



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOÃO RAFAEL BATISTA DE LOUREIRO E NELAS

Relação entre Síndrome de Fragilidade e Depressão

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA VERÍSSIMO

MARÇO / 2018

Índice

Resumo.....	3
Abstract.....	4
Introdução.....	5
Materiais e Métodos.....	8
Resultados.....	9
1 – Prevalência da Síndrome de Fragilidade e da Depressão.....	9
2 – Comorbilidade entre Síndrome de Fragilidade e Depressão.....	10
3 – Causalidade entre Síndrome de Fragilidade e Depressão.....	12
3.1 Sintomas depressivos como causa da Síndrome de Fragilidade.....	12
3.2 Síndrome de Fragilidade como causa de sintomas depressivos.....	14
4 – Sobreposição entre Síndrome de Fragilidade e Depressão.....	15
5 - Mecanismos Fisiopatológicos Comuns.....	16
5.1 Depressão Vascular.....	16
5.2 Inflamação Sistêmica de Baixo Grau.....	17
5.3 Desregulação Neuroendócrina.....	19
Discussão.....	22
Conclusão.....	27
Agradecimentos.....	29
Referências Bibliográficas.....	30
Anexos.....	37

Resumo

A síndrome de fragilidade define-se por um estado de maior vulnerabilidade a eventos adversos causadores de grande incapacidade, constituindo um importante problema de saúde na população geriátrica. Também a depressão em idades mais avançadas foi caracterizada pela resposta inadequada a eventos adversos, assumindo formas atípicas muitas vezes difíceis de diagnosticar. Até ao momento, não é ainda clara a associação existente entre estas entidades nas faixas etárias mais avançadas. Deste modo, são objetivos do presente estudo analisar a relação de comorbilidade, causalidade, sobreposição de diagnóstico e mecanismos fisiopatológicos comuns entre ambas.

Elaborou-se uma revisão da literatura com pesquisa nas bases de dados eletrónicas MedLine/Pubmed, analisando a evolução do estado de arte sobre a temática em estudo.

Atendendo aos objetivos propostos, constatou-se que a comorbilidade entre a síndrome de fragilidade e a depressão é considerável em idades mais avançadas, e que a sua relação de causalidade é recíproca e significativa. A elevada correlação evidenciada entre estas entidades em grupos específicos de indivíduos, mesmo após ponderada a partilha de parâmetros de classificação, demonstrou que a sobreposição de diagnóstico é relevante e deve ser considerada. Notoriamente, vários mecanismos parecem contribuir para o desenvolvimento de ambas as entidades, nomeadamente a depressão vascular, a inflamação sistémica de baixo grau e a desregulação neuroendócrina.

Neste contexto, a identificação na prática clínica da condição de idoso frágil associada à depressão e o desenvolvimento de programas que otimizem a saúde deste grupo populacional revela-se fundamental.

Palavras-chave: Idoso fragilizado; depressão; saúde mental; idoso; envelhecimento.

Abstract

The frailty syndrome is defined by a state of greater vulnerability to adverse events causing great incapacity, constituting an important health problem in the geriatric population. Also, depression at more advanced ages was characterized by inadequate response to adverse events, assuming atypical forms often difficult to diagnose. To date, the association between these entities in the more advanced age groups is not yet clear. Thus, the objective of the present study is to analyze the relationship of comorbidity, causality, diagnostic overlap and common pathophysiological mechanisms between both.

A review of the literature based on the electronic databases MedLine/Pubmed was carried out, analyzing the evolution of the state of art on the subject under study.

Attending to the proposed objectives, it was found that the comorbidity between frailty syndrome and depression is considerable at more advanced ages, and that their causal relationship is reciprocal and significant. The high correlation between these entities in specific groups of individuals, even after weighted the sharing of classification parameters, demonstrated that the overlap of diagnosis is relevant and should be considered. Notably, several mechanisms seem to contribute to the development of both entities, namely vascular depression, low grade systemic inflammation and neuroendocrine dysregulation.

In this context, the identification in clinical practice of the condition of frail elderly associated with depression and the development of programs that optimize the health of this population group proves to be fundamental.

Keywords: Frail elderly; depression; mental health; aged; aging.

Introdução

O envelhecimento demográfico revela as alterações que se têm vindo a observar na distribuição etária da população. Com efeito, em consequência da redução da taxa de natalidade e do aumento da esperança média de vida, a proporção da população em idades mais avançadas é cada vez maior.

Este envelhecimento tem impacto nas condições de saúde, limitações funcionais, dependência, institucionalização e morbimortalidade, implicando um estado de fragilidade nas faixas etárias mais avançadas.

Decorrente do envelhecimento verifica-se um declínio do funcionamento e uma acumulação de défices em múltiplos sistemas fisiológicos (1). No entanto, este processo é mais pronunciado em determinados indivíduos, pois embora as idades cronológicas e biológicas se relacionem, indivíduos com a mesma idade cronológica podem apresentar um estado de saúde e funcional muito distinto (2). Deste modo, surgiu o conceito de fragilidade que procura explicar esta heterogeneidade entre indivíduos em idades mais avançadas.

Assim, define-se síndrome de fragilidade como um estado clinicamente reconhecido de maior vulnerabilidade a situações de *stress*, resultando num risco acrescido de quedas, institucionalização, hospitalização e mortalidade (3,4).

Apesar de não ser consensual qual o melhor método para avaliar a presença da síndrome de fragilidade, um dos modelos mais utilizados para o efeito é o fenótipo de fragilidade, definido por Fried e colaboradores (3). Este, baseia-se em cinco critérios, sendo eles perda de peso não intencional, diminuição da atividade física, diminuição da velocidade de marcha, diminuição da força muscular de prensão e exaustão. Define-se como indivíduo frágil aquele que apresentar pelo menos três dos cinco critérios referidos e como pré-frágil aquele que contemplar apenas um ou dois critérios. A ausência de qualquer um dos critérios classifica o

indivíduo como sendo robusto. Outros modelos foram também desenvolvidos, nomeadamente o modelo do índice de fragilidade de Rockwood (5,6), que considera todos os défices acumulados no domínio físico, psicológico ou social, e o modelo desenvolvido por Strawbridge e colaboradores (7) que avalia a existência de défices em 4 domínios de funcionamento (físico, nutritivo, cognitivo e sensorial).

A depressão na população geriátrica apresenta-se frequentemente de uma forma atípica com uma predominância de sintomas somáticos em relação a sintomas emocionais (8), pelo que, nem sempre estão presentes critérios de diagnóstico de depressão major específicos do DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*). Deste modo, são frequentemente utilizadas para diagnóstico as escalas *Center for Epidemiological Studies Depression Scale* (CES-D) (9) ou *Geriatric Depression Scale* (GDS) (10) e suas respetivas versões reduzidas.

A depressão deve ser entendida como uma doença e não como um processo natural do envelhecimento, salientando-se que na maioria dos casos as síndromes depressivas afetam idosos que apresentam doenças crónicas, desequilíbrios cognitivos ou incapacidade, pelo que o seu diagnóstico se torna mais difícil nestas faixas etárias (11).

