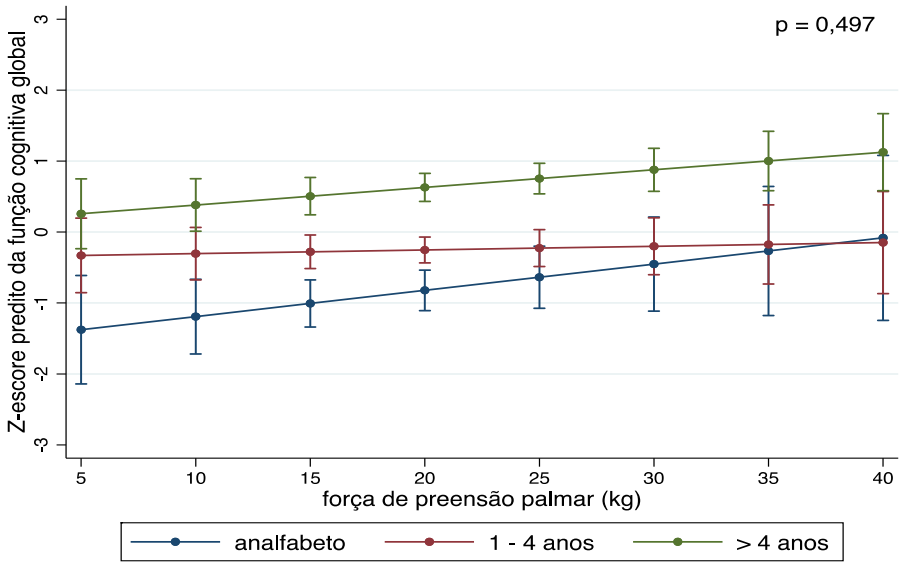

Figura 24: Interação entre escolaridade e força de preensão palmar e desempenho cognitivo global. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e força de preensão palmar.

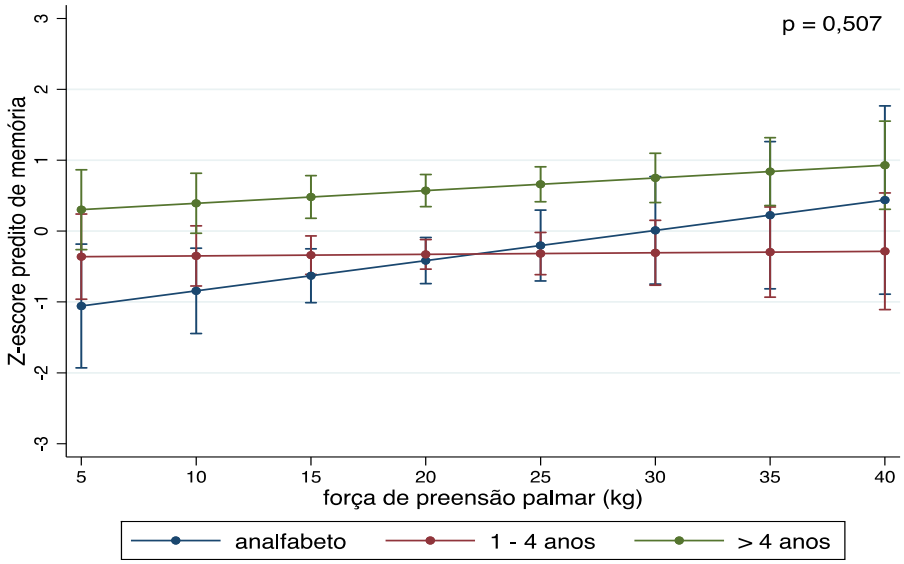

Figura 25: Interação entre escolaridade e força de preensão palmar no desempenho da memória. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e força de preensão palmar.

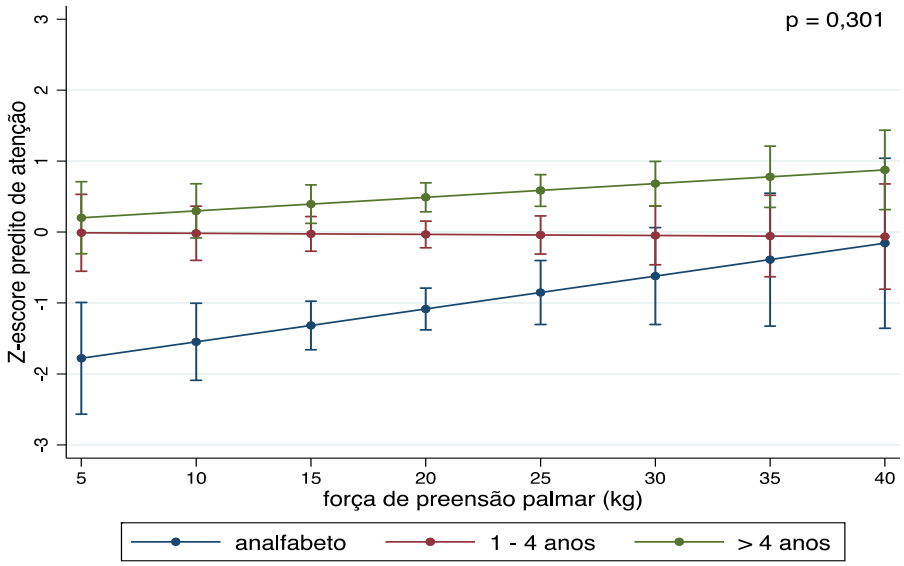

Figura 26: Interação entre escolaridade e força de preensão palmar no desempenho da atenção. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e força de preensão palmar.

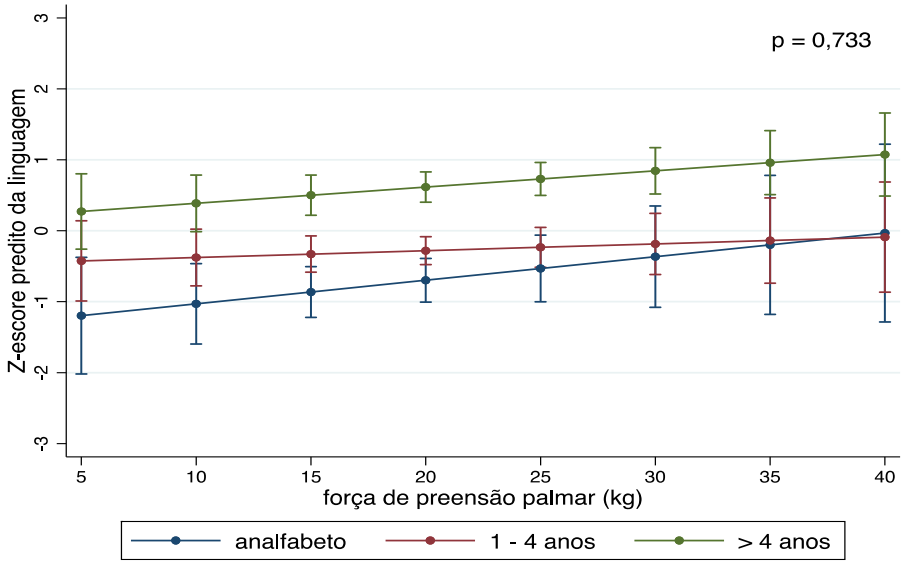

Figura 27: Interação entre escolaridade e força de preensão palmar no desempenho da linguagem. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e força de preensão palmar.

