



UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

FACULDADE  
DE  
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ISABEL DA SILVEIRA DUTRA RAFAEL

***Fragilidade e Demência – Mecanismos Causais***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA VERÍSSIMO

DR.ª ANA RITA GARCIA NOGUEIRA

NOVEMBRO 2019

## **FRAGILIDADE E DEMÊNCIA – MECANISMOS CAUSAIS**

Isabel da Silveira Dutra Rafael

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina da  
Universidade de Coimbra, Portugal

isasdrafael@gmail.com

## Índice

Índice de Figuras .....	5
Lista de Acrónimos .....	6
Resumo .....	8
Abstract .....	10
1. Introdução.....	11
2. Materiais e Métodos .....	16
3. Resultados .....	17
3.1 Fragilidade cognitiva .....	17
3.1.1 Prevalência .....	17
3.1.2 Métodos de rastreio e diagnóstico .....	18
3.1.3 Biomarcadores.....	19
3.2 Associação entre fragilidade e declínio cognitivo – mecanismos causais.....	20
3.2.1 Inflamação.....	23
3.2.2 Fatores Nutricionais .....	26
3.2.3 Fatores hormonais .....	28
3.2.4 Fatores de risco e patologia cardiovascular.....	31
3.2.5 Sarcopenia .....	33
3.2.6 Fatores metabólicos.....	34
3.2.7 Fatores Psicossociais .....	35
3.2.8 Patologia de doença de Alzheimer .....	36
3.2.9 Dual Tasking .....	39
3.2.10 Presbiacusia.....	39
3.3 Inflammaging.....	47
3.3.1 Suscetibilidade genética .....	48
3.3.2 Obesidade visceral.....	50
3.3.3 Microbiota e permeabilidade intestinal .....	50
3.3.4 Senescência celular .....	52
3.3.5 Defeitos na reciclagem e eliminação de material celular degradado .....	53
3.3.6 Defeitos intrínsecos das células do sistema imune e infecções crónicas .....	54
4. Discussão e conclusão .....	56

5. Agradecimentos.....	72
6. Referências Bibliográficas .....	73

## **Índice de Figuras**

Figura 1: Mecanismos subjacentes ao Link Fragilidade-Cognição .....	23
Figura 2: Possíveis causas de Inflammageing.....	48

## **Lista de Acrónimos**

ACE1: Enzima Conversora da Angiotensina 1

ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale

AINEs: Anti-inflamatórios Não Esteroides

aMCI-MD: Multiple domain amnesic mild cognitive impairment

APOE: Apolipoproteína E

CCL2: Ligante 2 de Quimiocina com motivo C-C

CCL5: Ligante 5 de Quimiocina com motivo C-C

CDR: Clinical Dementia Rating

CDT: Clock Drawing test

CGA: Comprehensive Geriatric Assessment

CHD: Score de Risco Coronary Heart Disease

CHS: Cardiovascular Health Study

CXCL10: Ligante 10 de Quimiocina com motivo C-C

CXCL9: Ligante 9 de Quimiocina com motivo C-C

DAMPs: Padrões Moleculares Associados ao Dano

DHEAS: Sulfato de Desidroepiandrosterona

FI: Frailty Index

GHRH: Hormona libertadora da Hormona do Crescimento

GRO $\alpha$ : Proteína Alfa Regulada pelo Crescimento

HAART: Terapêutica Antirretroviral Altamente Ativa

IAGG: International Association of Gerontology and Geriatrics

IANA: International Academy Of Nutrition and Aging

IGF-1: Fator de Crescimento semelhante à insulina 1

IGFBP-3: Proteína Ligadora de Fator de Crescimento semelhante à insulina 3

IL-6: Interleucina-6

IL-1RN: Antagonista do Recetor da Interleucina 1

IL-1 $\alpha$ : Interleucina-1 $\alpha$

IL-1 $\beta$ : Interleucina-1 $\beta$

IL-8: Interleucina-8

IL-18: Interleucina-18

ILAS: I-Lan Longitudinal Aging Study

ILRN: Antagonista do recetor da Interleucina

ILSA: Italian Longitudinal Study on Ageing

MAMPs: Padrões Moleculares Associados a Microrganismos

MAPT: Multidomain Alzheimer Disease Preventive Trial

MCR: Motoric Cognitive Risk Syndrome

miRNAs: Micro RNAs

MMP1: Colagenase Intersticial

MMP13: Colagenase 3

MMP3: Estromelisina

MMSE: Mini-mental State Examination

MoCa: Montreal Cognitive Assessment test

NF-kB: Factor kB Nuclear

NIA-AA: National Institute on Aging – Alzheimer's Association

PAMPs: Padrões Moleculares Associados a Patógenos

PCR: Proteína C-reativa

ROS: Espécies Reativas de Oxigénio

SASP: Fenótipo Secretor Associado à Senescência

SHBG: Globulina ligadora de Hormonas Sexuais

SLAS: Singapore Longitudinal Ageing Studies

SNP: Polimorfismo de um só Nucleótido

SPPB: Short Physical Performance Battery

TNF: Fator de Necrose Tumoral

TNF- $\alpha$ : Fator de Necrose Tumoral alfa

## Resumo

A fragilidade é um estado intermédio crítico do processo de envelhecimento, com maior risco para eventos adversos relacionados com a saúde, como quedas, incapacidade, hospitalizações e mortalidade. A fragilidade e a cognição podem interagir, acelerando o envelhecimento. A fragilidade pode aumentar o risco de futuro declínio cognitivo e o compromisso cognitivo pode aumentar o risco de desenvolver fragilidade.