À semelhança da síndrome de fragilidade, também a depressão foi caracterizada pela diminuição da capacidade de resposta a eventos adversos, tendo sido descrita como uma forma de “fragilidade psicossocial” (12,13). Esta entidade partilha diversos sintomas, fatores de risco e consequências com a fragilidade. Mais concretamente, exaustão, perda de peso, diminuição da velocidade de marcha e diminuição da atividade física, representam manifestações de ambas (13,14). Assim como referido por Katz, é possível que estas duas condições sejam causa ou consequência uma da outra (13). Neste seguimento, vários autores demonstraram que a avaliação de indivíduos, relativamente a estas síndromes, identifica uma elevada sobreposição de classificação (15-17).

Face ao exposto, são objetivos deste estudo analisar a relação existente entre a síndrome de fragilidade e a depressão, considerando a sua comorbilidade, causalidade, sobreposição de diagnóstico e mecanismos fisiopatológicos comuns, tendo por base uma revisão da literatura.

Materiais e Métodos

Este estudo tem por base metodológica uma revisão da literatura, a qual possibilita a síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados significativos na prática. Tendo por base os pressupostos da revisão da literatura, procedeu-se à elaboração da questão de investigação “Qual a relação entre síndrome de fragilidade e depressão?”.

Após a formulação da questão de investigação e pesquisa bibliográfica inicial, ficaram patentes alguns dos termos mais utilizados na temática em análise.

Para a realização da presente revisão da literatura foi realizada uma pesquisa nas bases de dados eletrônicas MedLine/Pubmed através dos descritores MeSH relacionados com a questão de investigação. Foram utilizados os seguintes descritores “*frail elderly*”, “*depression*”, “*mental health*”, “*aged*” e “*aging*”.

Na seleção de artigos, estipulou-se que apenas seriam contemplados para análise artigos escritos em texto integral (*full-text*), escritos em língua portuguesa ou inglesa, estudos com participantes com pelo menos 55 anos, não hospitalizados ou institucionalizados, avaliados como frágeis, pré-frágeis ou robustos, preferencialmente através do modelo do fenótipo de fragilidade de Fried (3) ou o índice de fragilidade de Rockwood (5,6), e avaliada a presença de depressão ou sintomas depressivos, preferencialmente através das escalas *Center for Epidemiological Studies Depression Scale* (9) ou *Geriatric Depression Scale* (10), ou suas respectivas versões reduzidas.

Com o objetivo de analisar com maior detalhe a evolução do estado da arte sobre a associação entre a síndrome de fragilidade e a depressão, não foi imposto limite temporal relativamente aos artigos selecionados.

Resultados

Os resultados obtidos encontram-se organizados em diversas secções, sendo elas, a prevalência da síndrome de fragilidade e da depressão, a sua comorbilidade, a relação de causalidade entre si, a sobreposição de diagnóstico, e os mecanismos fisiopatológicos comuns.

1 – Prevalência da Síndrome de Fragilidade e da Depressão

A prevalência da síndrome de fragilidade em idosos foi avaliada em múltiplos estudos, sendo que o seu valor variou significativamente dependendo do método utilizado para o efeito. Vários estudos foram analisados por Collard e colaboradores, tendo sido encontradas prevalências a variar entre os 4,0% e os 59,1%. Ao considerarem qualquer modelo para avaliar a presença de fragilidade, estimaram uma prevalência média de 10,7% em idosos residentes na comunidade. No entanto, este valor subiu para 13,6% quando considerados apenas modelos de fragilidade mais abrangentes, que têm em conta aspetos sociais e psicológicos, como é o caso do índice de fragilidade de Rockwood. Verificaram que a prevalência aumentava significativamente com a idade e que era superior no sexo feminino (18). Um outro estudo, que teve por base uma amostra de idosos com uma idade igual ou superior a 90 anos, determinou uma prevalência de 28,0%, atingindo um valor de 39,5% quando selecionados apenas indivíduos com pelo menos 95 anos (19).

A prevalência da depressão major no idoso foi igualmente determinada num estudo de revisão publicado por Blazer. Determinou-se que o seu valor variava entre 1 e 4%, apresentando uma prevalência superior também no sexo feminino. Contudo, sintomas depressivos estavam presentes em 8 a 20% dos idosos residentes na comunidade (20).

Foram descritas várias barreiras ao diagnóstico da depressão na idade geriátrica. A atribuição da presença de sintomas depressivos ao processo de envelhecimento, doenças físicas, efeitos secundários de terapêuticas farmacológicas, abuso de álcool, baixo nível socioeconômico, luto, isolamento social, fraco suporte familiar, demência e somatização, são alguns dos exemplos que dificultaram o diagnóstico de depressão em idosos com comorbilidades médicas (21).

2 – Comorbilidade entre Síndrome de Fragilidade e Depressão

Com o propósito de avaliar a comorbilidade existente entre a síndrome de fragilidade e a depressão, vários autores determinaram a prevalência de sintomas depressivos em indivíduos com síndrome de fragilidade, e vice-versa.

De acordo com os vários estudos analisados, verificou-se que a prevalência de sintomas depressivos em indivíduos com síndrome de fragilidade variou de 20,7% a 53,8% nos estudos transversais (16,17,22,23), e 16,4% a 31,0% no início dos estudos longitudinais (3,4,24,25), conforme exposto em anexo nas tabelas 1 e 2, respetivamente.

Dados do *Study on Aging and Dementia in Mexico* revelaram que 53,8% dos participantes frágeis e 28,4% dos pré-frágeis, em contraste com 9,4% dos robustos, apresentavam evidência de sintomatologia depressiva. Os autores concluíram que indivíduos com síndrome de fragilidade tinham uma elevada tendência para apresentar sintomas depressivos (OR=11,23; 95% IC=10,89-11,58). O mesmo se verificou para o estado de pré-fragilidade, embora de forma menos acentuada (OR=3,82; 95% IC=3,72-3,93) (23).

Quando seleccionada uma amostra de idosos com idade superior ou igual a 75 anos por um outro estudo, a sintomatologia depressiva também se associou significativamente à síndrome

de fragilidade (OR =3,13; 95% CI =1,37-7,13), sendo a prevalência de sintomas depressivos neste grupo de 32,5% (22).

Chang e colaboradores analisaram a interação entre pares de doenças inflamatórias e o risco de fragilidade. Verificaram que sintomas depressivos estavam presentes em, respectivamente, 46,3% e 13,3% dos participantes frágeis e robustos. O risco dos participantes apresentarem fragilidade era significativamente superior quando sintomas depressivos e anemia estavam simultaneamente presentes, sendo que a percentagem de casos atribuídos a esta associação foi de 56% (26).

Alternativamente, um estudo integrado no *Netherlands Study of Depression in Older persons* investigou a prevalência da síndrome de fragilidade em participantes deprimidos e não deprimidos. Foram obtidas prevalências de 27,2% e 9,1%, constatando-se que o risco de fragilidade também apresentava uma associação positiva com a presença de sintomas depressivos (OR=1,07; 95% IC=1,05-1,10). No entanto, tendo em consideração que algumas das escalas utilizadas para avaliar a depressão partilham parâmetros com o fenótipo de fragilidade de Fried, revelou-se fundamental investigar quais os critérios que mais se associavam à sintomatologia depressiva. O mesmo estudo verificou que os critérios perda de peso não intencional e exaustão representavam aqueles que mais frequentemente estavam presentes quando considerados participantes com depressão. A prevalência de ambos os critérios era 35,4% e 45,8% no grupo deprimido, e 3,8% e 3,8% no grupo não deprimido, respectivamente. Considerando que manifestações representativas de fragilidade como perda de peso não intencional e exaustão, também estão presentes com frequência em quadros depressivos, o referido estudo realizou uma nova análise utilizando um *score* de depressão sem parâmetros sobreponíveis com a fragilidade e medidas aproximadas de fragilidade isoladas, como a redução da força muscular e a diminuição da velocidade de marcha. No entanto, a elevada associação entre fragilidade e depressão manteve-se significativa (27).