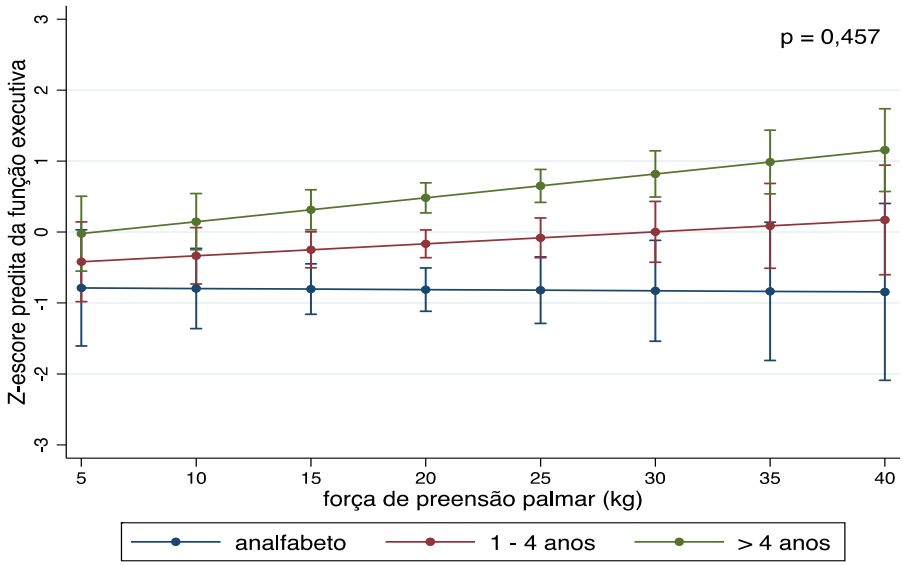

Figura 28: Interação entre escolaridade e força de preensão palmar no desempenho da função executiva. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e força de preensão palmar.

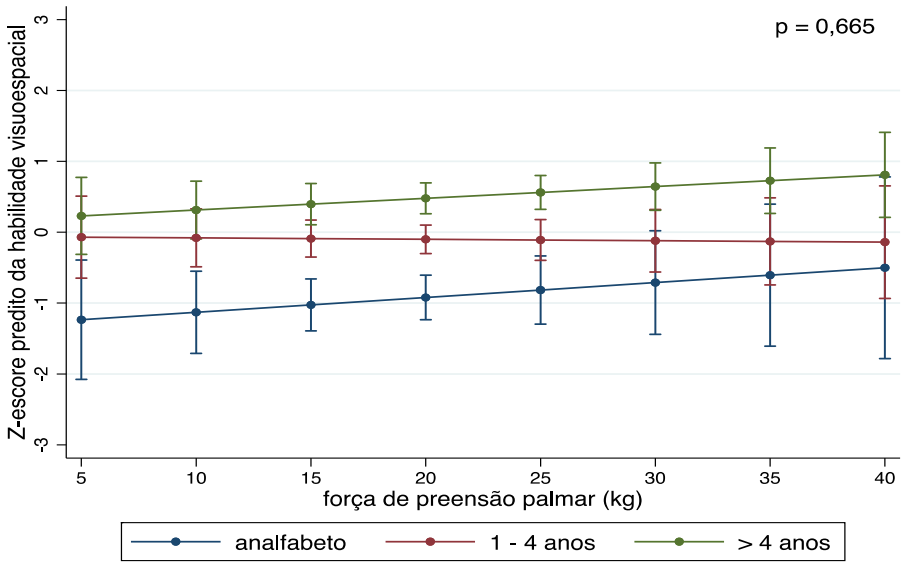

Figura 29: Interação entre escolaridade e força de preensão palmar no desempenho da função visuoespacial. Análise de regressão linear ajustada por idade e sexo e com a inclusão de um termo de interação entre escolaridade e força de preensão palmar.

5 Discussão

Neste estudo com idosos com queixa de memória submetidos à avaliação neuropsicológica e física, a pré-fragilidade esteve associada a um pior desempenho no domínio da memória. Idosos com fragilidade apresentaram pior desempenho cognitivo global, e nos domínios de memória, atenção, linguagem, função executiva e função visuoespacial, mas estas associações não se mantiveram após ajuste para idade, sexo e escolaridade. Um pior desempenho na velocidade de marcha associou-se a pior desempenho na função cognitiva global, de memória, de atenção e de linguagem, e quando associado um distrator para a realização da velocidade de marcha, esta associação esteve presente em todos os domínios cognitivos avaliados. O pior desempenho em medidas de força muscular não se associou a um pior desempenho cognitivo após ajustes. Encontramos interação entre escolaridade e velocidade de marcha sem e com distrator na função cognitiva global, linguagem, atenção e de função visuoespacial.

5.1 Associação entre pré-fragilidade e memória

Nosso achado de pior desempenho em memória em idosos com pré-fragilidade pode estar justificado por alguns pontos. O primeiro deles é o de que os idosos que participaram deste estudo apresentavam queixa de memória, portanto era esperado uma maior frequência de padrão amnéstico entre as queixas cognitivas. Contudo também foram encaminhados os idosos com outras queixas iniciais, tais como dificuldades de vocabulário em conversações e dificuldade de reconhecimento de locais, entre outras. Na evolução da perda

cognitiva nos indivíduos com DCS, ocorre uma relativa estabilidade de funções de memória, mas logo no início do quadro de demência há um acentuado declínio desta função, o que pode torná-lo mais perceptível aos familiares e pessoas próximas ao indivíduo. Por outro lado, a piora leve porém constante dos domínios de função executiva e função visuoespacial e da linguagem, as torna menos perceptível para gerar uma queixa (128). Portanto, a queixa de memória se torna um fator importante para desencadear a avaliação cognitiva de um indivíduo na prática clínica (71). O segundo deles é o de que possivelmente a gravidade da síndrome de fragilidade e a do envelhecimento cognitivo patológico caminham juntas (Figura 30), sendo que o estado robusto deve coincidir com o envelhecimento cognitivo normal. À medida que o status físico muda para a pré-fragilidade, é possível que haja a concordância com estádios iniciais do desenvolvimento de sintomas cognitivos como o DCS ou o TN menor. Desta forma, a fragilidade pode ocorrer em estadios avançados do declínio cognitivo, concordando mais com as demências.

Ambas as condições, tanto a SF quanto o envelhecimento cognitivo patológico, levam a um alto consumo de reserva fisiológica. Quanto melhor a reserva fisiológica na SF, menor a chance de envelhecimento físico acelerado (47). Na evolução do envelhecimento cognitivo patológico, quanto maior a reserva cognitiva, menor a chance de desenvolver demência (129). Quando ocorre alto consumo de reserva fisiológica, tanto física quanto cognitiva, temos o diagnóstico da fragilidade cognitiva, que é definida como a presença de um déficit cognitivo (*Clincal Dementia Rating* = 0,5) (130) na presença de fragilidade física, e sem que seja possível atribuir o déficit cognitivo à DA ou a alguma outra demência (131). A fragilidade cognitiva pode ser percebida principalmente em

situações em que há oscilação da função cognitiva em função da condição física do indivíduo, sofrendo piora na presença de injúrias físicas crônicas ou agudas. Na fragilidade cognitiva, há a possibilidade de melhora da função cognitiva em função de uma recuperação física (132).

