



Risco de morte em idosos com base no fenótipo e no índice de fragilidade: estudo de revisão

Risk of death in elderly persons based on the frailty phenotype and the frailty index: a review study

Alexandre Alves Pereira¹
Flávia Silva Arbex Borim¹
Anita Liberalesso Neri¹

Resumo

Objetivo: Sistematizar estudos que avaliaram a relação entre fragilidade e mortalidade em idosos da comunidade. **Método:** A fragilidade foi definida de acordo com as medidas do fenótipo de fragilidade de Fried et al., e do índice de fragilidade de Rockwood et al. Foram incluídos nessa revisão estudos epidemiológicos de base populacional, estudos de coorte, revisões sistemáticas e metanálises no idioma inglês publicadas entre 2006 e março de 2016 utilizando as palavras-chave: “frail elderly” e “mortality”. Foram avaliados apenas os estudos que incluíram idosos de 65 anos ou mais e residentes na comunidade. Foram excluídos estudos que avaliaram idosos hospitalizados, institucionalizados e aqueles que tiveram o objetivo de avaliar uma relação entre fragilidade e mortalidade em uma doença específica. **Resultados:** Foram encontrados 244 estudos, dos quais foram avaliados 17 por preencherem os critérios de inclusão. Treze estudos utilizaram o fenótipo de fragilidade de Fried et al. e quatro utilizaram o índice de fragilidade de Rockwood et al. **Conclusão:** Idosos frágeis por ambas as medidas de avaliação da fragilidade têm maior risco de morte do que os idosos robustos.

Palavras-chave: Idoso
Fragilizado. Mortalidade.
Revisão.

Abstract

Objective: to systematize studies evaluating the relationship between frailty and mortality in community-dwelling elderly persons. **Method:** Frailty was defined according to the frailty phenotype proposed by Fried et al. and the frailty index described by Rockwood et al. The study included epidemiologic population-based studies, cohort surveys, systematic reviews and meta-analyses published in English between 2006 and March 2016 based on the use of the terms: “frail elderly” and “mortality”. Only study samples that exclusively comprised adults 65 years old or older who lived in the community were included. Studies investigating hospitalized and institutionalized elderly persons, and those examining the relationship between frailty and mortality through a disease-specific target were excluded. **Results:** a total of 244 studies were identified, of which 17 met the inclusion criteria. Thirteen studies used the frailty phenotype and four studies used the frailty index. **Conclusion:** both assessment measures found that frail elderly persons have a higher risk of death than robust elderly persons.

Keywords: Frail Elderly.
Mortality. Review.

¹ Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Gerontologia. Campinas, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A fragilidade é definida como um estado biológico de vulnerabilidade aumentado por estressores internos e ambientais, decorrente da perda das reservas funcionais associadas ao envelhecimento^{1,2}. Embora seja um conceito relativamente recente, tem sido amplamente discutido pela Geriatria e Gerontologia, na tentativa de obter uma definição operacional de consenso, que possa ser útil à realização de predições válidas para a população idosa e à implementação de programas específicos de atenção à saúde dessa crescente categoria etária. O interesse concentra-se na definição do fenômeno, no estabelecimento de medidas simples e válidas, na identificação precoce da síndrome e no emprego de medidas eficazes de prevenção e reabilitação³⁻⁶.

As primeiras discussões a respeito do conceito de fragilidade ocorreram nos anos 1980 e associaram fragilidade ao declínio das funções fisiológicas, à incapacidade, à presença de múltiplas doenças e à morte, não necessariamente relacionado com o envelhecimento⁷⁻⁸. Em 1991, Winograd e et al⁹ publicaram os resultados de um estudo de coorte envolvendo 985 idosos, no qual foram investigadas relações entre desfechos adversos em saúde e a presença das assim chamadas grandes síndromes geriátricas (incapacidade, incontinência, instabilidade postural, iatrogenia e isolamento social). Os autores classificaram os idosos sem perdas funcionais como não frágeis; os portadores de doenças crônicas incapacitantes, como: depressão, quedas, imobilismo, incontinências, desnutrição, polifarmácia ou perdas sensoriais como frágeis; e os doentes terminais ou com demência como gravemente incapacitados. Análise de sobrevivência aplicada à amostra mostrou que aqueles com maior risco para morte foram os gravemente incapacitados e os frágeis.

Hoje, os modelos de fragilidade mais utilizados na literatura são os de déficit acumulados^{10,11} e os de fenótipo de fragilidade^{12,13}. O modelo do fenótipo define a fragilidade como uma síndrome clínica decorrente do declínio funcional dos sistemas fisiológicos associado ao envelhecimento. As principais mudanças subjacentes à síndrome são alterações neuromusculares, principalmente,

sarcopenia, disfunção do sistema imunológico e desregulação neuroendócrina.

O fenótipo da fragilidade de Fried et al.¹² é operacionalizado por cinco critérios: a) perda de peso não intencional; maior que 4,5 kg ou superior a 5% do peso corporal no último ano; b) fadiga autorreferida; c) diminuição da força de preensão palmar, medida com dinamômetro e ajustada para gênero e índice de massa corporal (IMC); d) baixo nível de atividade física medido pelo dispêndio semanal de energia em kcal (com base no autorrelato das atividades domésticas e exercícios físicos realizados), ajustado segundo o gênero; e) baixa velocidade de marcha indicada pelo tempo em segundos que o idoso gasta para percorrer uma distância de 4,5 m em linha reta e passo usual, ajustada para gênero e altura. O idoso que apresenta três ou mais componentes do fenótipo é considerado frágil, e aquele com um ou dois componentes é classificado como pré-frágil¹².

O modelo de déficit acumulados não se baseia num conjunto específico de sinais e sintomas presentes na velhice, mas no efeito acumulado de alterações associadas à idade. Para caracterizar a fragilidade foi criado um índice que representa a soma dos deficit individuais presentes no momento da avaliação dividido pelo número de deficit considerados no protocolo. O índice de fragilidade baseia-se na quantificação das alterações observadas em uma variedade de condições fisiológicas, psicológicas e funcionais entre idosos e na busca de relações entre elas e desfechos adversos. Os níveis de fragilidade são expressos numa escala contínua que varia de zero a um^{11,13-15}.