Ao avaliarem quais os critérios de fragilidade do fenótipo de Fried que mais contribuíam para o risco de mortalidade em idosos deprimidos, um estudo desenvolvido com dados do *Nordic Research and Ageing Study* concluiu que a exaustão e a diminuição da velocidade de marcha se associavam a um aumento deste risco, em particular no sexo feminino. De igual modo, demonstrou também que a prevalência dos critérios de fragilidade era significativamente superior em participantes deprimidos (28).

3 – Causalidade entre Síndrome de Fragilidade e Depressão

A comorbilidade entre a síndrome de fragilidade e a depressão foi claramente demonstrada através da realização de diversos estudos transversais. No entanto, a existência de uma possível relação de causalidade entre estas entidades, motivou a realização de estudos longitudinais por vários autores, a fim de analisar se a sintomatologia depressiva se associava a uma incidência significativamente superior de fragilidade, e vice-versa.

3.1 Sintomas depressivos como causa da Síndrome de Fragilidade

De acordo com um estudo longitudinal que utilizou uma amostra de mulheres do *Women's Health Initiative Observational Study*, com idades entre os 65 e os 79 anos, verificou-se que a presença de sintomas depressivos conferia um risco significativo de incidência de fragilidade ao longo do *follow-up* de 3 anos estabelecido, particularmente quando considerados *scores* mais elevados na escala CES-D (OR=2,20; 95% IC=1,88-2,57). De forma semelhante, sintomas depressivos também se associaram a um aumento da incidência de pré-fragilidade (OR=1,80; 95% IC=1,60-2,02). Importa salientar que o presente estudo excluiu participantes diagnosticadas com doença de Parkinson ou a fazer tratamento farmacológico para esta

patologia ou para a depressão, o que poderia aumentar a predisposição para desenvolver um estado de fragilidade (4).

Do mesmo modo, Lakey e colaboradores também investigaram esta relação de causalidade, considerando ainda o impacto da terapêutica farmacológica com antidepressivos e respetiva duração de tratamento. Utilizando dados do *Women's Health Initiative Observational Study*, também verificaram que a presença de sintomatologia depressiva se associava a um risco aumentado de desenvolvimento de fragilidade no *follow-up* de 3 anos. Os resultados obtidos revelaram que mulheres com *scores* de sintomas depressivos mais elevados apresentavam um risco muito superior de incidência de fragilidade (OR=2,19; 95% CI=1,86-2,59), sendo que *scores* intermédios também se associaram a um risco aumentado, embora menos pronunciado (OR=1,3; 95% CI=1,14-1,50). Relativamente aos resultados obtidos quando considerada a administração de fármacos antidepressivos, demonstrou-se que utilizadores de antidepressivos com evidência de sintomatologia depressiva revelaram-se muito mais vulneráveis ao desenvolvimento de fragilidade (OR=3,63; 95% CI= 2,37-5,55), comparativamente a não utilizadores com sintomatologia depressiva (OR=2,05; 95% CI=1,71-2,46) e utilizadores sem sintomatologia depressiva (OR=1,73; 95% CI=1,41-2,12). Qualquer duração de tratamento farmacológico antidepressivo se associou a um risco similar de desenvolver um estado de fragilidade (<1 ano OR=1,95; 95% IC=1,41-2,68; 1 a 3 anos OR=1,99; 95% IC=1,45-2,74; >3 anos OR=1,60; 95% IC=1,20-2,14). Entre os grupos de fármacos considerados, o uso de inibidores da recaptção da serotonina e a administração de múltiplos antidepressivos revelaram uma associação significativa com o risco de desenvolver fragilidade (OR=1,86; 95% CI=1,71-2,46 e OR=2,94; 95% CI=1,85-4,66; respetivamente) (29).

3.2 Síndrome de Fragilidade como causa de sintomas depressivos

Conforme analisado por um estudo desenvolvido com dados obtidos do *Singapore Longitudinal Aging Study-I*, que envolveu participantes com pelo menos 55 anos seguidos ao longo de 4 anos, constatou-se que dos participantes sem sintomas depressivos no início do estudo, a fragilidade aumentou significativamente a sua incidência ao longo do *follow-up* (OR=3,75; 95% IC=1,07-13,16). Similarmente, também se observou um risco aumentado de incidência de sintomas depressivos em participantes pré-frágeis (OR=2,26; 95% IC=1,12-4,57) (25).

De igual forma, um estudo longitudinal realizado com dados do *Obu Study of Health Promotion for the Elderly*, que envolveu participantes com idade superior ou igual a 65 anos, residentes na comunidade, sem história de doença de Parkinson, acidente vascular cerebral, doença de Alzheimer, ou *score* inferior a 18 no *mini mental state examination*, verificou que a incidência de sintomatologia depressiva num *follow-up* de 15 meses foi muito superior nos idosos frágeis em contraste com os pré-frágeis ou robustos (OR=1,86; 95% IC=1,05-3,28). Deste modo, concluiu-se que a presença da síndrome de fragilidade aumentava a probabilidade de surgirem sintomas depressivos em cerca de duas vezes, apresentando-se como uma causa independente de aumento do risco de depressão. Notoriamente, constatou-se ainda neste estudo que o baixo nível de saúde auto reportada também demonstrou ser um preditor independente de incidência de sintomas depressivos (OR=1,86; 95% IC=1,30-2,66) (30).

Analisando um outro estudo prospetivo que utilizou dados do *Invecchiari in Chianti, aging in the Chianti área*, com participantes de idade superior ou igual a 65 anos, verificou-se de igual forma que na presença de fragilidade, o risco de incidência de humor depressivo ao longo do *follow-up* de 9 anos estabelecido era particularmente superior (HR=1,26; 95% IC=1,09-1,45).

Curiosamente, o mesmo estudo revelou que níveis elevados de fragilidade diminuam de forma significativa a remissão dos sintomas depressivos (HR=0,72; 95% IC=0,58-0,91) (24).

4 – Sobreposição entre Síndrome de Fragilidade e Depressão

Alguns estudos quantificaram o grau de sobreposição entre a síndrome de fragilidade e a depressão enquanto síndromes geriátricas. Estes estudos demonstraram que embora representassem entidades diferentes, estavam altamente sobrepostas.

Com este propósito, um estudo que utilizou um modelo de análise de classes latentes, com o objetivo de identificar grupos de indivíduos que partilham perfis semelhantes de sintomatologia, observou uma correlação significativa entre a síndrome de fragilidade e a depressão (Kl=0,66; 95% IC=0,58-0,74), identificando uma elevada sobreposição entre estas entidades (15).