Figura 30: Evolução paralela entre envelhecimento cognitivo patológico e o envelhecimento físico.

A associação de pior desempenho em memória em idosos com pré-fragilidade não foi encontrado em outro estudo que teve uma pequena casuística (133), mas está em concordância com outros importantes estudos. O primeiro estudo transversal, realizado na Irlanda, avaliou a associação dos domínios cognitivos com pré-fragilidade e fragilidade (134). Este estudo encontrou uma associação em todos os domínios cognitivos avaliados com o status de pré-fragilidade e fragilidade, mas com diferenças discretas entre os status de pré-fragilidade e fragilidade. Num segundo estudo, realizado numa amostra americana com ascendência mexicana, foi encontrado declínio das funções cognitivas de acordo com o status de fragilidade, incluindo memória. (88) Num outro grande estudo transversal realizado na Grécia, idosos portadores de DCS

foram avaliados para pesquisa da associação da quantidade de domínios cognitivos comprometidos com a chance de fragilidade (135). Foi encontrado que quanto maior o número de domínios cognitivos comprometidos maior a chance de fragilidade, sendo a razão de chances de 1,56 (IC 1,04–2,36; p = 0,033). Neste estudo, apesar da extensa bateria neuropsicológica aplicada, os resultados foram apresentados somente como a soma de domínios comprometidos. Portanto, nos estudos realizados sobre o assunto, houve associação de outros domínios cognitivos com o estado de pré-fragilidade, além da memória.

Até onde pudemos avaliar, quatro estudos brasileiros estudaram a associação da síndrome de fragilidade com o desempenho cognitivo (95,107,136,137). Todos demonstraram que o pior desempenho cognitivo global se associou com a fragilidade. Um destes estudos foi longitudinal e mostrou que num seguimento de um ano houve declínio do desempenho global cognitivo entre os indivíduos frágeis (137).

5.2 Associação entre velocidade de marcha e desempenho cognitivo

Nosso achado de que a velocidade de marcha associou-se a um pior desempenho cognitivo global, e em memória, atenção e linguagem é concordante com a literatura. Outro estudo brasileiro avaliou a função cognitiva avaliada pelo MEEM e pela bateria breve e sua associação com a SF (138). Foi realizada dentro do estudo FIBRA, numa comunidade pobre da periferia da cidade de São Paulo (107). A lentificação associou-se a um pior desempenho na fluência verbal, portanto da função de linguagem. Outro estudo brasileiro

mostrou a mesma associação de piora da velocidade com pior desempenho cognitivo global medido pelo MEEM (139).

A velocidade de marcha é uma medida global de saúde, e quanto melhor o desempenho do indivíduo no decorrer do envelhecimento, melhor será a sua sobrevida (140). A velocidade de marcha pode iniciar a declinar 12 anos antes da abertura de um quadro de DCS (141), e é um preditor importante de disfunção cognitiva, principalmente se associada a uma queixa de memória, o que configura a síndrome do risco cognitivo motor, que tem um alto valor de predição de conversão para demência, principalmente a DV (142) . Isso pode ser explicado principalmente quando a DV é causada por doença microvascular em área subcortical, área também responsável pelo automatismo da marcha (99).

Contudo a marcha necessita de mais do que mecanismos automáticos para ser realizada (143), uma vez que a lentificação do caminhar diante de um desafio cognitivo parece ser uma resposta fisiológica, notada em indivíduos cognitivamente preservados e jovens (144). A dupla tarefa, isto é a concomitância da execução de funções motoras junto a uma demanda cognitiva faz parte da vida rotineira, e tem sido estudada para a avaliação dos desfechos motores, principalmente as quedas. Apesar da velocidade de marcha ser estudada com frequência em sua associação com a função cognitiva, pouco se tem estudado sobre a associação da dupla tarefa sobre os desfechos cognitivos. Ao utilizar o distrator no nosso estudo, tentamos trazer similaridade com os desafios cotidianos, e hipotetizamos sensibilizar nossa avaliação da associação da velocidade de marcha com a função cognitiva, não só pela lentificação, mas pela adição de complexidade na função cognitiva. A presença da associação de todas as funções cognitivas com a velocidade de marcha com distrator nos

sugere que este pode ser um bom modelo de avaliação. Nossa hipótese está de acordo com um estudo no qual a execução de um desafio motor isolado não mostrou diferença entre o grupo controle de indivíduos idosos cognitivamente preservados comparado a um grupo de idosos com déficit cognitivo, mas que a adição da dupla tarefa gerou uma lentificação na resposta motora no grupo dos idosos com déficit cognitivo (145).

5.3 Associação entre força muscular e desempenho cognitivo

Os achados do nosso estudo não coincidem com os achados da literatura nacional referente a esta associação. No mesmo estudo brasileiro que mostrou associação da velocidade de marcha com a fluência verbal (138), houve associação da fraqueza com pior desempenho cognitivo global no MEEM, que não constatamos no nosso. Outro estudo brasileiro mostrou a associação da força com todos os domínios avaliados numa coorte de adultos a partir de 50 anos de idade (105).

A fraqueza parece ser o primeiro sintoma na instalação da síndrome de fragilidade (146). A medida da força de preensão palmar parece ser melhor em países desenvolvidos dos que nos em desenvolvimento (147), o que sugere que o nível socioeconômico influi de maneira positiva nesta medida. Alguns estudos apresentam a associação da fraqueza com menor desempenho na função cognitiva global (148). Contudo esta associação com o desempenho cognitivo foi questionada em outro estudo de coorte (149), no qual a utilização de um teste chamado de alcance funcional (um teste validado, no qual se testava a

capacidade de pegar objetos pequenos e transportá-los com uma colher repetidas vezes) mostrou maior associação com o desempenho cognitivo do que comparada a medição da força. Portanto, o argumento principal é o de que mais do que a avaliação da força, a avaliação de funções motoras finas como coordenação e velocidade podem ser melhores preditores do risco de declínio cognitivo, o que pode justificar nosso achado de ausência de associação da força muscular com o desempenho cognitivo. Desta forma, em estudos transversais, a magnitude da associação do desempenho cognitivo com a força muscular parece ser menor do a que encontramos com a velocidade de marcha, sendo que essa associação não se sustentou em avaliações longitudinais (150).

5.4 Interação entre escolaridade, fragilidade e seus componentes e o desempenho cognitivo

Nós hipotetizamos que pode existir um agravamento na performance cognitiva, mediante a interação da escolaridade com a fragilidade e seus componentes. Menores níveis de escolaridade são um conhecido fator de risco para pior performance cognitiva (153), e ao mesmo tempo associa-se a um pior nível socioeconômico, aumento de comorbidades, e piores condições globais de saúde (153). Somando-se a isso, a baixa escolaridade é um fator de risco para a fragilidade (64). Sendo assim, pode haver uma influência da escolaridade sobre a fragilidade e seus componentes e a cognição, potencializando seus efeitos.