Propõe-se o conceito de fragilidade cognitiva. A inclusão da cognição em modelos de fragilidade aumenta a capacidade de prever resultados adversos. Esta é uma importante área a investigar, mas ainda não se conhecem bem os mecanismos subjacentes a esta relação ou como estes interagem entre si.

Este estudo tem como objetivos, analisar a relação entre fragilidade e declínio cognitivo, bem como os mecanismos fisiopatológicos subjacentes, dos quais destacamos a inflamação, fatores nutricionais, fatores hormonais, fatores cardiovasculares, sarcopenia, fatores metabólicos, fatores psicossociais, neuropatologia, *dual tasking* e presbiacusia e, possivelmente, determinar qual o mediador mais relevante nesta interação.

Elaborou-se uma revisão da literatura com pesquisa nas bases de dados eletrónicas MedLine/Pubmed, Biblioteca do Conhecimento Online (b-on), entre outras, analisando a evolução do estado de arte sobre a temática em estudo.

Vários estudos apoiam a fragilidade cognitiva enquanto entidade clínica distinta do conceito de síndrome de fragilidade, embora se constate grande sobreposição entre as duas. Constatou-se que, de entre indivíduos mais velhos residentes na comunidade, diagnosticados com fragilidade, aqueles que manifestaram sinais de compromisso cognitivo ligeiro apresentaram piores resultados, apoiando a fragilidade cognitiva enquanto entidade distinta. Incorporaram-se, nos métodos clínicos para avaliação da fragilidade, medidas da função cognitiva. A fragilidade cognitiva pode ser reversível, pelo que a compreensão da sua fisiopatologia é objeto de investigação prioritário. Tal pode vir a esclarecer mecanismos importantes no desenvolvimento de demência e permitir a criação de estratégias destinadas à sua prevenção secundária.

Os mecanismos subjacentes ao aparecimento de fragilidade cognitiva parecem ser vários e diversos, mas não serão mutuamente exclusivos, interagindo de maneira complexa, sendo difícil de apontar um só mediador na relação entre fragilidade e cognição. Foi possível constatar o envolvimento da inflamação em muitos dos mecanismos propostos para explicar o *link* entre fragilidade e cognição, nomeadamente nos fatores hormonais, cardiovasculares, metabólicos, nutricionais e psicossociais. Importa investigar exatamente como é que os diferentes mecanismos interagem e promovem o aparecimento da fragilidade cognitiva nos



indivíduos idosos, para desenvolver ferramentas de diagnóstico mais precisas e estratégias de prevenção e terapêutica mais direcionadas.

**Palavras-chave:** fragilidade, cognição, compromisso cognitivo, demência, doença de Alzheimer.

## **Abstract**

Frailty is a critical intermediate state of the aging process, with a higher risk for health-related adverse events such as falls, disability, hospitalizations and mortality. Frailty and cognition may interact, accelerating aging. Frailty may increase the risk of future cognitive decline and cognitive impairment may increase the risk of developing frailty.

The concept of cognitive frailty is, therefore, proposed. The inclusion of cognition in frailty models increases its predictive ability of adverse outcomes, so this is an important area to investigate. However, the mechanisms underlying this relationship or how they interact with each other are not well known.

This study aims to analyze the relationship between frailty and cognitive decline, as well as the underlying pathophysiological mechanisms, including inflammation, nutritional factors, hormonal factors, cardiovascular factors, sarcopenia, metabolic factors, psychosocial factors, neuropathology, dual tasking and presbycusis, and possibly determine which one of them is the most relevant for this interaction.

A literature review was carried out by researching in the electronic databases MedLine / Pubmed, b-on, and others, and an analysis of the state of the art on the referred subject was possible.

Several studies support cognitive frailty as a clinical entity distinct from the concept of frailty syndrome, although there is a large overlap between the two. Among older community-dwelling individuals diagnosed with frailty, those who showed signs of mild cognitive impairment had worse outcomes, supporting cognitive frailty as a distinct entity. Measures of cognitive function were incorporated into clinical tools for assessing frailty. Cognitive frailty may be reversible, so the understanding of its pathophysiology is a research priority that may enlighten our knowledge of important mechanisms in the development of dementia and allow the creation of strategies for its secondary prevention.

The mechanisms underlying the emergence of cognitive frailty appear to be various and diverse, but they are not mutually exclusive, interacting in a complex way, making it difficult to pinpoint a single relevant mediator in the relationship between frailty and cognition. Inflammation involvement has been found in many of the proposed mechanisms to explain the link between fragility and cognition, namely hormonal, cardiovascular, metabolic, nutritional and psychosocial factors. It is important to investigate exactly how different mechanisms interact to promote the emergence of cognitive frailty in older individuals, in order to develop more accurate diagnostic tools and more targeted prevention and therapy strategies.

**Keywords:** frailty, cognition, cognitive impairment, dementia, Alzheimer's disease.

## 1. Introdução

Fragilidade consiste num estado de desequilíbrio homeostático, capaz de acelerar o processo de envelhecimento. Ocorre devido a uma exacerbação do declínio funcional, mediante a depleção das reservas fisiológicas dos vários sistemas do organismo, favorecida por comorbilidades associadas ao envelhecimento e fatores de stress, como doença, trauma, ou stress psicossocial, culminando num comprometimento das normais respostas ao stress e da capacidade de adaptação do organismo (1).

De acordo com a Geriatria, fragilidade é um estado intermédio crítico do processo de envelhecimento, com maior risco para eventos adversos relacionados com a saúde, como quedas, incapacidade, hospitalizações e mortalidade (1).