Posteriormente, um outro estudo avaliou este grau de sobreposição e também as diferenças entre sexos. Observou de igual forma que as duas entidades apresentavam uma elevada correlação, tendo-se verificado que 73% dos participantes com sintomatologia depressiva severa e 86% com sintomas depressivos somáticos foram categorizados como frágeis. Contudo, quando analisado em função do sexo, o grau de sobreposição não apresentou diferença significativa, ainda que sintomas depressivos e de fragilidade se associassem com maior frequência ao sexo feminino (16).

Os mesmos autores avaliaram ainda a correlação entre a depressão e três modelos distintos de fragilidade. Os resultados obtidos apresentaram correlações substanciais com qualquer um dos modelos, verificando-se uma correlação com o fenótipo de Fried de 0,68 (95% IC=0,65-0,72), com o índice de fragilidade de Rockwood de 0,61 (95% IC=0,59-0,63), e com o modelo de Strawbridge de 0,70 (95% IC=0,66-0,74). Tendo em consideração a partilha de

sintomas entre o fenótipo de Fried e a escala CES-D, e o índice de fragilidade de Rockwood e a escala CES-D, efetuaram outra análise de correlação considerando os sintomas partilhados. Constataram que os níveis de correlação diminuíram, de 0,68 para 0,45 e de 0,61 para 0,56, respetivamente, indicando desta forma, que os sintomas partilhados justificavam 0,23 da correlação existente com o fenótipo de Fried, e 0,05 com o índice de fragilidade de Rockwood (17).

5 - Mecanismos Fisiopatológicos Comuns

Vários mecanismos fisiopatológicos foram propostos para o desenvolvimento da depressão e da síndrome de fragilidade em idades mais avançadas. São exemplos a depressão vascular, a inflamação sistémica de baixo grau e a desregulação neuroendócrina.

5.1 Depressão Vascular

A hipótese da depressão vascular sugere que a doença cerebrovascular pode predispor, precipitar ou perpetuar síndromes depressivas na população geriátrica (31,32). A relação entre a depressão e fatores de risco ou lesões cerebrovasculares, ou o seu aparecimento após um acidente vascular cerebral, suportam esta teoria (33).

Como consequência da patologia cerebrovascular podem resultar episódios de isquemia cerebral que se manifestam pela presença de um sinal de hiper-intensidade na ponderação T2 da substância branca profunda, obtido por ressonância magnética. Estas alterações ao nível da substância branca são mais pronunciadas ao nível do córtex frontal, representando lesões ao nível dos circuitos fronto-estriatais. Devido ao envolvimento destes circuitos na regulação do humor, a sua disrupção pode conduzir ao desenvolvimento de uma síndrome depressiva (34).

Em comparação com idosos deprimidos sem patologia vascular, a incapacidade e a disfunção cognitiva é muito superior neste contexto de depressão vascular (35).

Katz e colaboradores analisaram a possível relação entre a depressão em idades avançadas e os diferentes modelos de fragilidade. Constataram que as lesões ao nível da substância branca estavam associadas à depressão e a défices psicomotores característicos da fragilidade. Verificaram que estas lesões para além de se manifestarem ao nível do córtex pré-frontal, podiam também envolver a região posterior do córtex, resultando em lentidão motora ou fraqueza muscular (13). As prevalências aumentadas de doença cardiovascular ou acidentes vasculares cerebrais em idosos com síndrome de fragilidade apoiam esta teoria (36).

Um estudo realizado com dados do *Health and Retirement Study* verificou que, durante um *follow-up* de 4 anos, a incidência da síndrome de fragilidade foi significativamente superior em participantes com mais comorbidades cardiovasculares e patologia depressiva (37).

Os mesmos autores concluíram ainda num outro estudo que a depressão vascular aumentava o risco de mortalidade através dos sintomas de fragilidade, seguindo uma ordem temporal. No entanto, o contrário não se verificou (38).

5.2 Inflamação Sistémica de Baixo Grau

Evidências recentes sugerem que a inflamação sistémica de baixo grau, caracterizada por níveis elevados de determinadas citocinas, desempenha um papel fundamental quer no desenvolvimento da síndrome de fragilidade, quer no desenvolvimento da depressão.

A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina com propriedades pró-inflamatórias. Vários autores demonstraram a existência de uma associação positiva entre esta citocina e a síndrome de fragilidade (39-41). Leng e colaboradores verificaram que indivíduos frágeis apresentavam valores significativamente mais elevados de IL-6 relativamente a indivíduos robustos ($4,4 \pm 2,9$ vs $2,8 \pm 1,6$ pg/mL, $p=0,03$). Revelaram ainda que os valores de hemoglobina e hematócrito

eram significativamente inferiores neste grupo ($12,1 \pm 1,1$ vs $13,9 \pm 1,0$ g/dL, $p < 0,001$; $35,8\% \pm 3,1$ vs $40,6\% \pm 2,8$ $p < 0,001$; respetivamente). Ao analisarem a relação existente entre a IL-6, a hemoglobina e o hematócrito, observaram que para o grupo frágil existia uma correlação inversa entre os níveis de IL-6 e a hemoglobina ($r = -0,46$), assim como entre os níveis de IL-6 e o hematócrito ($r = -0,48$). No entanto, algumas doenças crónicas podem alterar os valores destes marcadores e, portanto, influenciar os resultados obtidos (39). Num outro estudo realizado por alguns destes autores, que pretendeu avaliar a relação entre a contagem de leucócitos e os níveis séricos de IL-6 com a síndrome de fragilidade, concluiu-se que existia uma associação positiva independente. Estes dados vieram reforçar a ideia de que estes marcadores inflamatórios distintos contribuem para o desenvolvimento da síndrome de fragilidade por mecanismos diferentes (40).

Marcadores inflamatórios como a proteína C reativa e o fator de necrose tumoral α (TNF- α) também revelaram estar positivamente associados à síndrome de fragilidade. Hubbard e colaboradores avaliaram a fragilidade através de três modelos diferentes, tendo verificado que independentemente do modelo utilizado, estes marcadores inflamatórios se encontravam significativamente aumentados quando considerados graus de fragilidade superiores (41).

De forma semelhante, vários estudos investigaram a possível relação entre os valores dos vários marcadores inflamatórios e a presença de patologia depressiva em idosos. A IL-6 e o TNF- α estimulam a produção da hormona libertadora de corticotrofina, resultando na ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suparrenal (42). Este efeito pode conduzir a alterações neurológicas e comportamentais como causa de perturbações depressivas.

Dados obtidos do *Health, Aging and Body Composition* com o objetivo de avaliar a associação entre o humor depressivo e os valores sanguíneos de IL-6, TNF- α e proteína C reativa, encontraram uma relação positiva. Comparativamente, participantes que apresentavam humor deprimido tinham valores médios mais elevados de IL-6, TNF- α e

proteína C reativa (2,04 vs 1,83 pg/mL, $p=0,02$; 3,43 vs 3,16 pg/mL, $p=0,05$; 1,96 vs 1,66 mg/L, $p=0,03$; respetivamente). Quando considerados participantes com dois ou três dos marcadores inflamatórios elevados, o risco de manifestarem humor depressivo era significativamente superior (OR=2,45; 95% IC=1,34-4,47 e OR=2,40; 95% IC=1,27-4,53) (43).