Hoje, o conceito da fragilidade é consensual entre os pesquisadores². Entretanto, o mesmo não se aplica aos critérios de avaliação⁴. Nesta perspectiva, nos últimos anos, pesquisadores têm investigado a acurácia das medidas de fragilidade na predição de eventos adversos em saúde. A validade e a confiabilidade das medidas de fragilidade é um dos aspectos ainda em aberto na literatura. Malmstrom et al.¹⁶ compararam quatro modelos: o FRAIL¹⁷, o SOF¹⁸, o fenótipo de fragilidade¹² e o índice de fragilidade¹⁴. Os parâmetros foram as incapacidades para atividades instrumentais e básicas

de vida diária (AIVD e ABVD) e a mortalidade, ambas incidentes em 3 e em 9 anos. Os modelos FRAIL, SOF, fenótipo e índice de fragilidade foram mais eficazes para prever a incidência de incapacidades em 3 e em 9 anos; os modelos FRAIL e índice de fragilidade foram melhores preditores de mortalidade incidente em 9 anos. No *Korean Longitudinal Study of Aging (KLoSHA)*¹⁹ foram comparadas três medidas de fragilidade: a do KLoSHA, desenvolvida para o estudo, a do SOF¹⁸ e a do fenótipo de fragilidade¹². O modelo do SOF estimou a prevalência de fragilidade em 9,2%, o fenótipo em 13,2% e o modelo do KLoSHA em 15,6%. Este foi mais eficaz para prever mortalidade e incapacidade do que o fenótipo de fragilidade; o modelo KLoSHA e o fenótipo foram melhores preditores de hospitalização do que o SOF. No estudo de revisão sistemática realizado por Sternberg et al.²⁰, os principais desfechos associados à fragilidade encontrados na literatura são: mortalidade (13,8%), incapacidade funcional em atividades de vida diária (7,4%) e institucionalização (6,2%). As medidas do fenótipo de fragilidade e do índice de fragilidade apresentam correlação moderada ($r=0,65$)¹⁴.

Medidas de avaliação da fragilidade são instrumentos importantes para distinguir indivíduos mais vulneráveis a eventos adversos em saúde. Nesta perspectiva, este estudo teve como objetivo apresentar os resultados de uma revisão de literatura sobre a relação entre fragilidade e mortalidade em idosos residentes na comunidade com base nos modelos operacionais do fenótipo e do índice de fragilidade.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica para identificar artigos publicados na língua inglesa, indexados com os descritores “frail elderly” AND “mortality”. As bases de dados PubMed e Scielo

foram consultadas. O período de coleta e análise dos dados foi de abril a julho de 2016. Foram lidos todos os resumos e, quando necessário, a íntegra dos artigos identificados a partir dos descritores. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados de 2006 a março de 2016; artigos completos; estudos de base populacional; estudos longitudinais; revisões sistemáticas e metanálises; estudos com idosos de 65 anos ou mais, residentes na comunidade. Foram excluídos os estudos que incluíram idosos institucionalizados e hospitalizados, bem como estudos que tinham como objetivo avaliar a relação entre fragilidade e mortalidade em doenças específicas (Exemplo: insuficiência renal, doença cardíaca). Foram seguidas as diretrizes PRISMA (Principais Itens para relatar Revisões Sistemáticas e Metanálises) para este estudo de revisão.

RESULTADOS

Foram encontrados 244 artigos dos quais foram avaliados 17 por preencherem os critérios de inclusão (Figura 1). Dezesesseis artigos correspondiam a estudos longitudinais de base populacional^{18,21-35}. Entre esses estudos, um foi de revisão e metanálise³⁶. Treze estudos utilizaram o fenótipo de fragilidade como modelo operacional^{18,21-26,30-34,36} e quatro utilizaram o índice de fragilidade^{27-29,35}. Nos estudos que utilizaram o fenótipo de fragilidade as amostras variaram de 654 a 6724 indivíduos. Dois estudos incluíram apenas mulheres^{18,23} dois incluíram apenas homens^{21,25} e os demais tinham amostras compostas por pessoas de ambos os sexos. Dois estudos baseados no fenótipo estratificaram as amostras por sexo^{26,34} e dois estratificaram as amostras por idade^{18,21}. As amostras para os estudos que utilizaram o índice de fragilidade variaram de 1016 a 4082. Um dos estudos era composto só por homens³⁵ e os demais continham homens e mulheres (Quadro 1).

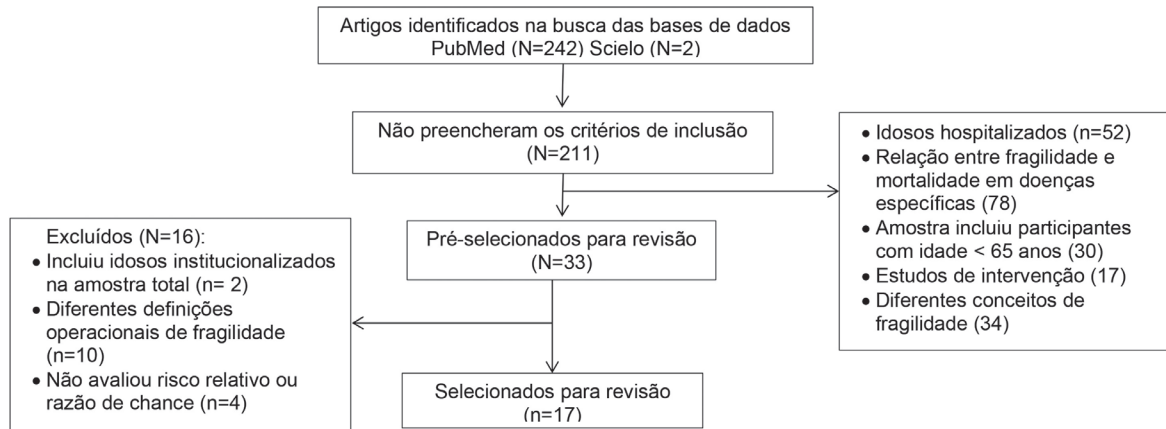


Figura 1. Fluxograma das etapas de seleção dos artigos para revisão. São Paulo, SP, 2016.