A *Asia-Pacific Clinical Practice Guidelines for the Management of Frailty* e a *International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Frailty Consensus* definem fragilidade como um estado de força reduzida e comprometimento fisiológico que aumenta a suscetibilidade de um indivíduo a dependência, vulnerabilidade e morte (1).

Atualmente, não existem critérios universais ou uma definição operacional consensual para o conceito de fragilidade, nem métodos de avaliação e marcadores biológicos estabelecidos para a identificar (1).

De entre 40 definições operacionais propostas, existem 3 grandes abordagens ou modelos para definir fragilidade: modelo biológico ou fenótipo de fragilidade física; modelo de acumulação de défices; modelo biopsicossocial (1).

O primeiro modelo baseia-se na ideia de que a fragilidade está associada a um estado de balanço energético negativo, sarcopenia, força diminuída e baixa tolerância ao esforço. Usa 5 itens mensuráveis, de acordo com a base de dados do *Cardiovascular Health Study* (CHS): exaustão, perda de peso involuntária, reduzida força de preensão, reduzida velocidade de caminhada e baixo gasto de energia. O número de itens positivos condiciona 3 estados: robustez (0 itens positivos), pré-fragilidade (1 a 2 itens positivos), fragilidade (3 ou mais itens positivos) (1,10).

O segundo modelo incorpora um vasto número de possíveis fatores, como estados de doença, sintomas, sinais, valores laboratoriais anormais. Estes fatores, quando somados e, depois, divididos pelo número total de défices, resultam num índice de fragilidade ou *Frailty Index* (FI).

Este modelo difere do modelo biológico, ao basear-se nos resultados de uma avaliação geriátrica global prévia ou *Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)*, definindo um estado de envelhecimento biológico e incluindo características cognitivas, emocionais, motivacionais e sociais, indo de encontro à natureza multidimensional da condição de fragilidade (1).

O terceiro modelo inclui características físicas e psicossociais, alargando o conceito de fragilidade às ciências sociais (1).

Apesar de a maioria das definições desta síndrome privilegiar a sua dimensão física, modelos como o da acumulação de défices e o biopsicossocial, fazem crer que a fragilidade poderá ser multidimensional, com diferentes patogénese, incluindo domínios físico, cognitivo, social e psicossocial. Distinguem-se, então, como principais fenótipos da fragilidade: fragilidade física, fragilidade cognitiva, fragilidade social e fragilidade psicológica, que envolve características motivacionais e humor, ou o recentemente proposto fenótipo de fragilidade depressiva (1).

Ainda não é claro se um indivíduo com múltiplos fenótipos de fragilidade tem maior risco para eventos adversos relacionados com a saúde, sendo esta uma hipótese a investigar (1).

A fragilidade cognitiva é um conceito emergente, que está a adquirir cada vez mais reconhecimento enquanto determinante fundamental da vulnerabilidade e resiliência de um indivíduo a fatores de stress (1).

Dados epidemiológicos sugerem que fragilidade e a cognição podem interagir, acelerando o envelhecimento. A fragilidade pode aumentar o risco de futuro declínio cognitivo e, por sua vez, o compromisso cognitivo pode aumentar o risco de desenvolver fragilidade. Propõe-se, então, o conceito de fragilidade cognitiva (1).

Em 2013 foi sugerida uma definição de fragilidade cognitiva, pela *International Academy of Nutrition and Aging (IANA)* e a *IAGG* (1).

A fragilidade cognitiva tem, então, como critérios para o seu diagnóstico, a presença em simultâneo de fragilidade física, de acordo com o modelo fenotípico/biológico da CHS, e de compromisso cognitivo ligeiro, diagnosticado com um valor de 0,5 pela *Clinical Dementia Rating (CDR) scale* (corresponde a demência questionável, um estado no espectro da demência semelhante a compromisso cognitivo), sem a presença concorrente de um diagnóstico de doença de Alzheimer ou de outro tipo de demência. De salientar que 3 dos

itens do modelo fenotípico da CHS são conhecidos fatores de risco para demência (atividade física reduzida, perda de peso involuntária e reduzida velocidade de caminhada), o que ajuda a reforçar a validade deste novo conceito (1).

O fenótipo de fragilidade cognitiva é proposto como uma entidade clínica que relaciona o componente cognitivo com o componente físico, com potencial reversibilidade, sendo um importante alvo para estratégias de prevenção secundária em estádios iniciais ou assintomáticos de demência (1).

Dados que apoiam este novo conceito de fragilidade cognitiva surgem numa revisão sistemática de 2015. Índices de Fragilidade do modelo de acumulação de défices estão associados, na idade avançada, ao compromisso e declínio cognitivos, demência incidente e doença de Alzheimer. O modelo fenotípico também se associa, na idade avançada, a compromisso e declínio cognitivos, doença de Alzheimer incidente, compromisso cognitivo ligeiro, demência vascular e patologia de doença de Alzheimer, em pessoas idosas com e sem demência (1, 11).

Propõem-se, então, dois subtipos de fragilidade cognitiva, para tentar redefinir o conceito e mecanismos a ele subjacentes: fragilidade cognitiva potencialmente reversível e fragilidade cognitiva reversível. Os fatores físicos, para ambos, são a pré-fragilidade e a fragilidade; o compromisso cognitivo da fragilidade cognitiva “potencialmente reversível” é ligeiro (CDR = 0,5) e o compromisso cognitivo da fragilidade cognitiva “reversível” é um estado de pré-compromisso cognitivo ligeiro, ou declínio cognitivo subjetivo (CDR = 0) (1).

Fragilidade e demência apresentam características em comum. A prevalência de fragilidade tende a aumentar com a idade, sendo que 4-16% dos idosos entre os 65 e 75 anos são frágeis e, aos 90 anos, 32% da população idosa apresentará fragilidade (2).