Um outro estudo realizado pelo *Longitudinal Aging Study Amsterdam* também constatou que a IL-6 estava independentemente associada à depressão no idoso. Níveis elevados de IL-6 relacionaram-se com um risco aumentado de desenvolver depressão (OR=2,49; 95% IC=1,07-5,80), independentemente da idade, doenças crónicas, função cognitiva e uso de antidepressivos. No entanto, embora participantes com valores aumentados de proteína C reativa tivessem revelado *scores* superiores na escala CES-D, este efeito foi atribuído a outras variáveis como idade e doenças crónicas existentes (44).

5.3 Desregulação Neuroendócrina

A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e a conseqüente produção de cortisol representa uma resposta fundamental do organismo a situações de *stress* que comprometem a sua homeostasia.

Alterações ao nível deste eixo foram consideradas possíveis causas para o desenvolvimento da síndrome de fragilidade e da depressão em idades mais avançadas (45,46).

Vários estudos analisaram a possível relação entre os valores salivares de cortisol e sua variação diurna com a apresentação clínica de fragilidade.

Varadhan e colaboradores demonstraram uma associação positiva entre o grau de fragilidade com o cortisol vespertino e o valor médio de cortisol das 24 horas em mulheres idosas. As participantes com mais critérios de fragilidade do fenótipo de Fried apresentaram uma menor diminuição do cortisol durante as horas da manhã (47).

Um estudo mais recente veio corroborar os resultados encontrados anteriormente e confirmá-los em ambos os sexos. Verificou-se que a síndrome de fragilidade estava fortemente associada a um rácio mais pequeno entre os valores de cortisol da manhã e do fim de tarde, determinado pelos valores matutinos mais baixos e pelos valores vespertinos mais elevados (48).

Relativamente à depressão, analisou-se a possibilidade da sua associação ao valor de cortisol representar uma curva em formato de “U”, tendo-se obtido resultados a favor desta hipótese. Tanto um estado de hipocortisolemia como de hipercortisolemia se associaram significativamente ao risco de desenvolver depressão (49).

Um outro estudo com alguns dos mesmos autores, concluiu que os idosos com os níveis mais baixos e mais elevados de cortisol urinário se encontravam mais predispostos a apresentar sintomatologia depressiva, indo ao encontro dos resultados anteriormente descritos. A fragilidade estava particularmente presente nos participantes deprimidos com níveis reduzidos de cortisol urinário (50).

Baixos valores médios diários de cortisol salivar e uma diferença reduzida entre a concentração de cortisol da manhã e do fim de tarde demonstraram ser também fatores de risco para a depressão (51).

Adicionalmente, o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e a desidroepiandrosterona (DHEA) influenciam a massa e a força muscular, pelo que a sua diminuição pode ser responsável pela ocorrência da síndrome de fragilidade. Verificou-se que os valores ajustados à idade de IGF-1 e DHEA eram significativamente inferiores em idosos frágeis comparativamente a robustos (52). Estes resultados vieram a ser corroborados por um outro estudo ao demonstrar que a deficiência ao nível destas hormonas se associava a um risco fortemente superior de fragilidade (53).

Baixos níveis de IGF-1 relacionam-se também com alterações ao nível da função cognitiva que podem coincidir com depressão nas idades mais avançadas. Um estudo recente evidenciou que uma baixa concentração desta hormona em mulheres idosas aumentava a prevalência de patologia depressiva (54).

Por último, a diminuição da testosterona com o aumento da idade interfere com a massa muscular dos homens, e conseqüentemente pode predispor ao desenvolvimento de fragilidade (55). Notoriamente, valores reduzidos de testosterona também revelaram estar presentes em homens idosos com distímia (56).

Discussão

A síndrome de fragilidade identifica um grupo particular de indivíduos especialmente suscetíveis à ocorrência de eventos adversos causadores de grande incapacidade. O reconhecimento desta síndrome e dos riscos que lhe estão associados revela-se crucial na prática clínica. Atualmente, a existência de uma associação bidirecional entre a síndrome de fragilidade e a depressão é evidente. Enquanto síndromes geriátricas, estas duas entidades apresentam uma elevada comorbilidade, obrigando a uma atenção especial por parte dos profissionais de saúde.

De acordo com os resultados obtidos, pelo menos 1 em cada 10 idosos apresenta um estado de fragilidade reconhecido ou sintomatologia depressiva, refletindo a importância destas condições na população geriátrica e a atenção clínica que lhes deve ser atribuída na prática. A prevalência da síndrome de fragilidade em idosos revelou ser altamente variável (4,0%-59,1%), em grande parte pela utilização de métodos de avaliação distintos. Estudos que utilizaram modelos de fragilidade mais abrangentes podem ter contribuído para uma sobrestimação da prevalência, no entanto, apresentam especial interesse pela possibilidade de avaliar os indivíduos em vários domínios separadamente, seja físico, social ou psicológico, permitindo identificar grupos específicos de risco e procurar intervenções especializadas em cada domínio (18). A prevalência de fragilidade é particularmente maior no sexo feminino, contudo, considerando que as mulheres apresentam uma esperança média de vida maior e uma diminuição mais acentuada da massa magra corporal e da força muscular, este resultado não é surpreendente (3). Quanto à prevalência de sintomas depressivos, o seu valor variou entre 8-20% (20), no entanto, é fundamental considerar que pela apresentação atípica da depressão em idades mais avançadas, o seu diagnóstico nem sempre é realizado, sendo muitas

vezes confundido pelo declínio físico decorrente do envelhecimento, comorbilidades médicas, e eventos de vida adversos (21).

A associação de comorbilidade entre estas duas síndromes na população geriátrica não é surpreendente, uma vez que partilham vários sintomas e fatores de risco entre si. Observou-se um espectro de prevalência de sintomas depressivos em indivíduos frágeis, tão amplo quanto 20,7% a 53,8% nos estudos transversais (16,17,22,23) e 16,4% a 31,0% no início dos estudos longitudinais (3,4,24,25). No entanto, nem todos os estudos analisados excluíram participantes com características de fragilidade decorrentes de uma doença específica, nomeadamente com história de demência, acidente vascular cerebral, *mini mental state examination* <18 ou medicados com antidepressivos, em contraste com o estudo inicialmente desenvolvido por Fried e colaboradores (3). Este facto, em associação com as diferentes classificações utilizadas para avaliar os sintomas depressivos, pode justificar a grande variabilidade nos resultados obtidos.

De modo semelhante, a idade avançada e a severidade da sintomatologia depressiva associaram-se de forma independente à fragilidade em indivíduos mais velhos com depressão. Porém, coloca-se a questão se indivíduos frágeis podem apresentar *scores* inflacionados de sintomatologia depressiva pela partilha de características entre estas entidades. No entanto, mesmo quando consideradas medidas de avaliação sem parâmetros sobreponíveis entre ambas, a associação manteve-se significativa, sugerindo ser pouco provável que a severidade da sintomatologia depressiva seja explicada por características comuns (27).