Quadro 1. Características de 17 estudos publicados entre 2006 e 2016 relativos à relação entre fragilidade e mortalidade em idosos da comunidade utilizando as medidas do índice de fragilidade e do fenótipo de fragilidade. São Paulo, SP, 2016.

Autor(ano)/ País	Estudo	Amostra (mortes)	Sexo	Idade	Período de seguimento	Medida de fragilidade	RR (95% IC)	Variáveis de controle
Ensrud et al (2007) ¹⁸ , EUA	<i>Study of Osteoporotic Fracture (SOF)</i>	6724 (2520)	F	≥69	9,2 (±3) anos	Fenótipo de fragilidade	<p><u>Amostra total:</u> Robustos: 1 Pré-frágeis: 1,32 (1,18-1,48); Frágeis: 1,82 (1,56 -2,13)</p> <p><u>Subgrupo:</u> <80 anos: Robustos: 1 Pré-frágeis: 1,24 (0,97-1,58); Frágeis: 1,65 (1,09-2,49)</p> <p>≥80 anos: Robustos: 1 Pré-frágeis: 1,59 (1,09-2,31); Frágeis: 1,72 (1,08-2,75)</p>	Idade; tabagismo; uso de estrogênio; escolaridade; histórico de fraturas; diagnóstico de acidente vascular cerebral, diabetes, hipertensão, Parkinson, demência, doença coronariana, doença pulmonar obstrutiva crônica, e câncer (exceto de pele); histórico de quedas; sintomas depressivos; função cognitiva; incapacidade funcional em atividades de vida diária; índice de massa corporal; e densidade mineral óssea do colo do fêmur
Cawthon et al (2007) ²¹ , EUA	<i>The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study</i>	5993 (669)	M	≥65	4,7 anos	Fenótipo de fragilidade	<p><u>Amostra total:</u> Robustos: 1 Pré-frágeis: 1,36 (1,14-1,63); Frágeis: 2,05 (1,55-2,72)</p> <p><u>Subgrupo:</u> <80 anos: Robustos: 1 Pré-frágeis: 1,45 (1,16-1,81); Frágeis: 2,46 (1,63-3,72)</p> <p>≥80 anos: Robustos: 1 Pré-frágeis: 1,34 (0,99-1,80); Frágeis: 2,13 (1,44-3,15)</p>	Idade; incapacidade funcional em atividades de vida diária; diabetes; Parkinson; infarto agudo do miocárdio; insuficiência cardíaca; doença pulmonar obstrutiva crônica; câncer; instabilidade postural; percepção de saúde, tabagismo; função cognitiva

continua

Continuação do Quadro 1

Autor(ano)/País	Estudo	Amostra (mortes)	Sexo	Idade	Período de seguimento	Medida de fragilidade	RR (95% IC)	Variáveis de controle
Avila-Funes et al (2008) ²² , França	<i>The Three-City Study</i>	6078 (316)	M/F	≥65	4 anos	Fenótipo de fragilidade	Robustos: 1 Pré-frágeis: 1,14 (0,98-1,31); Frágeis: 1,36 (1,01-1,81)	Sexo; escolaridade; renda, tabagismo; alcoolismo; número de doenças crônicas; percepção de saúde; pontuação na CES-D (<i>Center for Epidemiologic Studies-Depression scale</i>); pontuação no MEEEM; incapacidade em atividades básicas e instrumentais de vida diária e mobilidade
Ensrud et al (2008) ²³ , EUA	<i>Study of Osteoporotic Fracture (SOF)</i>	6701 (2751)	F	≥69	9,6 anos	Fenótipo de fragilidade	Robustos: 1 Pré-frágeis: 1,54 (1,40-1,69); Frágeis: 2,75 (2,46-3,07)	Idade
Graham et al (2009) ²⁴ , EUA	<i>Hispanic Established Populations Epidemiologic Studies</i>	1996 (892)	M/F	≥65	10 anos	Fenótipo de fragilidade	Robustos: 1 Pré-frágeis: 1,25 (1,0-7-1,46); Frágeis: 1,81 (1,41-2,31)	Idade; sexo; estado civil; índice de massa corporal; tabagismo; infarto; acidente vascular cerebral; hipertensão; câncer; fratura de quadril; incapacidade em atividades básicas e instrumentais de vida diária; função cognitiva; sintomas depressivos e percepção de saúde
Ensrud et al (2009) ²⁵ , EUA	<i>The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study</i>	3132 (204)	M	≥67	3,2 (±0,5) anos	Fenótipo de fragilidade	Robustos: 1 Pré-frágeis: 1,77 (1,17-2,68); Frágeis: 3,51 (2,21-5,57)	Idade
Berges et al (2009) ²⁶ , EUA	<i>Hispanic Established Populations Epidemiologic Studies</i>	1996 (892)	M/F	≥65	10 anos	Fenótipo de fragilidade	Homens: Robustos: 1 Pré-frágeis: 1,46 (1,17-1,83); Frágeis: 3,04 (2,16-4,28) Mulheres: Robustos: 1 Pré-frágeis: 1,29 (1,05-1,60); Frágeis: 1,92 (1,39-2,65)	Idade; sexo; estado civil; índice de massa corporal; tabagismo; infarto; acidente vascular cerebral; hipertensão; câncer; fratura de quadril; diabetes