A prevalência de demência também aumenta com a idade, estando presente em cerca de 6% dos idosos entre os 75 e 79 anos. Este valor aumenta para um terço a partir dos 95 anos de idade (2).

A população idosa é constituída por uma maior proporção de mulheres, sendo que tanto demência, como fragilidade são mais comuns no sexo feminino (2).

Fragilidade e demência apresentam algumas etiologias em comum, como obesidade, tabagismo, sedentarismo e depressão (2).

Estas possuem um conjunto de biomarcadores em comum, como intolerância à glicose, diminuição dos níveis de fator de crescimento semelhante à insulina, de desidroepiandrosterona (DHEAS), níveis baixos de vitamina D, níveis aumentados de proteína C-reativa (PCR) e de citocinas, como interleucina-6 (IL-6) (2).

Ambas as síndromes estão associadas a resultados adversos. A presença de fragilidade implica um risco aumentado de hospitalização emergente, de internamentos durante a noite, de institucionalização e de mortalidade (2).

O declínio cognitivo, mesmo que ligeiro, é um indicador de mau prognóstico e está associado a um risco aumentado de mortalidade. A demência apresenta maior risco de internamento hospitalar agudo, quedas e estadia em lares (2).

A relação entre fragilidade e demência é complexa. A fragilidade física está associada a mau desempenho em testes cognitivos, a ligeiro comprometimento cognitivo e a um aumento da incidência da doença de Alzheimer (2).

O desenvolvimento de fragilidade abrange vários sistemas orgânicos, sendo um processo dinâmico e cíclico (2).

O dinamismo pode ser ilustrado pelo estado de pré-fragilidade, que é reversível em alguns casos, bem como pelo fato de que nem todas as pessoas com comprometimento cognitivo mínimo desenvolvem demência, podendo o declínio cognitivo estabilizar ou mesmo reverter (2).

Parece haver uma relação dose-resposta entre fragilidade e aparecimento de comprometimento cognitivo e, posteriormente, demência. O ritmo de progressão do *score* de fragilidade parece estar associado ao ritmo de deterioração cognitiva, em vários domínios. Também importa salientar que o aumento da gravidade dos sintomas neuropsiquiátricos de demência está associado a uma progressão da fragilidade (2).

Embora a fragilidade e a demência muitas vezes se sobreponham, não têm de coexistir de forma invariável: 22% dos indivíduos com doença de Alzheimer foram classificados como robustos, num artigo por Bilotta et al. (2).

Este achado pode ser explicado pela hipótese de que é a interação entre fragilidade e compromisso cognitivo que torna uma pessoa mais vulnerável e propensa a progredir para um estado de demência (2).

A cognição tem vindo a ganhar relevância em muitas definições de fragilidade. A inclusão da cognição em modelos de fragilidade aumenta a sua capacidade preditiva de resultados adversos, pelo que esta é uma importante área a investigar e aprofundar. No entanto, ainda não se conhecem bem os mecanismos subjacentes a esta relação ou como estes interagem entre si (2).

Este estudo tem, então, como objetivos, analisar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes, dos quais salientamos a inflamação, fatores nutricionais, fatores hormonais, fatores cardiovasculares, sarcopenia, fatores metabólicos, fatores psicossociais, neuropatologia, *dual tasking*, presbiacusia e, possivelmente, determinar qual o mediador mais relevante na relação entre fragilidade, cognição e demência.

## **2. Materiais e Métodos**

Tendo por base os pressupostos da revisão da literatura, procedeu-se à elaboração da questão de investigação “Quais são os mecanismos subjacentes e, de entre eles, qual o mais relevante para a relação entre fragilidade e cognição?”. Para a realização deste trabalho, foi efetuada uma pesquisa nas bases de dados eletrónicas MedLine/Pubmed, Biblioteca do Conhecimento Online (b-on), entre outras, através dos descritores MeSH: “frailty”, “cognition”, “cognitive impairment”, “dementia”, “Alzheimer’s disease”. 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 e procedeu-se à leitura do título e respetivo “abstract”, para averiguar a sua relevância. Com o objetivo de analisar com maior detalhe a evolução do estado da arte sobre a associação entre a síndrome de fragilidade e declínio cognitivo, não foi imposto limite temporal relativamente aos artigos selecionados, mas procurou-se dar maior relevo àqueles com data de publicação mais recente.



### 3. Resultados

#### 3.1 Fragilidade cognitiva

##### 3.1.1 Prevalência

Desde 2013, altura do consenso IANA-IAGG sobre fragilidade cognitiva, um importante número de estudos, usando esta nova definição do conceito de fragilidade cognitiva em indivíduos mais velhos, apresentaram achados epidemiológicos originais (1).

Realizaram-se 3 estudos horizontais e 5 longitudinais. De entre os estudos horizontais, um descrevia achados do *Multidomain Alzheimer Disease Preventive Trial* (MAPT) sobre o perfil neuropsicológico de indivíduos com fragilidade cognitiva; outro avaliava a associação entre fragilidade cognitiva e independência funcional; um terceiro tinha como objetivo fazer uma estimativa, em específico, da prevalência desta condição (1).

Os 5 estudos longitudinais tentaram averiguar a relação entre fragilidade cognitiva, ocorrência de eventos adversos de saúde, como qualidade de vida, perda de independência funcional, hospitalização, mortalidade e resultados cognitivos, como progressão para demência e outros distúrbios neuro-cognitivos (1).

A partir destes 8 estudos foi possível estimar a prevalência da fragilidade cognitiva. Verificou-se uma heterogeneidade de 1% a 22% (1).