Embora as definições atuais utilizadas na avaliação da fragilidade incluam sintomas depressivos, é necessário diferenciar os indivíduos que apresentam um estado de fragilidade sem causa aparente daqueles que desenvolvem esta condição no decorrer de uma doença específica. Efetivamente, a síndrome de fragilidade pode ocorrer por motivos distintos em indivíduos com diagnóstico de depressão, acidente vascular cerebral ou demência, tal como

proposto inicialmente por Fried e colaboradores (3). Esta distinção é essencial na medida em que o tratamento deverá ser individualizado caso a caso. Notavelmente, é ainda essencial considerar que indivíduos frágeis podem facilmente ser inadequadamente diagnosticados com depressão durante períodos de baixo humor fisiológico e consequentemente serem medicados erradamente (27).

Os estudos que investigaram a associação prospetiva entre a fragilidade e a sintomatologia depressiva, concluíram que a causalidade entre ambas é recíproca e significativa. Sintomas depressivos revelaram-se como preditores independentes para o desenvolvimento de fragilidade, e vice-versa (4,24,25,29,57). A partilha de sintomas e fatores de risco entre estas entidades pode justificar o facto de a fragilidade perpetuar os sintomas depressivos e predispor ao seu aparecimento. Uma das explicações para os indivíduos frágeis estarem mais suscetíveis ao desenvolvimento de sintomas depressivos é o declínio funcional acentuado, inatividade física e isolamento social. Esta associação de causalidade denota a importância do desenvolvimento de estratégias de prevenção direcionadas para idosos nesta situação de risco, assim como a compreensão do momento ideal de atuação. É o caso dos indivíduos que após uma fratura da anca desenvolvem sintomas depressivos e posteriormente ficam frágeis (58).

Relativamente ao impacto dos fármacos antidepressivos, Lakey e colaboradores demonstraram que o tratamento farmacológico com antidepressivos conferia um risco acrescido para o aparecimento de fragilidade ao longo do tempo. Contudo, não é claro se esta terapêutica é mais comum em quem já apresenta um quadro clínico de depressão mais severa e recorrente, ou se este risco é secundário a algum efeito adverso dos fármacos considerados (29). Como exemplo, fármacos antidepressivos estão associados à ocorrência de quedas e fraturas, que por sua vez se associam ao desenvolvimento de fragilidade (59,60). Adicionalmente, verificou-se que mulheres deprimidas a realizar tratamento farmacológico apresentavam mais comorbidades crónicas e pior estado de saúde. Assim, a presença de

sintomas depressivos associados a outras doenças pode representar a causa para o aumento da incidência de fragilidade, independentemente do uso de antidepressivos. Não é ainda claro se todas as classes farmacológicas de antidepressivos se associam de igual forma à fragilidade. Estes resultados demonstram a necessidade da elaboração de estudos para investigar o papel das terapêuticas não farmacológicas neste grupo particular de indivíduos (29).

A sobreposição entre a síndrome de fragilidade e a depressão mostrou-se substancial (15,16). Com efeito, esta sobreposição foi significativa para os vários modelos de fragilidade considerados, indicando que a correlação existente não está unicamente relacionada com a partilha de sintomas. Curiosamente, o modelo desenvolvido por Strawbridge e colaboradores, que não partilha sintomas com a escala CES-D, foi aquele que mais se correlacionou com a depressão (17). Assim, torna-se fundamental considerar ambas as síndromes em estudos futuros que procurem identificar preditores e consequências na saúde e incapacidade no final da vida destes indivíduos.

Notoriamente, as alterações observadas em múltiplos sistemas fisiológicos representam de igual forma mecanismos fisiopatológicos para o aparecimento da síndrome de fragilidade e da depressão nas faixas etárias mais avançadas.

A hipótese da depressão vascular sugere que episódios de isquemia cerebrovascular subclínica são responsáveis pelas alterações de humor e disfunção cognitiva nos idosos (31,32). Tal como proposto por Katz, lesões na substância branca de localização mais anterior favorecem uma apresentação clínica de depressão, enquanto lesões mais posteriores se manifestam como alterações características de fragilidade (13). Quando presente uma maior quantidade de comorbidades cardiovasculares e patologia depressiva, o risco de incidência da síndrome de fragilidade aumentou significativamente, sustentando a ideia de que a depressão vascular possa representar um pródrómo da fragilidade (37). Deste modo, torna-se

fundamental o controlo dos fatores de risco cardiovasculares e da depressão de forma a prevenir o desenvolvimento de um estado de fragilidade no idoso.

A inflamação sistémica de baixo grau representa de igual forma um mecanismo fisiopatológico comum a estas entidades. De acordo com os resultados obtidos, existe uma associação significativa entre os níveis de IL-6, proteína C reativa, TNF- α e a síndrome de fragilidade, sugerindo que os idosos frágeis apresentam uma ativação em baixo grau de vários mecanismos inflamatórios e imunológicos (39-41). A depressão geriátrica está também intimamente relacionada com a inflamação sistémica. Mais concretamente, vários processos inflamatórios parecem contribuir para alterações ao nível do cérebro, que por sua vez predispõem ao desenvolvimento da depressão nos idosos (61). Os níveis elevados de IL-6 foram os que mais contribuíram para verificar esta associação (44).

Alterações neuroendócrinas ao nível do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal foram também propostas como uma possível causa etiológica para o desenvolvimento de fragilidade e depressão na idade avançada. Alterações na variação diurna de cortisol, demonstrada por concentrações salivares de cortisol diminuídas pela manhã e aumentadas ao final do dia, associou-se fortemente à presença de fragilidade (47,48). De igual modo, tanto um estado de hipocortisolemia como de hipercortisolemia se associaram a um risco elevado de depressão (49). Salienta-se ainda que baixos níveis de DHEA e IGF-1 se associaram à fragilidade, no entanto, apenas se verificou esta relação para valores diminuídos de IGF-1 relativamente à patologia depressiva (52-54). O declínio da massa muscular em homens que se verifica pela depleção de testosterona com o avançar da idade, contribui para o desenvolvimento de fragilidade, assim como para o aparecimento de distímia nestes indivíduos (55,56). Face aos resultados expostos, intervenções dirigidas capazes de modular o sistema endócrino ou os processos inflamatórios devem ser investigadas, dada a sua potencialidade de tratamento e prevenção da fragilidade e depressão nas faixas etárias superiores.

Conclusão

A síndrome de fragilidade é multidimensional e integra uma complexa interação de fatores biológicos, psicológicos e sociais, apresentando uma prevalência considerável no final da vida. A sua ocorrência implica maior vulnerabilidade a situações de *stress*, e associa-se a um maior risco de desfechos clínicos adversos.

A depressão nas faixas etárias mais avançadas é igualmente entendida como uma entidade que se caracteriza por uma diminuição da capacidade de resposta a eventos adversos, e que não raras vezes se associa à síndrome de fragilidade, passível de causalidade e sobreposição.

Na prática clínica, os profissionais de saúde devem estar conscientes da relação existente entre a síndrome de fragilidade e a depressão na idade avançada. No entanto, a patologia mental é muitas vezes ignorada quando se abordam doentes geriátricos que apresentam sinais de fragilidade, em parte pela grande dissociação que é feita entre patologia física e mental.

A identificação de ambas as patologias como entidades distintas, mas que apresentam uma elevada sobreposição, suporta a ideia de que a abordagem destas condições deve ter sempre em consideração a sua comorbilidade.