continua

Continuação do Quadro 1

Autor(ano)/País	Estudo	Amostra (mortes)	Sexo	Idade	Período de seguimento	Medida de fragilidade	RR (95% IC)	Variáveis de controle
García-Gonzalez et al (2009) ²⁷ , México	<i>The Mexican Health and Aging Study</i>	4082 (279)	M/F	≥65	710 (±111) dias	Índice de fragilidade	IF = 0-0,07: 1 IF = 0,07-0,14: 0,93 (0,58-1,50) IF = 0,14-0,21: 1,56 (1,00-2,44) IF = 0,21-0,35: 2,20 (1,42-3,41) IF >0,35: 6,45 (4,10-10,14)	Idade; sexo
Lucicesare et al (2010) ²⁸ , Itália	<i>The Conelice Study of Brain Ageing</i>	1016	M/F	≥65	4 anos	Índice de fragilidade	Frágeis (IF ≥0,25): 5,26 (1,05-26,42)	Idade; sexo; Conelice Study of Brain Aging Score
Song et al (2010) ²⁹ , Canadá	<i>Canadian National Population Health Survey</i>	2740 (1208)	M/F	≥65	10 anos	Índice de fragilidade	IF ≤0,08: 1 IF ≥0,25: 1,57 (1,41-1,74)	Idade; sexo
Masel et al (2010) ³⁰ , EUA	<i>Hispanic Established Populations Epidemiologic Studies</i>	1008 (176)	M/F	≥74	2 anos	Fenótipo de fragilidade	Robustos: 1 Pré-fráglil: 0,74 (0,42-1,32); Fráglil: 2,72 (1,45-5,08)	Idade; sexo; escolaridade; estado civil; renda; doenças crônicas; tabagismo; índice de massa corporal
Jacobs et al (2011) ³¹ , Israel	<i>Jerusalem Longitudinal cohort study</i>	840 (194)	M/F	≥85	5 anos	Fenótipo de fragilidade	Robustos: 1 Pré-frágeis: 1,01 (0,64-1,59); Frágeis: 1,67 (0,96-2,09)	Sexo; escolaridade; escore no MEEEM; tabagismo; diabetes; hipertensão; doença cardíaca; percepção de saúde ruim; incapacidade em atividades básicas de vida diária
Cano et al (2012) ³² , EUA	<i>Hispanic Established Populations Epidemiologic Studies</i>	1815 (690)	M/F	≥67	10 anos	Fenótipo de fragilidade	Robustos: 1 Pré-fráglil: 1,39 (1,17-1,64); Fráglil: 1,97 (1,53-2,55)	Idade; sexo; escolaridade; estado civil; diabetes; infarto do miocárdio; acidente vascular cerebral; câncer; fratura de quadril; hipertensão; artrite

continua

Continuação do Quadro 1

Autor(ano)/País	Estudo	Amostra (mortes)	Sexo	Idade	Período de seguimento	Medida de fragilidade	RR (95% IC)	Variáveis de controle
bizanda et al (2013) ³³ , Espanha	FRADEA	993 (105)	M/F	>70	5 anos	Fenótipo de fragilidade	Robustos: 1 Pré-frágil: 3,4 (1,0-12,8); Frágil: 5,5 (1,5-20,2)	Idade; sexo; índice de Barthel; índice Chalson
Kumala et al (2014) ³⁴ , Finlândia	<i>Geriatric Multidisciplinary Strategy for the Good Care of the Elderly</i>	654 (173)	M/F	≥75	4 anos	Fenótipo de fragilidade	Amostra total: Robustos: 1 Pré-frágil: 1,3 (0,8-2,0); Frágil: 2,7 (1,6-4,5) Subgrupo: Homens Robusto: 1 Pré-frágil: 1,4 (0,7-3,0); Frágil: 2,4 (1,0-5,9) Mulheres: Robusto: 1 Pré-frágil: 1,1 (0,6-1,8); Frágil: 2,8 (1,5-5,3)	Idade; grupos (intervenção x controle); escolaridade; tabagismo; índice de comorbidades; capacidade funcional (índice de Barthel); número de medicamentos
Chang et al (2015) ³⁶ , Taiwan	Metanálise	35538 (7994)	M/F	≥65	6,5 (±3,05) anos	Fenótipo de fragilidade	Robusto: 1 Pré-frágeis: 1,33 (1,26-1,41); Frágeis: 2,00 (1,72-2,31)	
Armstrong et al (2015) ³⁵ , EUA	<i>The Honolulu-Asia Aging Study</i>	3801 (3455)	M	≥71	5 anos	Índice de fragilidade	IF≤0,05: 1 IF=0,05-0,15: 1,61 (1,36-1,91) IF=0,15-0,25: 3,24 (2,69-3,91) IF=0,25-0,35: 4,68 (3,80-5,76) IF=0,35-0,50: 5,81 (4,76-7,09) IF>0,50: 6,38 (5,29-7,69)	Idade

F=Feminino; M=Masculino; RR=Risco Relativo; IC=Intervalo de Confiança.

DISCUSSÃO

A maior parte dos estudos selecionados para essa revisão utilizou a medida do fenótipo de fragilidade de Fried como critério operacional. Tal fato confirma o levantamento realizado por Bouillon et al.¹³, no qual realizaram um estudo de revisão de artigos indexados na Medline sob o termo *frailty*, publicados entre 1948 e 2011. De um universo de 448 artigos identificados pelos autores, foram selecionados os estudos interessados na derivação de evidências de confiabilidade e de validade para medidas de fragilidade. Num universo de 150 artigos que cumpriam esse critério, 69% utilizaram o modelo de fenótipo de fragilidade de Fried et al.¹², 12% usaram o índice de fragilidade¹¹ e 19% adotaram os restantes 25 instrumentos. Ambas as medidas de fragilidade foram as únicas que tiveram seus critérios validados em mais de três amostras além daquela participante dos estudos originais.

Os idosos frágeis apresentam piores taxas de sobrevivência do que os idosos robustos. De acordo com Shamlyian et al.³⁷, o aumento no risco relativo para mortalidade nos idosos frágeis é de 50% considerando-se o fenótipo de fragilidade, e de 15%, conforme o modelo de deficit acumulados. O risco se eleva de acordo com o número de critérios do fenótipo de fragilidade e do número de deficit acumulados. Entretanto, em algumas pesquisas que utilizaram o fenótipo de fragilidade, não foi observada relação entre a condição de pré-fragilidade e mortalidade^{22,31,34}. Diferentes contextos ambientais podem influenciar a variabilidade e os desfechos em saúde na população idosa.