Constatou-se maior prevalência de fragilidade cognitiva na amostra populacional oriunda de contextos clínicos (10,7% a 22%), do que em amostras vindas de contextos populacionais (1% a 4,4%) (1).

Em relação à idade e sexo, achados no *Singapore Longitudinal Ageing Studies* (SLAS) sobre 1575 indivíduos, sugeriram que a prevalência de um modelo de fragilidade “potencialmente reversível” (coexistência de fragilidade física e compromisso cognitivo, operacionalizado com um score inferior a 23 na versão chinesa do *Mini-mental State Examination* – MMSE) era de 1% mas, é de salientar, que a mesma aumentava para 5% nas faixas etárias mais elevadas, a partir dos 75 anos. Estes dados foram confirmados pelo *Italian Longitudinal Study on Ageing* (ILSA), em que a prevalência de fragilidade cognitiva “potencialmente reversível” era também de 1%, aumentando com a faixa etária e a prevalência era cerca do dobro nas mulheres, em relação aos homens (1, 12, 13).

Em relação ao modelo de fragilidade cognitiva utilizado, a maioria dos estudos de contexto populacional, adotaram um modelo de fragilidade cognitiva “potencialmente reversível”, sendo que apenas um estudo estimou um modelo de fragilidade cognitiva “reversível” (coexistência de fragilidade física e pré-MCI SCD), com achados do ILSA, encontrando uma prevalência de 2,5% (1).

A operacionalização do conceito de fragilidade física também pode ter influenciado as prevalências estimadas. Um estudo considerou como frágeis, indivíduos com apenas 1 critério CHS, incluindo nesta categoria, os indivíduos pré-frágeis, obtendo assim uma prevalência estimada mais elevada (22%). Os restantes estudos apenas modificaram ligeiramente os critérios CHS originais. Num outro estudo, que não excluiu indivíduos com demência ou outras condições neurodegenerativas concomitantes, também se obteve uma prevalência estimada mais elevada, de 4,4% (1).

### **3.1.2 Métodos de rastreio e diagnóstico**

Nos estudos publicados até à data, a componente física da fragilidade cognitiva tem sido, na maioria dos casos, diagnosticada com o modelo de fragilidade física, operacionalizado com os critérios da CHS (1).

Foi na componente cognitiva deste conceito que se verificou maior heterogeneidade, na forma de avaliação do funcionamento cognitivo e quanto à definição de compromisso cognitivo (1).

O painel de peritos da IANA-IAGG sugeriu que todos os indivíduos frágeis fossem submetidos a uma avaliação cognitiva compreensiva, visando a memória, bem como outras funções cognitivas, entre as quais, funções executivas, através de testes como o Montreal Cognitive Assessment test (MoCA), MMSE, Alzheimer’s Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-Cog) e testes de velocidade de processamento, para identificar fragilidade cognitiva, excluindo diagnósticos concorrentes de doença de Alzheimer (1).

Contudo, ainda não ficou claro quais as medidas ou combinação de medidas que permitirão uma deteção, com precisão, da fragilidade cognitiva, num contexto de prática clínica (1).

Após a definição do conceito de fragilidade cognitiva, sugerida em 2013 pelo IANA-IAGG, 2 artigos de revisão tentaram averiguar quais seriam as medidas ótimas para detetar fragilidade cognitiva num contexto clínico, tendo em conta as evidências até então recolhidas (1).

No primeiro artigo de revisão, do qual constaram 49 estudos, a fragilidade cognitiva foi caracterizada, na maioria, através de défices na função cognitiva global, usando ferramentas de rastreio cognitivo como MMSE, CDT (*clock drawing test*), Mini-Cog ou testes cognitivos (avaliando a linguagem, memória verbal e não verbal, função executiva e inteligência espacial). Destes, 15 estudos quantificaram fragilidade cognitiva baseando-se em problemas de memória auto-reportados. Apenas 3 estudos incluíram indicadores relacionados com aspetos específicos da função cognitiva, como processamento neuro motor, fluência verbal e função executiva (1).

O outro artigo de revisão incluiu apenas estudos que usaram o conceito de fragilidade cognitiva do IANA-IAGG, sendo que, de entre estes, dois avaliaram a cognição global através do MMSE, quatro usaram o MMSE e testes neuropsiquiátricos domínio-específicos, três usaram apenas testes neuropsiquiátricos domínio-específicos e um avaliou a cognição global através de MMSE e MoCA e testes neuropsiquiátricos domínio-específicos (1).

Este artigo confirmou a existência de uma ligação entre fragilidade física e cognição, e atribuiu validade crescente à possível existência de relações independentes entre componentes da fragilidade física e declínio cognitivo (1).

Um ensaio clínico recente, MAPT, constatou que o perfil cognitivo de indivíduos com fragilidade cognitiva será diferente do de indivíduos apenas com compromisso cognitivo e sem fragilidade física, com pior performance em testes executivos e de atenção, sugerindo um padrão semelhante ao de *multiple-domain amnesic mild cognitive impairment* (aMCI-MD), que corresponde a um subtipo de compromisso cognitivo ligeiro, caracterizado por episódios de compromisso mnésico e por défice em um ou mais domínios cognitivos (1, 14).

Também se terá verificado que indivíduos com 3 ou mais critérios do fenótipo de fragilidade física têm maior compromisso cognitivo que indivíduos com apenas 1 critério (1, 14).