Ainda muito terá de ser desenvolvido no âmbito do estudo da associação entre fragilidade e os sintomas depressivos na idade avançada. Dado que vários instrumentos de medida são utilizados para avaliar os dois construtos, parece de todo útil a padronização dos instrumentos de medida, assim como a inclusão de medidas de rastreio de sintomas depressivos, para otimização do diagnóstico. De facto, o estudo da associação destas entidades e das respetivas medidas de intervenção podem resultar não só em melhorar a qualidade de vida e bem-estar como ainda a redução dos custos em saúde pública, já que o envelhecimento da população é tendencialmente irreversível.

Face ao exposto, é necessário que os profissionais de saúde identifiquem a condição de idoso frágil associado à depressão para a tomada de decisão e respectivas intervenções precoces, no sentido da implementação de programas que otimizem a saúde deste grupo populacional.

Recomenda-se a realização de investigações futuras que compreendam e sistematizem a forma de intervir e o momento ideal para o efeito, recorrendo a intervenções multidisciplinares que potenciem a qualidade de vida e previnam a ocorrência de eventos adversos, melhorando as condições de saúde e diminuindo a morbimortalidade nestes grupos de risco.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo, por todo o conhecimento transmitido, apoio, incentivo e disponibilidade demonstrada no decorrer da realização deste trabalho. Foi um grande privilégio trabalhar sob a sua orientação.

Aos meus pais e demais familiares, pelo apoio incondicional ao longo do meu percurso académico.

A todos os meus amigos, pelo interesse e preocupação que manifestaram ao longo deste percurso.

Referências Bibliográficas

1. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. In: *The Lancet*. 2013. p. 752–62.
2. Mitnitski AB, Mogilner AJ, MacKnight C, Rockwood K. The Accumulation of Deficits with Age and Possible Invariants of Aging. *Sci World J*. 2002;2:1816–22.
3. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146–57.
4. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, et al. Frailty: Emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative observational study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(8):1321–30.
5. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489–95.
6. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in Relation to the Accumulation of Deficits. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(7):722–7.
7. Strawbridge WJ, Shema SJ, Balfour JL, Higby HR, Kaplan GA. Antecedents of Frailty Over Three Decades in an Older Cohort. *Journals Gerontol Ser B Psychol Sci Soc Sci*. 1998;53B(1):S9–16.
8. Gallo JJ, Rabins P V. Depression without sadness: Alternative presentations of depression in late life. Vol. 60, *American Family Physician*. 1999. p. 820–6.
9. L.S. Radloff, Radloff LS. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). Vol. 1, *Applied Psychological Measurement 1*: 1977. p. 385–401.
10. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr*

- Res. 1982;17(1):37–49.
11. Alexopoulos GS, Buckwalter K, Olin J, Martinez R, Wainscott C, Krishnan KRR. Comorbidity of late life depression: An opportunity for research on mechanisms and treatment. *Biol Psychiatry*. 2002;52(6):543–58.
 12. De Jonge P, Ormel J, Slaets JPJ, Kempen GIJM, Ranchor A V., Van Jaarsveld CHM, et al. Depressive Symptoms in Elderly Patients Predict Poor Adjustment after Somatic Events. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12(1):57–64.
 13. Katz IR. Depression and Frailty: The Need for Multidisciplinary Research. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2004;12(1):1–5.
 14. Mezuk B, Edwards L, Lohman M, Choi M, Lapane K. Depression and frailty in later life: A synthetic review. Vol. 27, *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2012. p. 879–92.
 15. Mezuk B, Lohman M, Dumenci L, Lapane KL. Are depression and frailty overlapping syndromes in mid-and late-life? A latent variable analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(6):560–9.
 16. Lohman M, Dumenci L, Mezuk B. Sex differences in the construct overlap of frailty and depression: Evidence from the health and retirement study. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(3):500–5.
 17. Lohman M, Dumenci L, Mezuk B. Depression and frailty in late life: Evidence for a common vulnerability. *Journals Gerontol - Ser B Psychol Sci Soc Sci*. 2016;71(4):630–40.
 18. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: A systematic review. Vol. 60, *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012. p. 1487–92.
 19. Lee DR, Kawas CH, Gibbs L, Corrada MM. Prevalence of Frailty and Factors

- Associated with Frailty in Individuals Aged 90 and Older: The 90+ Study. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(11):2257–62.
20. Blazer DG. Depression in Late Life: Review and Commentary. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2003;58(3):M249–65.
 21. Birrer RB, Vemuri SP. Depression in later life: A diagnostic and therapeutic challenge. Vol. 69, *American Family Physician.* 2004. p. 2375–82.
 22. Jürschik P, Nunin C, Botigué T, Escobar MA, Lavedán A, Viladrosa M. Prevalence of frailty and factors associated with frailty in the elderly population of Lleida, Spain: The FRALLE survey. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;55(3):625–31.
 23. Sánchez-García S, Sánchez-Arenas R, García-Peña C, Rosas-Carrasco O, Avila-Funes JA, Ruiz-Arregui L, et al. Frailty among community-dwelling elderly Mexican people: prevalence and association with sociodemographic characteristics, health state and the use of health services. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14(2):395–402.
 24. Collard RM, Comijs HC, Naarding P, Penninx BW, Milaneschi Y, Ferrucci L, et al. Frailty as a Predictor of the Incidence and Course of Depressed Mood. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(6):509–14.
 25. Feng L, Nyunt MSZ, Feng L, Yap KB, Ng TP. Frailty predicts new and persistent depressive symptoms among community-dwelling older adults: Findings from singapore longitudinal aging study. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(1).
 26. Chang SS, Weiss CO, Xue QL, Fried LP. Patterns of Comorbid Inflammatory Diseases in Frail Older Women: The Women's Health and Aging Studies I and II. *Journals Gerontol Ser a-Biological Sci Med Sci.* 2010;65(4):407–13.
 27. Collard RM, Comijs HC, Naarding P, Oude Voshaar RC. Physical frailty: Vulnerability of patients suffering from late-life depression. *Aging Ment Heal.* 2014;18(5):570–8.

28. Brown PJ, Roose SP, Fieo R, Liu X, Rantanen T, Sneed JR, et al. Frailty and depression in older adults: A high-risk clinical population. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22(11):1083–95.
29. Lakey SL, Lacroix AZ, Gray SL, Borson S, Williams CD, Calhoun D, et al. Antidepressant use, depressive symptoms, and incident frailty in women aged 65 and older from the Women’s Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(5):854–61.
30. Makizako H, Shimada H, Doi T, Yoshida D, Anan Y, Tsutsumimoto K, et al. Physical frailty predicts incident depressive symptoms in elderly people: Prospective findings from the obu study of health promotion for the elderly. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(3):194–9.
31. Krishnan KRR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*. 1997;154(4):497–501.
32. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. “Vascular Depression” Hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:915–22.
33. Robinson RG. Poststroke depression: Prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. Vol. 54, *Biological Psychiatry*. 2003. p. 376–87.
34. Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: A systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(6):619–24.
35. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kakuma T, Silbersweig D, Charlson M. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry*. 1997;154(4):562–5.
36. Newman a B, Gottdiener JS, Mcburnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M158–66.
37. Paulson D, Lichtenberg PA. Vascular depression: An early warning sign of frailty.