No estudo de Avila-Funes et al.²² entre os idosos classificados como frágeis houve maior prevalência de idosos mais velhos, do sexo feminino, com maior número de doenças crônicas, com mais sintomas depressivos, pior percepção de saúde e menor pontuação no MEEM do que entre os pré-frágeis e os robustos. A mortalidade acumulada no período de quatro anos foi de 11,5% para os frágeis, 5,5% para os pré-frágeis e 4,4% para os robustos. Na análise univariada, os frágeis tiveram maior risco de morte do que os robustos. Porém, quando o modelo de análise foi ajustado por variáveis sociodemográficas, condições de saúde e capacidade

funcional, a medida do fenótipo de fragilidade perdeu significância estatística na predição do risco para mortalidade (OR=1,14; 95% IC=0,98-1,31). Não foi observada relação entre a condição de pré-fragilidade e mortalidade em ambos os modelos de análise. No estudo de Kulmala et al.³⁴, a análise multivariada mostrou que a estimativa de risco para mortalidade foi positiva apenas para os frágeis.

Resultados semelhantes foram encontrados no *Jerusalem Longitudinal Cohort Study*. Jacobs et al.³¹ que avaliaram o impacto da fragilidade e do declínio cognitivo na sobrevivência de 840 idosos comunitários de 85 anos e mais. Os frágeis corresponderam a 19,5% da amostra total, os pré-frágeis a 56% e os robustos a 24,5%. Em cinco anos houve 194 mortes (23,4%). As taxas de mortalidade entre os idosos frágeis, pré-frágeis e robustos foram de 44,5%, 20,4%, e 13,6%, respectivamente. Segundo a análise de Kaplan-Meier, a curva de sobrevivência foi menor para os frágeis, independentemente do status cognitivo. No modelo ajustado por sexo, o risco para mortalidade foi maior tanto para os frágeis (RR=4,52) quanto para os pré-frágeis (RR=1,63) do que para os idosos robustos. O risco para mortalidade permaneceu somente para os frágeis, quando as variáveis sociodemográficas, o escore no Minixame do Estado Mental (MEEM), tabagismo, condições de saúde e funcionalidade foram acrescentados ao modelo.

Cano et al.³² avaliaram uma coorte de 1815 idosos, com objetivo de investigar a relação entre fragilidade, declínio cognitivo e mortalidade. Na análise de regressão de Cox foram utilizados três modelos de ajuste. No primeiro modelo, os idosos com declínio cognitivo tiveram risco de morte 1,26 maior do que aqueles com função cognitiva preservada, após ajuste por variáveis sociodemográficas e condições de saúde. O modelo seguinte mostrou que os frágeis e pré-frágeis tiveram maior risco para mortalidade do que os robustos (RR=2,03 e RR=1,40, respectivamente) após controle por variáveis sociodemográficas e condições de saúde. No terceiro modelo, em que o declínio cognitivo e a fragilidade foram agrupados, ser frágil e pré-frágil manteve-se como fator de risco para mortalidade apesar de a magnitude do efeito ter sido menor (RR=1,97 e RR=1,39, respectivamente). Não foram observadas associações estatisticamente significativas entre declínio cognitivo e fragilidade.

No *Frailty and Dependence in Albacete* (FRADEA) o risco de morte entre os idosos frágeis foi cinco vezes maior do que entre os não frágeis; entre os pré-frágeis, o risco foi três vezes superior ao observado para os robustos³³. Resultados semelhantes foram observados no estudo longitudinal *Hispanic Established Populations Epidemiologic Studies* (EPESE). De acordo com a classificação feita na linha de base do estudo, nos idosos robustos a taxa de sobrevivência foi de 73%, enquanto que 61% dos pré-frágeis e 27% dos frágeis sobreviveram no período de acompanhamento de 10 anos. Na análise de regressão multivariada tanto os indivíduos pré-frágeis quanto os frágeis tiveram risco de morte maior do que os robustos²⁴.

Ainda no EPESE, os pesquisadores investigaram o efeito da qualidade de vida sobre a associação entre o fenótipo de fragilidade e sobrevivência de idosos. O estudo foi composto por 1008 sujeitos dos quais 176 foram a óbito num período de dois anos após a medida de linha de base. Em comparação com ser robusto, ser frágil aumentou o risco para mortalidade 2,7 vezes. Quando os itens que compõem o domínio físico da escala de qualidade de vida *Medical Outcomes Study* (MOS) *Short Form – 36* (SF-36) foram acrescentados ao modelo de análise, o risco para mortalidade foi atenuado passando de 2,7 para 1,6. Essa diferença não foi encontrada quando acrescentados os componentes de saúde mental da escala³⁰.

Na metanálise de Chang e Lin³⁶, tanto a fragilidade como a pré-fragilidade foram fatores de risco para mortalidade. O risco aumenta substancialmente na medida em que o idoso passa da categoria de robusto para pré-frágil. O estudo de Fried et al.¹² mostrou que os idosos classificados como frágeis pelos indicadores do fenótipo de fragilidade tinham maior número de condições crônicas, incluindo doenças cardiovasculares, doença pulmonar e diabetes, do que os robustos. Garcia-Garcia et al.³⁸ observaram forte associação entre a fragilidade e doenças cardiovasculares (doença coronariana, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica). Esses dados sugerem que a fragilidade e as comorbidades podem ter etiologias associadas, expondo o indivíduo a uma condição de maior vulnerabilidade a eventos adversos em saúde.