O presente estudo encontrou interação da baixa escolaridade com baixa velocidade de marcha e pior desempenho na cognição global e na função visuoespacial em ambas as medidas de velocidade de marcha. A execução da marcha depende entre outros fatores do sistema musculo-esquelético, que por sua vez depende de uma boa nutrição e engajamento em atividade física (154). Por outro lado, quanto menor o nível de escolaridade, menor é o engajamento com atividade física, e pior a qualidade da nutrição (155), podendo interferir na qualidade da marcha. Além disso, com o envelhecimento, o controle postural passa a depender cada vez mais de um controle cortical, dependendo portanto da cognição (156).

Até onde pudemos averiguar, não achamos estudos com os quais pudéssemos comparar os resultados da análise de interação de escolaridade com a SF e seus componentes. Contudo, alguns estudos encontraram uma interação entre escolaridade e outros fatores de risco sob o desempenho cognitivo. Um estudo encontrou uma piora do desempenho de função executiva e de memória, mediante a interação de menores níveis de escolaridade com a depressão (157). Outro estudo encontrou uma interação entre maior nível de escolaridade e maior tempo de atividades de lazer sendo protetores para a incidência de déficit cognitivo em idosos de comunidade (158).

5.5 Forças do Estudo

A principal força deste estudo é a avaliação neuropsicológica baseada numa bateria que avaliou cinco domínios cognitivos. Trata-se de uma avaliação complexa devido à necessidade de formação profissional e treinamento para a correta aplicação dos diversos testes. Demanda recursos como um ambiente adequado para aplicação dos testes e demanda tempo para a completa aplicação dos testes.

Até onde pudemos averiguar, é o único estudo no Brasil e na América Latina com aplicação de bateria neuropsicológica para avaliação de domínios cognitivos, associados à síndrome de fragilidade. Sabendo que os TN maiores têm uma tendência de crescimento acelerado em países em desenvolvimento, estudos como o nosso são importantes para a melhor compreensão dessa condição a fim de que possamos planejar ações preventivas e terapêuticas. Desta forma, a identificação precoce da fragilidade pode contribuir para maior atenção em relação ao surgimento de alterações cognitivas. (159).

Além disso, investigamos a interação de escolaridade com fragilidade e seus componentes para identificar se esta variável socioeconômica poderia modificar o efeito de fragilidade sob o desempenho cognitivo. O conceito de fragilidade tem evoluído, e é proposto que a SF tem uma intrincada rede de conexões de fisiopatologia (49). Por isso análises estatísticas que caminhem em direção a complexidade clínica são importantes para a evolução do conhecimento desta condição.

5.6 Limitações do estudo

Houve nos critérios de exclusão a necessidade de excluir participantes que fossem incapacitados de realizar os testes físicos, sendo excluídos os que não conseguiam deambular sozinhos (o que impediria a medida da velocidade de marcha) e aqueles doenças clínicas descompensadas, pela segurança clínica do paciente. Ambos os fatores de exclusão podem ter levado a uma maior exclusão de indivíduos frágeis.

Outra limitação importante deste estudo é o número amostral discreto, o que pode ter influenciado a falta de associações entre o desempenho cognitivo e fragilidade. Neste estudo, não categorizamos os indivíduos por estratificação cognitiva. Por se tratar de idosos com queixa de memória, os idosos poderiam ter sido classificados como portadores DCS, TN menores ou TN maiores. Contudo, acreditamos que nesta amostra o estudo do desempeno cognitivo seja mais indicado, visto que o estudo da associação de fragilidade com as categorias cognitivas exigiria uma amostra consideravelmente maior.

A realização do estudo em um único centro médico, pode diminuir a validade externa de nossos achados. Além disso, os participantes incluídos são pacientes de um hospital de referência quaternária dentro do Sistema Único de Saúde, o que faz com que esta amostra tenha mais comorbidades e seja mais grave clinicamente do que a representada pela população geral.

Por fim, este foi um estudo transversal, na qual a associação causal entre a SF e as alterações em funções cognitivas não podem ser determinadas. Isso nos traz a perspectiva de que o estudo deva ser continuado para adquirirmos

dados longitudinais, que podem contribuir para determinar se fragilidade é um fator de risco para a conversão para as demências.

5.7 Estudos Futuros

Este estudo deriva-se da coorte de fragilidade cognitiva, na qual houve a coleta de dados adicionais aos dados apresentados nesta tese de doutoramento. Nesta coorte houve a coleta de mais medidas físicas, como o equilíbrio, destreza manual e medidas biométricas. Além disso, do ponto de vista cognitivo houve a nova aplicação da bateria neuropsicológica um ano após a avaliação inicial. Sendo assim, temos como perspectivas para estudos futuros:

- Avaliar a associação da SF com o declínio da função cognitiva em idosos com queixa de memória, como uma continuidade desta tese.
- Avaliar a associação do equilíbrio motor com o declínio cognitivo global e por domínios. O equilíbrio foi medido por um teste clínico simples de ficar em pé sobre o pé dominante e com o uso de plataforma de equilíbrio.
- Avaliar a associação da destreza manual pedida pelo *Pegboard* teste com o declínio cognitivo.
- Avaliar a associação de massa muscular medida por bioimpedância se relaciona a melhor capacidade de equilíbrio.

6 Conclusões

- A pré-fragilidade associou-se a um pior desempenho de memória.

- A lentificação associou-se a piores desempenhos na função cognitiva global, de memória, de atenção e de linguagem. O teste de velocidade de marcha combinado a um distrator associou-se com todos os domínios avaliados.

- A fraqueza em pré-frágeis e frágeis não se associou a um pior desempenho cognitivo.

- Escolaridade foi um modificador de efeito na associação do desempenho cognitivo global, da função visuoespacial, da atenção e da linguagem com a velocidade de marcha.

7 Referências

1. Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. 1971. Milbank Q [Internet]. 2005;83(4):731–57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16279965

2. World Health Organization. Global Health Estimates: Life expectancy and healthy life expectancyitle [Internet]. 2020. Available from: https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-life-expectancy-and-healthy-life-expectancy

3. Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [Internet]. Available from: https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/

4. Folha informativa - Envelhecimento e saúde [Internet]. 2018. Available from: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5661:folha-informativa-envelhecimento-e-saude&Itemid=820

5. Dantas E. Commentary on Brazil's domain ranks in the 2015 Global AgeWatch Index 2015 [Internet]. 2015. Available from: http://www.helpage.org/global-agewatch/population-ageing-data/country-ageing-data/?country=Brazil

6. Hazra NC, Gulliford M. Evolution of the "fourth stage" of epidemiologic

transition in people aged 80 years and over: population-based cohort study using electronic health records. Popul Health Metr. 2017 May;15(1):18.

7. World Health Organization. The top 10 causes of death Title [Internet]. 2020. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death

8. World Health Organization. World Report on Ageing and Health. Geneva [Internet]. 2015. Available from: World Health Organization.