- Aging Ment Heal. 2013;17(1):85–93.
38. Paulson D, Lichtenberg PA. Vascular depression and frailty: A compound threat to longevity among older-old women. *Aging Ment Heal.* 2013;17(7):901–10.
 39. Leng S, Chaves P, Koenig K, Walston J. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: A pilot study. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(7):1268–71.
 40. Leng SX, Xue Q-L, Tian J, Walston JD, Fried LP. Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(6):864–71.
 41. Hubbard RE, O’Mahony MS, Savva GM, Calver BL, Woodhouse KW. Inflammation and frailty measures in older people. *J Cell Mol Med.* 2009;13(9 B):3103–9.
 42. Sternberg EM, Chrousos GP, Wilder RL, Gold PW. The stress response and the regulation of inflammatory disease. In: *Annals of Internal Medicine.* 1992. p. 854–66.
 43. Penninx BWJH, Kritchevsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, et al. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biol Psychiatry.* 2003;54(5):566–72.
 44. Bremner MA, Beekman ATF, Deeg DJH, Penninx BWJH, Dik MG, Hack CE, et al. Inflammatory markers in late-life depression: Results from a population-based study. *J Affect Disord.* 2008;106(3):249–55.
 45. Belvederi Murri M, Pariante C, Mondelli V, Masotti M, Atti AR, Mellacqua Z, et al. HPA axis and aging in depression: Systematic review and meta-analysis. Vol. 41, *Psychoneuroendocrinology.* 2014. p. 46–62.
 46. Fernández-Garrido J, Ruiz-Ros V, Buigues C, Navarro-Martinez R, Cauli O. Clinical features of prefrail older individuals and emerging peripheral biomarkers: A systematic review. Vol. 59, *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2014. p.7–17.
 47. Varadhan R, Walston J, Cappola AR, Carlson MC, Wand GS, Fried LP. Higher levels

- and blunted diurnal variation of cortisol in frail older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(2):190–5.
48. Johar H, Emeny RT, Bidlingmaier M, Reincke M, Thorand B, Peters A, et al. Blunted diurnal cortisol pattern is associated with frailty: A cross-sectional study of 745 participants aged 65 to 90 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3).
 49. Bremner MA, Deeg DJH, Beekman ATF, Penninx BWJH, Lips P, Hoogendijk WJG. Major Depression in Late Life Is Associated with Both Hypo- and Hypercortisolemia. *Biol Psychiatry*. 2007;62(5):479–86.
 50. Penninx BWJH, Beekman ATF, Bandinelli S, Corsi AM, Bremner M, Hoogendijk WJ, et al. Late-life depressive symptoms are associated with both hyperactivity and hypoactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15(6):522–9.
 51. Grynderup MB, Kolstad HA, Mikkelsen S, Andersen JH, Bonde JP, Buttenschøn HN, et al. A two-year follow-up study of salivary cortisol concentration and the risk of depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(10):2042–50.
 52. Leng SX, Cappola AR, Andersen RE, Blackman MR, Koenig K, Blair M, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin Exp Res*. 2004;16(2):153–7.
 53. Cappola AR, Xue Q-L, Fried LP. Multiple hormonal deficiencies in anabolic hormones are found in frail older women: the Women's Health and Aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(2):243–8.
 54. van Varsseveld NC, van Bunderen CC, Sohl E, Comijs HC, Penninx BWJH, Lips P, et al. Serum insulin-like growth factor 1 and late-life depression: A population-based study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;54:31–40.

55. Muller M, Grobbee DE, Thijssen JHH, Van den Beld AW, Van der Schouw YT. Sex hormones and male health: Effects on components of the frailty syndrome. Vol. 14, Trends in Endocrinology and Metabolism. 2003. p. 289–96.
56. Seidman SN, Araujo AB, Roose SP, Devanand DP, Xie S, Cooper TB, et al. Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder. Am J Psychiatry. 2002;159(3):456–9.
57. Makizako H, Shimada H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Uemura K, et al. The combined status of physical performance and depressive symptoms is strongly associated with a history of falling in community-dwelling elderly: Cross-sectional findings from the Obu Study of Health Promotion for the Elderly (OSHPE). Arch Gerontol Geriatr. 2014;58(3):327–31.
58. Phillips AC, Upton J, Duggal NA, Carroll D, Lord JM. Depression following hip fracture is associated with increased physical frailty in older adults: The role of the cortisol: Dehydroepiandrosterone sulphate ratio. BMC Geriatr. 2013;13(1).
59. Ziere G, Dieleman JP, Van Der Cammen TJM, Hofman A, Pols HAP, Stricker BHC. Selective serotonin reuptake inhibiting antidepressants are associated with an increased risk of nonvertebral fractures. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(4):411–7.
60. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. Osteoporos Int. 2006;17(6):807–16.
61. Alexopoulos GS, Morimoto SS. The inflammation hypothesis in geriatric depression. Vol. 26, International Journal of Geriatric Psychiatry. 2011. p. 1109–18.

Anexos

Tabela 1 – Prevalência de sintomas depressivos em participantes com síndrome de fragilidade em estudos transversais.

Referência	Caracterização da Amostra	Avaliação do SF	Avaliação da Depressão	Prevalência de sintomas depressivos em participantes com SF
<i>Chang et al. (26)</i>	N=620 F 70-79 anos	Fenótipo de Fried	GDS	15,2% (sintomas depressivos + anemia)
<i>Jürschik et al. (22)</i>	N=640 M/F ≥ 75 anos	Fenótipo de Fried	CES-D	32,5%
<i>Lohman et al. (16)</i>	N=3665 M/F ≥ 65 anos	Fenótipo de Fried	CES-D	26,5%
<i>Lohman et al. (17)</i>	N=3453 M/F ≥ 65 anos	Fenótipo de Fried	CES-D	20,7%
<i>Sanchez-Garcia et al. (23)</i>	N=1933 M, F ≥ 60 anos	Fenótipo de Fried e Walston	CES-D	53,8%

Abreviaturas: SF=Síndrome de Fragilidade; GDS=Geriatric Depression Scale; CES-D=Center for Epidemiological Studies Depression Scale; M=Masculino; F=Feminino.

Tabela 2 – Prevalência de sintomas depressivos em participantes com síndrome de fragilidade no início (*baseline*) de estudos longitudinais.

Referência	Caracterização da Amostra	Avaliação do SF	Avaliação da Depressão	Prevalência de sintomas depressivos em participantes com SF
<i>Collard et al. (24)</i>	N=888 M/F ≥ 65 anos	Fenótipo de Fried	CES-D	16,4%
<i>Feng et al. (25)</i>	N=1827 M/F ≥ 55 anos	Fenótipo de Fried	GDS	28,3%
<i>Fried et al. (3)</i>	N=5317 M/F ≥ 65 anos	Fenótipo de Fried	CES-D	31,0%
<i>Woods et al. (4)</i>	N=40657 F 65-79 anos	Fenótipo de Fried	CES-D	26,7%

Abreviaturas: SF=Síndrome de Fragilidade; GDS=Geriatric Depression Scale; CES-D=Center for Epidemiological Studies Depression Scale; M=Masculino; F=Feminino.