Alguns dos estudos selecionados para esta revisão investigaram a relação entre fragilidade e mortalidade, considerando a variável sexo. No

Study of Osteoporotic Fractures (SOF)¹⁸ foram envolvidas 6724 idosas com o intuito de investigar a capacidade de predição da medida do fenótipo de fragilidade em relação a eventos negativos em saúde (quedas recorrentes, fraturas e mortalidade). Os dados de mortalidade foram obtidos por meio de consultas quadrimestrais e confirmados por atestados de óbito durante aproximadamente nove anos. Nesse período houve 2520 mortes. A análise de regressão de Cox mostrou que as idosas classificadas como pré-frágeis e frágeis tiveram risco para mortalidade 1,3 e 1,8 vezes maior, respectivamente, do que as mulheres classificadas como robustas.

Posteriormente, os pesquisadores do SOF²³ compararam o fenótipo de fragilidade com o índice SOF, que caracteriza a fragilidade pela presença de dois ou mais dos seguintes itens: perda de peso não intencional igual ou superior a 5% do peso corporal no ano anterior; incapacidade de levantar cinco vezes de uma cadeira sem ajuda dos braços e fadiga, avaliada por uma escala de rastreio para depressão indicada pela afirmação de que em três ou mais dias da última semana o idoso teve dificuldade ou não conseguiu realizar suas tarefas habituais. Comparadas às idosas não frágeis, as mulheres frágeis pelo fenótipo tiveram risco aumentado para mortalidade em 2,37 vezes e as pré-frágeis em 1,44. Ambos os modelos mostraram-se sensíveis para detecção de vulnerabilidade a eventos adversos em saúde.

No *Osteoporotic Fractures in Men Study*, um dos objetivos do trabalho de Cawthon et al.²¹ foi validar a medida do fenótipo de fragilidade na predição de mortalidade em uma amostra composta por homens americanos de 65 anos e mais. Na linha de base, 56% dos participantes foram classificados como robustos; 40% como pré-frágil e 4% como frágeis. Na análise multivariada, o risco de morte dos idosos frágeis foi duas vezes maior do que nos robustos. Os pré-frágeis tinham 36% a mais de risco de morte do que os robustos. Na análise comparativa com o índice SOF, o uso de indicadores do fenótipo de fragilidade resultou em risco de morte para os homens frágeis três vezes maior do que em homens não frágeis²⁵.

No *Geriatric Multidisciplinary Strategy for the Good Care of Elderly* (GeMS)³⁴, os objetivos foram investigar se havia diferenças entre homens e mulheres quanto à relação entre fragilidade e mortalidade e avaliar

o efeito da mudança de status da fragilidade sobre a incidência de mortes. No total, houve 173 mortes (27%) em quatro anos de acompanhamento. A taxa de mortalidade por 100 pessoas foi de 20 para os frágeis (20 homens e 21 mulheres); seis para os pré-frágeis (9 homens e 5 mulheres); e quatro para os robustos (3 homens e 4 mulheres). Entre os que morreram, houve maior prevalência de idosos com mais idade, que faziam uso de maior número de medicamentos, fumantes, que tinham mais doenças crônicas, maiores índices de massa corporal e pior capacidade funcional. Na análise de sobrevivência pelo método Kaplan-Meier, a mortalidade acumulada foi maior tanto para os homens quanto para as mulheres classificados como frágeis, na linha de base, do que para os pré-frágeis e os robustos. Entre os homens pré-frágeis, a mortalidade acumulada foi maior do que entre as mulheres pré-frágeis.

Ainda no estudo GeMS³⁴, a análise de regressão mostrou que ser frágil na linha de base aumentou o risco para mortalidade, tanto no modelo ajustado por idade, quanto no que incluiu as demais variáveis de controle (sociodemográficas, grupos intervenção *versus* controle, tabagismo, comorbidades, número de medicamentos, e capacidade funcional em atividades básicas e instrumentais de vida diária). A associação foi mais forte para as mulheres, mesmo após ajuste pelas variáveis de controle. Nos homens pré-frágeis e frágeis, o maior risco de morte foi observado apenas no modelo ajustado por idade. No período de dois anos, os participantes foram submetidos a uma segunda onda de avaliação. Os autores observaram que a mudança da condição de robusto para a de pré-frágil (RR=8,1; 95% IC 2,0-32,5), e de pré-frágil para a de frágil (RR=3,6; 95% IC 1,4-9,1) resultou no aumento de risco para mortalidade. Na estratificação por sexo, o maior risco de morte foi observado nos homens que eram robustos na linha de base e mudaram para frágeis no período de dois anos (RR=8,0; 95% IC 1,3-48,2); e para homens e mulheres pré-frágeis que mudaram para frágeis (Homens: RR=6,1; 95% IC 1,6-23,7; Mulheres: RR=4,2; 95% IC 1,3-13,1)³⁴. No estudo do Berges et al.²⁶, tanto homens quanto mulheres frágeis tiveram maior risco de morte. Contudo, essa associação foi mais robusta nos homens do que nas mulheres. Os dados do levantamento realizado por Chang e Lin³⁶ sugerem que o risco de morte é maior para os homens, tanto frágeis quanto pré-frágeis.

Apenas dois estudos baseados no fenótipo de fragilidade estratificaram as amostras por idade. Eles utilizaram a idade de 80 anos como ponto de corte para análise. Os resultados mostraram que os idosos frágeis e pré-frágeis em ambas as categorias de idade tiveram maior risco de morte do que os robustos^{18,21}. Para Chang e Lin³⁶ serão necessários mais estudos para determinar um ponto de corte para a idade que separe idosos com maior e menor risco de morte.

Quatro estudos avaliaram o poder do índice de fragilidade para prever mortalidade. No estudo de García-González et al.²⁷ foram utilizadas 34 variáveis relativas a sinais, sintomas, doenças e incapacidades na construção do índice. A média do índice de fragilidade foi de $0,16 \pm 0,11$ com amplitude de 0 a 0,65. No período de 710 dias houve 279 mortes entre os 4082 idosos envolvidos no estudo. O risco para mortalidade foi 2,2 vezes maior para os idosos com pontuação entre 0,21 e 0,35, e 6,4 vezes maior para aqueles com pontuação acima de 0,35, em comparação com os idosos que alcançaram valores mais baixos no índice de fragilidade. Para os homens, o risco de morte foi maior nos que tiveram pontuação acima de 0,21. Para as mulheres, o risco foi maior nas que pontuaram acima de 0,35. O aumento na idade correspondeu a um aumento de 5% no risco de morte.