9. World Health Organization. The epidemiology and impact of dementia: current state and future trends [Internet]. 2015. Available from: https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/dementia_thematicbrief_epidemiology.pdf

10. Sousa RM, Ferri CP, Acosta D, Albanese E, Guerra M, Huang Y, et al. Contribution of chronic diseases to disability in elderly people in countries with low and middle incomes: a 10/66 Dementia Research Group population-based survey. Lancet (London, England) [Internet]. 2009 Nov 28;374(9704):1821–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19944863

11. Wimo A, Jönsson L, Gustavsson A, McDaid D, Ersek K, Georges J, et al. The economic impact of dementia in Europe in 2008-cost estimates from the Eurocode project. Int J Geriatr Psychiatry. 2011 Aug;26(8):825–32.

12. Prince M. Care arrangements for people with dementia in developing countries. Int J Geriatr Psychiatry. 2004 Feb;19(2):170–7.

13. Guehne U, Riedel-Heller S, Angermeyer MC. Mortality in Dementia. Neuroepidemiology [Internet]. 2005;25(3):153–62. Available from: https://www.karger.com/DOI/10.1159/000086680

14. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. Lancet Neurol. 2014 Aug;13(8):788–94.

15. Yu J-T, Xu W, Tan C-C, Andrieu S, Suckling J, Evangelou E, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Nov;91(11):1201–9.

16. Morley JE. Frailty and Sarcopenia: The New Geriatric Giants. Rev Invest Clin [Internet]. 2016;68(2):59–67. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27103041

17. Pubmed frailty indexed publications [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 9]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=frailty

18. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. J Am Geriatr Soc. 2012 Aug;60(8):1487–92.

19. 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 Mar;8(3):e018195.

20. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. Lancet (London, England). 2019 Oct;394(10206):1365–75.

21. Cesari M, Prince M, Thiyagarajan JA, De Carvalho IA, Bernabei R, Chan P, et al. Frailty: An Emerging Public Health Priority. J Am Med Dir Assoc. 2016 Mar;17(3):188–92.

22. Han B, Li Q, Chen X. Effects of the frailty phenotype on post-operative complications in older surgical patients: a systematic review and meta-analysis. BMC Geriatr [Internet]. 2019;19(1):141. Available from: https://doi.org/10.1186/s12877-019-1153-8

23. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol [Internet]. 2017/02/10. 2017 Jun 1;236:283–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28215466

24. Taleban S, Toosizadeh N, Junna S, Golden T, Ghazala S, Wadeea R, et al. Frailty Assessment Predicts Acute Outcomes in Patients Undergoing Screening Colonoscopy. Dig Dis Sci. 2018 Dec;63(12):3272–80.

25. Bloch M. Frailty in people living with HIV. AIDS Res Ther [Internet]. 2018;15(1):19. Available from: https://doi.org/10.1186/s12981-018-0210-2

26. Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, Hubbard RE. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. Arch Gerontol Geriatr. 2017;68:135–42.

27. Theou O, Campbell S, Malone ML, Rockwood K. Older Adults in the

Emergency Department with Frailty. Clin Geriatr Med. 2018 Aug;34(3):369–86.

28. Ethun CG, Bilen MA, Jani AB, Maithel SK, Ogan K, Master VA. Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. CA Cancer J Clin. 2017 Sep;67(5):362–77.

29. Abel GA, Klepin HD. Frailty and the management of hematologic malignancies. Blood. 2018 Feb;131(5):515–24.

30. Brigola AG, Rossetti ES, Dos Santos BR, Neri AL, Zazzetta MS, Inouye K, et al. Relationship between cognition and frailty in elderly: A systematic review. Dement Neuropsychol. 2015;9(2):110–9.

31. Brigola AG, Ottaviani AC, Carcalho DHT, Oliveira NA, Souza ÉN, Pavarini SCI. Association between cognitive impairment and criteria for frailty syndrome among older adults. Vol. 78, Arquivos de Neuro-Psiquiatria. scielo; 2020. p. 2–8.

32. Borges MK, Canevelli M, Cesari M, Aprahamian I. Frailty as a Predictor of Cognitive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 6, Frontiers in medicine. 2019. p. 26.

33. Canevelli M, Cesari M, van Kan GA. Frailty and cognitive decline: how do they relate? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2015 Jan;18(1):43–50.

34. Gifford KA, Bell SP, Liu D, Neal JE, Turchan M, Shah AS, et al. Frailty Is Related to Subjective Cognitive Decline in Older Women without Dementia. J Am Geriatr Soc. 2019 Sep;67(9):1803–11.

35. Wallace L, Theou O, Rockwood K, Andrew MK. Relationship between

frailty and Alzheimer's disease biomarkers: A scoping review. Alzheimer's Dement (Amsterdam, Netherlands). 2018;10:394–401.

36. Zheng L, Li G, Gao D, Wang S, Meng X, Wang C, et al. Cognitive frailty as a predictor of dementia among older adults: A systematic review and meta-analysis. Arch Gerontol Geriatr. 2020;87:103997.

37. de Jesus ITM, Orlando F de S, Zazzetta MS. Frailty and cognitive performance of elderly in the context of social vulnerability. Dement Neuropsychol. 2018;12(2):173–80.

38. Kulmala J, Nykänen I, Mänty M, Hartikainen S. Association between frailty and dementia: a population-based study. Gerontology. 2014;60(1):16–21.

39. Grande G, Haaksma ML, Rizzuto D, Melis RJF, Marengoni A, Onder G, et al. Co-occurrence of cognitive impairment and physical frailty, and incidence of dementia: Systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2019 Dec;107:96–103.

40. Bunce D, Batterham PJ, Mackinnon AJ. Long-term Associations Between Physical Frailty and Performance in Specific Cognitive Domains. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2019 Aug;74(6):919–26.

41. Fougère B, Daumas M, Lilamand M, Sourdet S, Delrieu J, Vellas B, et al. Association Between Frailty and Cognitive Impairment: Cross-Sectional Data From Toulouse Frailty Day Hospital. J Am Med Dir Assoc. 2017 Nov;18(11):990.e1-990.e5.

42. Kiiti Borges M, Oiring de Castro Cezar N, Silva Santos Siqueira A,

Yassuda M, Cesari M, Aprahamian I. The Relationship between Physical Frailty and Mild Cognitive Impairment in the Elderly: A Systematic Review. J frailty aging. 2019;8(4):192–7.

43. Furtado GE, Letieri R, Hogervorst E, Teixeira AB, Ferreira JP. Physical Frailty and cognitive performance in older populations, part I: systematic review with meta-analysis. Cien Saude Colet. 2019 Jan;24(1):203–18.

44. Furtado GE, Caldo A, Rieping T, Filaire E, Hogervorst E, Teixeira AMB, et al. Physical frailty and cognitive status over-60 age populations: A systematic review with meta-analysis. Arch Gerontol Geriatr. 2018;78:240–8.

45. Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: A call to action. J Am Med Dir Assoc [Internet]. 2013;14(6):392–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2013.03.022

46. Buta BJ, Walston JD, Godino JG, Park M, Kalyani RR, Xue QL, et al. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. Ageing Res Rev [Internet]. 2015/12/07. 2016;26:53–61. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26674984

47. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. Lancet [Internet]. 2013/02/08. 2013;381(9868):752–62. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23395245

48. 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 [Internet]. 2001;56(3):M146-56. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253156

49. Fried LP, Cohen AA, Xue Q-L, Walston J, Bandeen-Roche K, Varadhan R. The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. Nat Aging [Internet]. 2021;1(1):36–46. Available from: https://doi.org/10.1038/s43587-020-00017-z

50. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004 Mar;59(3):255–63.

51. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. ScientificWorldJournal. 2001 Aug;1:323–36.

52. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in Relation to the Accumulation of Deficits. Journals Gerontol Ser A [Internet]. 2007 Jul 1;62(7):722–7. Available from: https://doi.org/10.1093/gerona/62.7.722

53. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. BMC Geriatr [Internet]. 2008;8(1):24. Available from: https://doi.org/10.1186/1471-2318-8-24

54. Dent E, Perez-Zepeda M. Comparison of five indices for prediction of adverse outcomes in hospitalised Mexican older adults: a cohort study. Arch Gerontol Geriatr. 2015;60(1):89–95.

55. Blodgett J, Theou O, Kirkland S, Andreou P, Rockwood K. Frailty in NHANES: Comparing the frailty index and phenotype. Arch Gerontol

Geriatr. 2015;60(3):464–70.

56. Rockwood K, Mitnitski A. Limits to deficit accumulation in elderly people. Mech Ageing Dev. 2006 May;127(5):494–6.

57. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. Eur J Intern Med [Internet]. 2016;31:3–10. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620516300279

58. Malmstrom TK, Miller DK, Morley JE. A comparison of four frailty models. J Am Geriatr Soc. 2014 Apr;62(4):721–6.

59. Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. J Am Geriatr Soc. 2012 Aug;60(8):1478–86.

60. Calvani R, Marini F, Cesari M, Tosato M, Anker SD, von Haehling S, et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. J Cachexia Sarcopenia Muscle [Internet]. 2015/07/07. 2015 Dec;6(4):278–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26675566

61. Ensrud KE, Ewing SK, Cawthon PM, Fink HA, Taylor BC, Cauley JA, et al. A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. J Am Geriatr Soc. 2009 Mar;57(3):492–8.

62. Bandeen-Roche K, Xue Q-L, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, et al. Phenotype of Frailty: Characterization in the Women's Health and

Aging Studies. Journals Gerontol Ser A [Internet]. 2006 Mar 1;61(3):262–6. Available from: https://doi.org/10.1093/gerona/61.3.262

63. 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 [Internet]. 2020;24(7):708–16. Available from: https://doi.org/10.1007/s12603-020-1398-0

64. Feng Z, Lugtenberg M, Franse C, Fang X, Hu S, Jin C, et al. Risk factors and protective factors associated with incident or increase of frailty among community-dwelling older adults: A systematic review of longitudinal studies. PLoS One. 2017/06/16. 2017;12(6):e0178383.

65. Canevelli M, Bruno G, Remiddi F, Vico C, Lacorte E, Vanacore N, et al. Spontaneous Reversion of Clinical Conditions Measuring the Risk Profile of the Individual: From Frailty to Mild Cognitive Impairment. Front Med [Internet]. 2017 Oct 30;4:184. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29164119

66. Travers J, Romero-Ortuno R, Bailey J, Cooney M-T. Delaying and reversing frailty: a systematic review of primary care interventions. Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract. 2019 Jan;69(678):e61–9.

67. Sieber CC. Frailty – From concept to clinical practice. Exp Gerontol [Internet]. 2017;87:160–7. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556516301395

68. Hickman SE, Howieson DB, Dame A, Sexton G, Kaye J. Longitudinal analysis of the effects of the aging process on neuropsychological test

performance in the healthy young-old and oldest-old. Dev Neuropsychol. 2000;17(3):323–37.

69. Baltes PB. The aging mind: potential and limits. Gerontologist. 1993 Oct;33(5):580–94.

70. Jack CRJ, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol. 2010 Jan;9(1):119–28.

71. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2020 Feb;323(8):757–63.

72. St John P, Montgomery P. Are cognitively intact seniors with subjective memory loss more likely to develop dementia? Int J Geriatr Psychiatry. 2002 Sep;17(9):814–20.

73. Jorm AF, Christensen H, Korten AE, Jacomb PA, Henderson AS. Memory complaints as a precursor of memory impairment in older people: a longitudinal analysis over 7-8 years. Psychol Med. 2001 Apr;31(3):441–9.

74. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2014 Nov;10(6):844–52.

75. Si T, Xing G, Han Y. Subjective Cognitive Decline and Related Cognitive Deficits. Front Neurol. 2020;11:247.

76. McDonald WM. Overview of Neurocognitive Disorders. Focus (Am Psychiatr Publ). 2017 Jan;15(1):4–12.

77. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. Am J Med. 2018 Oct;131(10):1161–9.

78. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975 Nov;12(3):189–98.

79. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005 Apr;53(4):695–9.

80. Shephard JM, Kosslyn SM. The minicog rapid assessment battery: developing a “blood pressure cuff for the mind”. Aviat Space Environ Med. 2005 Jun;76(6 Suppl):B192-7.

81. Votruba KL, Persad C, Giordani B. Cognitive Deficits in Healthy Elderly Population With “Normal” Scores on the Mini-Mental State Examination. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2016 May;29(3):126–32.

82. Zgaljardic DJ, Temple RO. Neuropsychological Assessment Battery (NAB): Performance in a sample of patients with moderate-to-severe traumatic brain injury. Appl Neuropsychol. 2010 Oct;17(4):283–8.

83. Bowler J V, Eliasziw M, Steenhuis R, Munoz DG, Fry R, Merskey H, et al. Comparative evolution of Alzheimer disease, vascular dementia, and mixed dementia. Arch Neurol. 1997 Jun;54(6):697–703.

84. Chen X, Zhang Z, Huang J, Wen H. [Comparative study on the clinical features of Alzheimer's disease and vascular dementia]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2004 Apr;26(2):122–7.

85. Manoharan S, Guillemin GJ, Abiramasundari RS, Essa MM, Akbar M, Akbar MD. The Role of Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Huntington's Disease: A Mini Review. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:8590578.

86. Barrett-Connor E, Edelstein SL, Corey-Bloom J, Wiederholt WC. Weight loss precedes dementia in community-dwelling older adults. J Am Geriatr Soc. 1996 Oct;44(10):1147–52.

87. Halil M, Cemal Kizilarslanoglu M, Emin Kuyumcu M, Yesil Y, Cruz Jentoft AJ. Cognitive aspects of frailty: mechanisms behind the link between frailty and cognitive impairment. J Nutr Health Aging. 2015 Mar;19(3):276–83.

88. Samper-Ternent R, Al Snih S, Raji MA, Markides KS, Ottenbacher KJ. Relationship between frailty and cognitive decline in older Mexican Americans. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2008/09/22. 2008 Oct;56(10):1845–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18811611

89. Raji MA, Al Snih S, Ostir G V, Markides KS, Ottenbacher KJ. Cognitive status and future risk of frailty in older Mexican Americans. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010 Nov;65(11):1228–34.