### **3.1.3 Biomarcadores**

O consenso IANA-IAGG sugeriu biomarcadores capazes de identificar simultaneamente o risco de declínio físico e de declínio cognitivo, tais como, os marcadores inflamatórios PCR e IL-6. Um estudo recente em contexto populacional, com dados do ILSA, confirmou que o estado pró-inflamatório num modelo de fragilidade cognitiva “potencialmente reversível” teria um efeito preditivo adicional para o risco de incapacidade, quando comparado com as

condições de fragilidade ou MCI isoladas, com níveis inflamatórios elevados e na ausência de demência (1).

No entanto, estes biomarcadores podem não ser úteis para perceber que tipo de declínio, físico ou cognitivo, a pessoa tem maior risco de desenvolver (1).

Foram sugeridos, como biomarcadores capazes de prever o risco específico para um só tipo de declínio, temos marcadores da acumulação de beta-amiloide ( $A\beta$ ) e de neurodegeneração ou lesão neuronal, nos quais se basearam os critérios de investigação para os estados pré-clínicos de doença de Alzheimer e MCI devido a doença de Alzheimer, do *National Institute on Aging - Alzheimer's Association* (NIA-AA). De igual forma, o genótipo  $\epsilon 4$  da apolipoproteína E (APOE), intimamente relacionado com o risco de desenvolvimento de demência e de doença de Alzheimer (1).

### **3.2 Associação entre fragilidade e declínio cognitivo – mecanismos causais**

Vários estudos epidemiológicos demonstraram que a fragilidade aumenta o risco de declínio cognitivo e que o compromisso cognitivo, por sua vez, aumenta o risco de ser frágil. Isto sugere que a fragilidade e a cognição interagirão num ciclo de declínio associado ao envelhecimento e fortalece a hipótese de que ambas poderão apresentar mecanismos fisiopatológicos partilhados (3).

O conceito de fragilidade tem sido usado em estudos nas últimas duas décadas e é relativamente bem compreendido no contexto do envelhecimento. É a inclusão do domínio da cognição neste conceito que ainda é polémica, nomeadamente no contexto da sua implementação na prática clínica. E, apesar de esta e a demência partilharem mecanismos fisiopatológicos e fatores de risco, a fragilidade cognitiva deve ser considerada de forma independente (3).

Os componentes centrais da fragilidade, como problemas na marcha ou no equilíbrio, podem ser relacionados com distúrbios neurológicos, evidenciando o papel importante do sistema nervoso central no aparecimento de manifestações de fragilidade. Estudos anteriores mostraram que problemas na performance física, avaliada por testes de velocidade de caminhada ou pelo *Short Physical Performance Battery* (SPPB, que inclui velocidade de caminhada, equilíbrio e levantar de cadeiras), são um fator de risco independente para declínio cognitivo. Durante a realização destes testes ocorre uma interação complexa entre

as funções sensoriais, cognitivas e motoras, as quais podem estar comprometidas de forma precoce no caminho até ao declínio cognitivo e vão-se expressar sob a forma de fragilidade (3, 15, 16).

Uma análise dos dados do *Rush Memory and Aging Project*, um estudo de coortes sobre envelhecimento e demência, mostrou uma associação *post mortem* entre o fenótipo de fragilidade e a presença de patologia cerebral frequentemente associada ao envelhecimento, como enfartes cerebrais, patologia de corpos de Lewy e patologia de doença de Alzheimer. Assim, constatou-se que indivíduos frágeis antes de falecerem apresentavam mais evidências *post mortem* de patologia de doença de Alzheimer do que os indivíduos que eram não-frágeis antes da morte, sendo esta associação independente da existência de um diagnóstico prévio de demência (3, 17).

A prevalência de problemas cognitivos parece ser maior em indivíduos frágeis, de acordo com os critérios de Fried, do que em pessoas robustas. Um estudo horizontal, em contexto populacional, com indivíduos com mais de 65 anos de idade, mostrou que o compromisso cognitivo estava presente em 39% dos frágeis, 22% dos pré-frágeis e 16% dos indivíduos robustos (4).

Rockwood et al. também encontraram uma correlação inversa entre os critérios de Fried e o MMSE modificado (4).

A prevalência de demência também é alta em indivíduos frágeis. Num estudo horizontal, em 22 952 indivíduos, a prevalência de demência foi maior no grupo mais frágil (40,02%). Tudo isto contribui para apoiar a ideia de uma ligação entre fragilidade e cognição (4, 18).

Um estudo longitudinal de 823 indivíduos mais velhos, sem demência, com uma incidência de 10,8% de doença de Alzheimer e realizado ao longo de 3 anos, descobriu que tanto o nível basal de fragilidade, como a taxa de variação anual da fragilidade foram associadas com o risco de incidência de doença de Alzheimer, sendo que, por cada aumento de um décimo de unidade na escala de fragilidade, a um nível basal, ocorria um aumento superior a 9% de risco de ocorrência de doença de Alzheimer (4, 19).

Um segundo estudo longitudinal, examinou a associação entre fragilidade física e o risco de incidência de MCI, depois de 12 anos follow-up anual, e mostrou que a fragilidade física se encontra associada a um risco elevado de incidência de MCI, sendo que cada aumento de

uma unidade na fragilidade física foi associado com um aumento de 63% no risco de MCI (4, 20).

Uma investigação recente sobre incapacidade no fim da vida veio reforçar a ligação entre fragilidade e cognição, ao mostrar que ambas estão associadas, de forma semelhante, à ocorrência de incapacidade, embora a demência pareça estar ligada a esta de forma mais íntima e prolongada (4, 21, 22).

Perceber a relação entre a cognição e fragilidade será, então, fundamental para a descoberta de estratégias de prevenção e tratamento que terão como alvos a fragilidade e a demência (4).