Lucicesare et al.²⁸ compararam a validade do índice de fragilidade descrito por Rockwood et al.¹⁴ e do escore usado no *The Conselice Study of Brain Aging* (CSBA), este constante de sete variáveis (atividade física, atividades instrumentais de vida diária, déficit sensoriais, marcha e equilíbrio, circunferência da panturrilha e percepção de saúde). Para compor o índice de fragilidade foram utilizadas 43 variáveis, com ponto de corte $>0,25$. Na análise de regressão multivariada o índice de fragilidade de Rockwood et al.¹⁴ foi preditor mais robusto de mortalidade independentemente de sexo e idade, do que o escore de fragilidade usado no CSBA.

O estudo de Song et al.²⁹ também utilizou o modelo de déficit acumulados como medida operacional de fragilidade. Os autores avaliaram a prevalência de fragilidade e a validade da medida na predição de eventos negativos em saúde. A pesquisa envolveu 2740 idosos canadenses acompanhados por 10 anos. Os valores médios do índice de fragilidade foram de 0,004 ($\pm 0,003$) para os idosos robustos [IF $<0,08$],

0,156 ($\pm 0,004$) para os pré-frágeis (0,08-0,24), e 0,310 ($\pm 0,008$) para os idosos classificados como frágeis ($\geq 0,25$]. O valor médio do índice de fragilidade foi maior nos idosos que morreram ($0,195 \pm 0,135$) do que nos sobreviventes ($0,119 \pm 0,102$). A probabilidade de sobrevida dos idosos frágeis foi de 27% contra 70% dos que foram considerados robustos na linha de base do estudo. A análise da área sob a curva (AUC) no intervalo de tempo mostrou alta especificidade dessa medida na predição de mortalidade em 10 anos.

No *Honolulu-Asia Aging Study*, 3801 idosos foram acompanhados durante 20 anos e submetidos a avaliações periódicas a cada dois ou três anos. O intuito foi avaliar a máxima pontuação que cada indivíduo poderia ter no índice de fragilidade até sua morte. Houve um aumento moderado no valor médio do índice de fragilidade variando de 0,14 na linha de base a 0,22 na última avaliação. O escore máximo alcançado foi de 0,65. A média de idade na última onda foi de 90,9 anos. A mortalidade acumulada em 20 anos foi de 90,9% para a amostra total. Valores mais altos do índice de fragilidade resultaram em menor taxa de sobrevida. No período de cinco anos, o risco relativo para mortalidade do grupo composto pelos idosos mais frágeis foi seis vezes maior do que nos robustos. A idade também respondeu pelo risco aumentado para mortalidade nessa amostra. Idosos com 80 anos de idade e índice de fragilidade entre 0,35 e 0,50 tiveram risco de morte três vezes maior do que os outros com 70 anos que tiveram valores $< 0,05^{35}$.

Nesta revisão bibliográfica não foram realizadas buscas complementares nos artigos selecionados, com o objetivo de rastrear referências que possam somar com as evidências científicas reunidas. Foram selecionados apenas os estudos na língua inglesa. A coleta de dados baseou-se nas diretrizes PRISMA para estudos de revisão bibliográfica. Entretanto, o presente estudo limitou-se em apresentar os dados quantitativos dos estudos selecionados. A maioria dos estudos foram realizados em países desenvolvidos. Sabe-se que os indicadores de fragilidade podem variar em decorrência do contexto ambiental^{39,40}. Dessa forma, é importante destacar a necessidade de estudos envolvendo idosos em países em desenvolvimento com objetivo de validar modelos operacionais de fragilidade.

CONCLUSÃO

Medidas de avaliação de fragilidade fornecem importantes informações clínicas acerca da sobrevida de idosos residentes na comunidade. Ambas as medidas de fragilidade são capazes de prever mortalidade. Os idosos mais velhos têm maior risco de morte do que os mais jovens. O risco de morte é maior para os homens do que para as mulheres. Esse resultado ilustra o chamado paradoxo de morbimortalidade, em que, apesar de apresentarem piores condições de saúde, as mulheres têm melhores taxas de sobrevida do que os homens. Há evidências da necessidade de uma abordagem de gênero com relação às condições de saúde e morte no envelhecimento.

O modelo do fenótipo define a fragilidade como síndrome clínica indicada por sinais e sintomas específicos. Distingue fragilidade de doenças e incapacidades. O fenótipo de fragilidade apresenta reprodutibilidade em diferentes contextos ambientais. A utilização de modelos fenotípicos pode auxiliar a comparação de diferentes coortes, como também a identificação de correlatos da fragilidade. É necessário entender a relação entre os fatores biológicos, clínicos e ambientais na etiologia da fragilidade.

O modelo do índice de fragilidade está baseado no acúmulo de deficit que resulta na fragilidade. A contagem de deficit não configura uma síndrome clínica. A medida é sensível na identificação de indivíduos mais vulneráveis a desfechos negativos, por trabalhar numa escala gradual de estratificação de risco. Contudo, ainda não há consenso sobre o ponto de corte para classificar a fragilidade com base no modelo do índice de fragilidade. Os dados dos estudos mostram que maiores pontuações no índice de fragilidade estão associadas a desfechos negativos em saúde. Todavia, são necessários mais estudos com o objetivo de investigar a interação dos deficit em diferentes contextos ambientais. É sabido que alguns itens que compõem o índice têm relação causal com morte, tais como as doenças cardiovasculares e o câncer. É preciso identificar o peso de cada variável na relação entre a fragilidade indicada pelo índice e mortalidade.

As medidas de avaliação da fragilidade podem auxiliar no desenvolvimento de ações de intervenção. As mudanças no status de fragilidade também devem ser levadas em consideração no

planejamento de cuidados aos idosos, uma vez que essas mudanças podem indicar um declínio rápido na condição de saúde e maior vulnerabilidade a eventos adversos.