90. Miyamura K, Fhon JRS, Bueno A de A, Fuentes-Neira WL, Silveira RC de CP, Rodrigues RAP. Frailty syndrome and cognitive impairment in older

adults: systematic review of the literature. Rev Lat Am Enfermagem [Internet]. 2019;27. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692019000100608&nrm=iso

91. Gale CR, Ritchie SJ, Cooper C, Starr JM, Deary IJ. Cognitive Ability in Late Life and Onset of Physical Frailty: The Lothian Birth Cohort 1936. J Am Geriatr Soc. 2017 Jun;65(6):1289–95.

92. Li M, Huang Y, Liu Z, Shen R, Chen H, Ma C, et al. The association between frailty and incidence of dementia in Beijing: findings from 10/66 dementia research group population-based cohort study. BMC Geriatr [Internet]. 2020;20(1):138. Available from: https://doi.org/10.1186/s12877-020-01539-2

93. Buchman AS, Schneider JA, Leurgans S, Bennett DA. Physical frailty in older persons is associated with Alzheimer disease pathology. Neurology. 2008 Aug;71(7):499–504.

94. Auyeung TW, Lee JSW, Kwok T, Woo J. Physical frailty predicts future cognitive decline - a four-year prospective study in 2737 cognitively normal older adults. J Nutr Health Aging. 2011 Aug;15(8):690–4.

95. Macuco CRM, Batistoni SST, Lopes A, Cachioni M, da Silva Falcão DV, Neri AL, et al. Mini-Mental State Examination performance in frail, pre-frail, and non-frail community dwelling older adults in Ermelino Matarazzo, São Paulo, Brazil. Int psychogeriatrics. 2012 Nov;24(11):1725–31.

96. Raji MA, Kuo Y-F, Snih S Al, Markides KS, Peek MK, Ottenbacher KJ.

Cognitive status, muscle strength, and subsequent disability in older Mexican Americans. J Am Geriatr Soc. 2005 Sep;53(9):1462–8.

97. Chou M-Y, Nishita Y, Nakagawa T, Tange C, Tomida M, Shimokata H, et al. Role of gait speed and grip strength in predicting 10-year cognitive decline among community-dwelling older people. BMC Geriatr. 2019 Jul;19(1):186.

98. Camicioli R, Howieson D, Oken B, Sexton G, Kaye J. Motor slowing precedes cognitive impairment in the oldest old. Neurology [Internet]. 1998 May 1;50(5):1496 LP – 1498. Available from: http://n.neurology.org/content/50/5/1496.abstract

99. Scherder E, Eggermont L, Swaab D, van Heuvelen M, Kamsma Y, de Greef M, et al. Gait in ageing and associated dementias; its relationship with cognition. Neurosci Biobehav Rev. 2007;31(4):485–97.

100. Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R. Motoric cognitive risk syndrome and the risk of dementia. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013 Apr;68(4):412–8.

101. Snijders AH, Verstappen CC, Munneke M, Bloem BR. Assessing the interplay between cognition and gait in the clinical setting. J Neural Transm. 2007;114(10):1315–21.

102. Marsh AP, Geel SE. The effect of age on the attentional demands of postural control. Gait Posture. 2000;12(2):105–13.

103. Buchman AS, Wilson RS, Boyle PA, Bienias JL, Bennett DA. Grip strength and the risk of incident Alzheimer's disease. Neuroepidemiology.

2007;29(1–2):66–73.

104. McGrath R, Robinson-Lane SG, Cook S, Clark BC, Herrmann S, O'Connor ML, et al. Handgrip Strength Is Associated with Poorer Cognitive Functioning in Aging Americans. J Alzheimers Dis. 2019;70(4):1187–96.

105. Szlejf C, Suemoto CK, Lotufo PA, Benseñor IM. Association of Sarcopenia With Performance on Multiple Cognitive Domains: Results From the ELSA-Brasil Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2019 Oct;74(11):1805–11.

106. Custodio N, Wheelock A, Thumala D, Slachevsky A. Dementia in Latin America: Epidemiological Evidence and Implications for Public Policy. Front Aging Neurosci. 2017;9:221.

107. Yassuda MS, Lopes A, Cachioni M, Falcao DVS, Batistoni SST, Guimaraes V V, et al. Frailty criteria and cognitive performance are related: data from the FIBRA study in Ermelino Matarazzo, São Paulo, Brazil. J Nutr Health Aging. 2012 Jan;16(1):55–61.

108. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais DSM-5. 5th ed. Artmed; 2015.

109. Saraiva MD, Rangel LF, Cunha JLL, Rotta TCA, Douradinho C, Khazaal EJB, et al. Prospective GERiatric Observational (ProGERO) study: cohort design and preliminary results. BMC Geriatr. 2020 Oct;20(1):427.

110. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. J Clin Epidemiol. 1994;47(11):1245–51.

111. Shapiro AM, Benedict RH, Schretlen D, Brandt J. Construct and concurrent validity of the Hopkins Verbal Learning Test-revised. Clin Neuropsychol. 2000/03/22. 1999;13(3):348–58.

112. Woodard JL, Axelrod BN. Wechsler Memory Scale - Revised. Psychol Assess. 1987;7:445-449 ST-Parsimonious prediction of Wechsler.

113. Wechsler D. WAIS---III administration and scoring manual. Psychol Corp San Antonio, TX. 1997;

114. Figueiredo VLM de, Nascimento E do. Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. Psicol Teor e Pesqui. 2007 Sep;23(3):313–8.

115. Williams J, Rickert V, Hogan J, Zolten AJ, Satz P, D'Elia LF, et al. Children's color trails. Arch Clin Neuropsychol. 1995;10(3):211–23.

116. Ana Rabelo IS, Pacanaro SV, de Oliveira Rossetti M, de Sá Leme IFA, de Castro NR, Güntert CM, et al. Color Trails Test: A Brazilian normative sample. Psychol Neurosci. 2010;3(1):93–9.

117. Ryan JJ, Carruthers CA, Miller LJ, Souheaver GT, Gontkovsky ST, Zehr MD. The WASI matrix reasoning subtest: performance in traumatic brain injury, stroke, and dementia. Int J Neurosci. 2005;115(1):129–36.

118. Yates DB, Trentini CM, Tosi SD, Corrêa SK, Poggere LC, Valli F. Apresentação da Escala de Inteligência Wechsler abreviada: (WASI). Avaliação Psicológica. 2006;5(2):227–33.

119. Randolph C, Tierney MC, Mohr E, Chase TN. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary

clinical validity. Vol. 20, Journal of clinical and experimental neuropsychology. 1998.

120. Royall DR, Cordes JA, Polk M. CLOX: an executive clock drawing task. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 May;64(5):588–94.

121. Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. Arq Neuropsiquiatr. 1997;55(1):56–61.

122. Fisher NJ, Tierney MC, Snow WG, Szalai JP. Odd/Even short forms of the Boston Naming Test: preliminary geriatric norms. Clin Neuropsychol. 1999 Aug;13(3):359–64.

123. Nunes DP, Duarte YA de O, Santos JLF, Lebrão ML, Nunes DP, Duarte YA de O, et al. Screening for frailty in older adults using a self-reported instrument. Rev Saude Publica. 2015;49(0).

124. Orme JG, Reis J, Herz EJ. Factorial and discriminant validity of the center for epidemiological studies depression (CES-D) scale. J Clin Psychol. 1986;42(1):28–33.