O declínio das reservas fisiológicas dos diferentes órgãos, normal consequência do processo de envelhecimento, através de mecanismos como sinais sensoriais de nutrição, ativação do gene p53, encurtamento dos telómeros e dano do DNA, tem influência sobre condições associadas ao envelhecimento, como fragilidade física e declínio cognitivo. A presença, a longo prazo, de fatores de stress contribui para uma aceleração desse mesmo declínio (1).

A diferente vulnerabilidade dos vários órgãos, ou das várias estruturas dentro do mesmo órgão, condiciona o aparecimento de diferentes fenótipos ou doenças, de fragilidade física, ou de fragilidade cognitiva (1).

A etiologia subjacente ao conceito de fragilidade cognitiva parece ser multifatorial. A literatura sugere como alguns dos possíveis mecanismos responsáveis, a inflamação, os fatores nutricionais, os fatores hormonais, os fatores cardiovasculares, a sarcopenia, os fatores metabólicos, os fatores psicossociais, a neuropatologia, o *dual tasking* e a presbiacusia (Fig. 1).

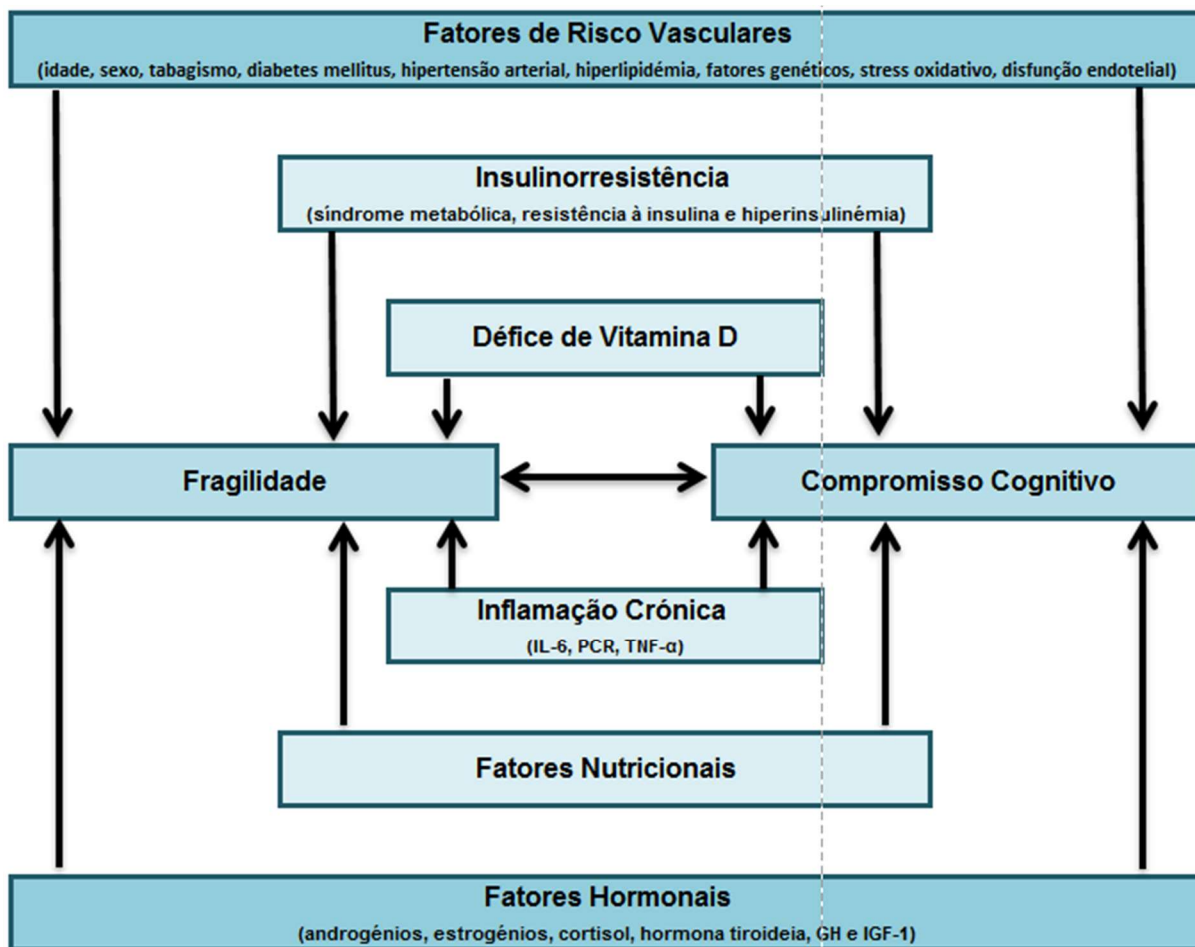


Figura 1: Mecanismos subjacentes à Associação Fragilidade-Cognição (4)

Existem poucos dados experimentais sobre os mesmos, mas estes mecanismos não são mutuamente exclusivos, pelo que importa aprofundar a investigação nesta área para melhor compreender a base neurobiológica da fragilidade cognitiva, bem como para, eventualmente, procurar identificar qual o mediador entre fragilidade e cognição que terá maior relevância nesta relação (1).

### 3.2.1 Inflamação

A inflamação crónica foi associada à fragilidade e à função cognitiva. A resposta inflamatória pode ser desencadeada por fatores como alterações metabólicas, estilo de vida, doenças crónicas, stress, entre outros (5).

Citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- $\alpha$ , quando libertadas, coordenam a resposta inflamatória local e iniciam uma resposta sistémica, com proteínas de fase aguda, como a PCR. O processo inflamatório tende a terminar através de fatores anti-inflamatórios. No

entanto, sob a influência de constantes infeções subclínicas, o estado inflamatório pode tornar-se crónico (5).