REFERÊNCIAS

1. Walston JD, Hadley EV, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for Frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(6):991-1001.
2. Morley JE, Vellas B, Van Kan A, Anker SD, Bauer JM. Frailty consensus: a call for action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:392-7.
3. Fairhall N, Langron C, Sherrington C, Lord SR, Kurrle S, et al. Treating frailty : a practical guide. *BMC Med.* 2011;9:83.
4. Rodriguez-Mañas L, Féart C, Mann G, Viña J, Chatterji S. Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement. The frailty operational definition consensus conference project. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(1):62-7.
5. Kelaiditi E, Van Kan A, Cesari M. Frailty: a role of nutrition and exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(1):32-9.
6. Turner G, Clegg A. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing.* 2014;43:744-77.
7. Woodhouse KW, Wynne H, Baillie S, James OFW, Rawlins MD. Who are the frail elderly? *Q J Med.* 1988;68(255):505-6.
8. Markle-Reid M, Browne G. Conceptualizations of frailty in relation to older adults. *J Adv Nurs.* 2003;44(1):58-68.
9. Winograd CH, Gerety MB, Chung M, Goldstein MK, Dominguez Jr F, Vallone R. Screening for frailty: criteria and predictors of outcomes. *J Am Geriatr Soc.* 1991; 39(8):778-84.
10. Rockwood K, Fox RA, Stolle P, Robertson D, Beattie L. Frailty in elderly people: an evolving concept. *Can Med Assoc J.* 1994;150(4):489-95.
11. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *Sci World J.* 2001;1(8):323-36.
12. Fried LP, Tangen C, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):146-56.
13. Bouillon K, Kivimaki M, Hamer M, Sabia S, Fransson EI, Singh-Manaoux A, et al. Measures of frailty in population based studies: an overview. *BMC Geriatr.* 2013;13:64.
14. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. Comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(7):738-43.
15. Searle SD, Mitnitski AB, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr.* 2008; 8:1-10.
16. Malmstrom TK, Miller DK, Morley JE. A comparison of four frailty models. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:721-6.
17. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging.* 2012;16(7):601-8.
18. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Stone KL, Cauley JA, et al. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(7):744-51.
19. Jung HW, Kim SW, Ahn S, Lim JY, Han JW, KiM TH, et al. Prevalence and outcomes of frailty in Korean elderly population: comparison of a multidimensional frailty index with two phenotype models. *PLoS ONE.* 2014;9(2):1-8.
20. Sternberg SA, Schwartz AW, Karunanathan S, Bergman H, Clarfield AM. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(11):2129-38.
21. Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y, Dam TT, Ensrud KE, Barrett-Connor E, et al. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(8):1216-23.
22. Ávila-Funes JA, Helmer C, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Ritchie K, et al. Frailty among community-dwelling elderly people in France: the Three-City Study. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(10):1089-96.

23. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med*. 2008;168(4):382-9.
24. Graham JE, Snih SA, Berges IM, Ray LA, Markides KS, Ottenbacher KJ. Frailty and 10-year mortality in community-living Mexican American older adults. *Gerontology*. 2009;55(6):644-51.
25. 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;57(3):492-98.
26. Berges IM, Graham JE, Glenn VO, Markides KS, Ottenbacher KJ. Sex differences in mortality among older frail Mexican Americans. *J Womens Health*. 2009;18(10):1647-51.
27. García-González JJ, García-Peña C, Franco-Marina F, Gutiérrez-Robledo LM. A frailty index to predict the mortality risk in a population of senior Mexican adults. *BMC Geriatr*. 2009;9:1-8.
28. Lucicesare A, Hubbard RE, Fallah N, Forti P, Searle SD, Mitnitski A, et al. Comparison of two frailty measures in the Conselice Study of Brain Ageing. *J Nutr Health Aging*. 2010;14(4):278-81.
29. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):681-7.
30. Masel MC, Ostir GV, Ottenbacher KJ. Frailty, mortality, and health-related quality of life in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(11):2149-53.
31. Jacobs JM, Cohen A, Ein-Mor E, Maaravi Y, Stessman J. Frailty, cognitive impairment and mortality among the oldest old. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(8):678-82.
32. Cano C, Samper-Ternent R, Al Snih S, Markides K, Ottenbacher KJ. Frailty and cognitive impairment as predictors of mortality in older Mexican Americans. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(2):142-7.
33. Abizanda P, Romero L, Sánchez-Jurado PM, Martínez-Reig M, Gómez-Arnedo L, Alfonso SA. Frailty and mortality, disability and mobility loss in a Spanish cohort of older adults: the FRADEA study. *Maturitas*. 2013;74(1):54-60.
34. Kulmala J, Nykänen I, Hartikainen S. Frailty as a predictor of all-cause mortality in older men and women. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(4):899-905.
35. Armstrong JJ, Mitnitski A, Launer LJ, White LR, Rockwood K. Frailty in the Honolulu-Asia Aging Study: deficit accumulation in a male cohort followed to 90% mortality. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(1):125-31.
36. Chang SF, Lin PL. Frailty phenotype and mortality prediction: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Nurs Stud*. 2015; 52:1362-74.
37. Shamlyian T, Talley KM, Ramakrishnan R, Kane R. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev*. 2013; 12(2):719-36.
38. Garcia-Garcia FJ, Avila GG, Alfaro-Acha A, Amor Andres MS, De Los Angeles De La Torre Lanza M, Escribano Aparicio MV, et al. The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. The Toledo Study for Healthy Aging. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(10):852-56.
39. Walston JD, Bandeen-Roche K. Frailty: a tale of two concepts. *BMC Med*. 2015;13:1-8.
40. Theou O, Brothers TD, Rockwood MR, Haardt D, Mitnitski A, Rockwood K. Exploring the relationship between national economic indicators and relative fitness and frailty in middle-aged and older Europeans. *Age Ageing*. 2013;42(5):614-9.

Recebido: 09/06/2016

Revisado: 14/01/2017

Aprovado: 30/03/2017