125. Ruffieux J, Keller M, Lauber B, Taube W. Changes in Standing and Walking Performance Under Dual-Task Conditions Across the Lifespan. Sport Med. 2015;45(12):1739–58.

126. Taylor HL, Jacobs DR, Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. J Chronic Dis. 1978;31(12):741–55.

127. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et

al. Questinário internacional de atividade física(IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. Rev Bras atividade física e saúde. 1998;6(2):5–18.

128. Cloutier S, Chertkow H, Kergoat M-J, Gauthier S, Belleville S. Patterns of Cognitive Decline Prior to Dementia in Persons with Mild Cognitive Impairment. J Alzheimers Dis. 2015;47(4):901–13.

129. Stern Y. Cognitive reserve. Neuropsychologia [Internet]. 2009/03/13. 2009 Aug;47(10):2015–28. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19467352

130. O'Bryant SE, Waring SC, Cullum CM, Hall J, Lacritz L, Massman PJ, et al. Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study. Arch Neurol. 2008 Aug;65(8):1091–5.

131. Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, Abellan van Kan G, Ousset P-J, Gillette-Guyonnet S, et al. Cognitive frailty: Rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) International Consensus Group. J Nutr Health Aging [Internet]. 2013;17(9):726–34. Available from: https://doi.org/10.1007/s12603-013-0367-2

132. Arai H, Satake S, Kozaki K. Cognitive Frailty in Geriatrics. Clin Geriatr Med. 2018 Nov;34(4):667–75.

133. Langlois F, Vu TTM, Kergoat M-J, Chassé K, Dupuis G, Bherer L. The multiple dimensions of frailty: physical capacity, cognition, and quality of life. Int psychogeriatrics. 2012 Sep;24(9):1429–36.

134. Robertson DA, Savva GM, Coen RF, Kenny R-A. Cognitive function in the prefrailty and frailty syndrome. J Am Geriatr Soc. 2014 Nov;62(11):2118–24.

135. Margioti E, Kosmidis M-H, Yannakoulia M, Dardiotis E, Hadjigeorgiou G, Sakka P, et al. Exploring the association between subjective cognitive decline and frailty: the Hellenic Longitudinal Investigation of Aging and Diet Study (HELIAD). Aging Ment Health. 2020 Jan;24(1):137–47.

136. Faria C de A, Lourenço RA, Ribeiro PCC, Lopes CS. [Cognitive performance and frailty in older adults clients of a private health care plan]. Rev Saude Publica. 2013 Oct;47(5):923–30.

137. Alencar MA, Dias JMD, Figueiredo LC, Dias RC. Frailty and cognitive impairment among community-dwelling elderly. Arq Neuropsiquiatr. 2013 Jun;71(6):362–7.

138. Nitrini R, Caramelli P, Herrera Júnior E, Porto CS, Charchat-Fichman H, Carthery MT, et al. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. J Int Neuropsychol Soc. 2004 Jul;10(4):634–8.

139. LenardtI MH, SousaI JAV de, GrdenI CRB, BetiolliI SE, CarneiroI NHK, RibeiroI DK de MN. Gait speed and cognitive score in elderly users of the primary care service. Rev Bras Enferm. 2015;86(6).

140. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. JAMA. 2011 Jan;305(1):50–8.

141. Buracchio T, Dodge HH, Howieson D, Wasserman D, Kaye J. The

trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment. Arch Neurol. 2010 Aug;67(8):980–6.

142. Semba RD, Tian Q, Carlson MC, Xue Q-L, Ferrucci L. Motoric cognitive risk syndrome: Integration of two early harbingers of dementia in older adults. Ageing Res Rev. 2020 Mar;58:101022.

143. Wang L, Larson EB, Bowen JD, van Belle G. Performance-based physical function and future dementia in older people. Arch Intern Med. 2006 May;166(10):1115–20.

144. Bloem BR, Valkenburg V V, Slabbekoorn M, Willemsen MD. The Multiple Tasks Test: development and normal strategies. Gait Posture. 2001 Dec;14(3):191–202.

145. Toosizadeh N, Najafi B, Reiman EM, Mager RM, Veldhuizen JK, O'Connor K, et al. Upper-Extremity Dual-Task Function: An Innovative Method to Assess Cognitive Impairment in Older Adults. Front Aging Neurosci. 2016;8:167.

146. Xue Q-L, Bandeen-Roche K, Varadhan R, Zhou J, Fried LP. Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2008 Sep;63(9):984–90.

147. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Kuh D, Cooper C, Sayer AA. Global variation in grip strength: a systematic review and meta-analysis of normative data. Age Ageing. 2016 Mar;45(2):209–16.

148. Clouston SAP, Brewster P, Kuh D, Richards M, Cooper R, Hardy R, et al.

The dynamic relationship between physical function and cognition in longitudinal aging cohorts. Epidemiol Rev. 2013;35(1):33–50.

149. Hooyman A, Malek-Ahmadi M, Fauth EB, Schaefer SY. Challenging the relationship of grip strength with cognitive status in older adults. Int J Geriatr Psychiatry. 2020 Oct;

150. Zammit AR, Robitaille A, Piccinin AM, Muniz-Terrera G, Hofer SM. Associations Between Aging-Related Changes in Grip Strength and Cognitive Function in Older Adults: A Systematic Review. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2019 Mar;74(4):519–27.

151. Seblova D, Berggren R, Lövdén M. Education and age-related decline in cognitive performance: Systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. Ageing Res Rev. 2020 Mar;58:101005.

152. Gray SL, Anderson ML, Hubbard RA, LaCroix A, Crane PK, McCormick W, et al. Frailty and incident dementia. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013 Sep;68(9):1083–90.

153. Kawachi I, Adler NE, Dow WH. Money, schooling, and health: Mechanisms and causal evidence. Ann N Y Acad Sci. 2010 Feb;1186:56–68.

154. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. Lancet (London, England). 2019 Jun;393(10191):2636–46.

155. Lachat C, Otchere S, Roberfroid D, Abdulai A, Seret FMA, Milesevic J, et al. Diet and physical activity for the prevention of noncommunicable diseases in low- and middle-income countries: a systematic policy

review. PLoS Med. 2013;10(6):e1001465.

156. Lacour M, Bernard-Demanze L, Dumitrescu M. Posture control, aging, and attention resources: Models and posture-analysis methods. Neurophysiol Clin. 2008;38(6):411–21.

157. Avila R, Moscoso MAA, Ribeiz S, Arrais J, Jaluul O, Bottino CMC. Influence of education and depressive symptoms on cognitive function in the elderly. Int psychogeriatrics. 2009 Jun;21(3):560–7.

158. Zhu X, Qiu C, Zeng Y, Li J. Leisure activities, education, and cognitive impairment in Chinese older adults: a population-based longitudinal study. Int psychogeriatrics. 2017 May;29(5):727–39.

159. Panza F, Solfrizzi V, Barulli MR, Santamato A, Seripa D, Pilotto A, et al. Cognitive Frailty: A Systematic Review of Epidemiological and Neurobiological Evidence of an Age-Related Clinical Condition. Rejuvenation Res. 2015 Oct;18(5):389–412.