A inflamação crónica associada ao processo de envelhecimento, ou imunossenescência ou *inflammageing*, foi relacionada com mau desempenho físico e diminuição da massa muscular. Recentemente, também foi sugerido que o sistema nervoso central e o sistema imunológico estão em comunicação constante, sendo que a inflamação noutra local do corpo pode conduzir a inflamação a nível cerebral. Se ocorrer uma resposta inflamatória nas áreas cerebrovasculares as células da barreira hematoencefálica podem ser induzidas à libertação de citocinas inflamatórias no cérebro. Estas, nomeadamente a IL-6, causam disrupção da neurogénese adulta, sendo que, os recetores para IL-6, ao estarem localizados no hipocampo e no córtex pré-frontal, fazem com que funções executivas e de memória sejam particularmente vulneráveis (5).

Foram encontrados no líquido cefalorraquidiano de indivíduos com a doença de Alzheimer e outras formas de demência, marcadores inflamatórios, como citocinas, quimiocinas e fatores de complemento. Foi ainda proposto que a proteína beta-amiloide e as tranças neurofibrilares podem estimular uma resposta inflamatória na micróglia (4, 23).

Níveis elevados de IL-8 séricos estão associados com mau desempenho nos domínios da memória, velocidade e função motora. IL-6 e PCR foram prospectivamente associadas com declínio cognitivo na velhice (4).

A inflamação, como vimos, já foi associada com fragilidade. Dados sugeriram que os processos inflamatórios desencadeados por algumas citocinas, nomeadamente IL-6, fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e outras proteínas inflamatórias estão associados com um risco aumentado de morbilidade e mortalidade, nos indivíduos mais velhos. Estudos de coorte indicaram TNF- $\alpha$  e IL-6 como marcadores de fragilidade (4, 24, 25, 26, 27).

Níveis basais elevados e ritmos de acumulação crescentes de IL-6 são capazes de prever uma acumulação longitudinal, em ritmo acelerado, de comorbilidades crónicas em indivíduos mais velhos. A inflamação contribui para um envelhecimento acelerado de indivíduos em contexto de multimorbilidade. Esta é capaz de explicar, em parte, a relação entre multimorbilidade, limitações funcionais e incapacidade (6).

A maioria dos doentes com fragilidade, particularmente aqueles com sarcopenia, apresenta um estado inflamatório crónico. Alguns dos mecanismos encontrados para explicar a relação



entre inflamação, sarcopenia e fragilidade são comuns aos presentes na patogênese das doenças cardiovasculares (6).

O fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) é importante, quer na regeneração e manutenção da integridade muscular, quer como fator protetor contra a instabilidade da placa de ateroma na aterosclerose. Citocinas pró-inflamatórias como interleucina-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF) têm um efeito inibidor sobre o anabolismo mediado pelo IGF1. A IL-6, especificamente, é responsável pela redução da produção de IGF1, bem como da proteína ligadora de fator de crescimento semelhante à insulina 3 (IGFBP-3). Níveis elevados de IL-6, em conjunção com níveis baixos de IGF-1 têm, mesmo, um efeito sinérgico, relacionado com menor força muscular, sendo bons preditores de incapacidade progressiva e morte (6).

A inflamação interfere com a nutrição muscular, nomeadamente de aminoácidos de cadeia longa ramificada essenciais no anabolismo proteico e energia muscular, ao prejudicar a reatividade do endotélio vascular e, conseqüentemente, a perfusão muscular (6).

A produção de mediadores inflamatórios por células senescentes também pode ser um dos mecanismos através dos quais a patogênese da sarcopenia se processa. Um estudo procurou quantificar as células senescentes, expressando o marcador de senescência p16INK4A, presentes no tecido adiposo intramuscular da coxa de mulheres mais velhas. Foi observada uma correlação entre a quantidade de células senescentes e a velocidade de locomoção, a percepção de mobilidade por parte da própria e a força de preensão (6, 28).

O processo inflamatório parece ter um papel, tanto no desenvolvimento de fragilidade, como de declínio cognitivo (4).

Um estudo testou diretamente a relação entre fragilidade, cognição e inflamação. Descobriram que os níveis de PCR em circulação mediavam a relação entre força muscular e má função cognitiva, mas apenas em mulheres (5, 29).

Como fatores protetores da sarcopenia, salientam-se os exercícios aeróbio e de resistência, suplementos proteicos, ácidos gordos polinsaturados, vitamina D, provavelmente devido às propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes dos mesmos. A dieta mediterrânica também foi o único fator consistentemente associado com risco mais baixo de fragilidade, em estudos observacionais (6).

Pensa-se que o uso crónico de AINEs está associado a um menor risco de sarcopenia em indivíduos idosos, com mais de 80 anos, na comunidade (6).

Foi sugerido que a metformina, fármaco antidiabético que atua sobre a inflamação e insulinoresistência, pode ter efeito na prevenção e desaceleração da progressão da fragilidade. Num estudo em veteranos, nos EUA, com diabetes tipo 2, o tratamento com metformina foi capaz de reduzir o risco de várias doenças relacionadas com a idade, como doença cardiovascular, cancro e depressão. Constatou-se, noutro estudo, na Indonésia, que a metformina melhorava a velocidade de locomoção, embora não tivesse efeito sobre a força de preensão, em indivíduos idosos, sem diabetes, pré-frágeis. Um ensaio clínico, em curso, na *University of Texas Health Science Center*, em Santo António, Texas, está a estudar a possibilidade de a metformina ser capaz de prevenir o aparecimento de fragilidade em indivíduos idosos, com intolerância à glicose (6, 30, 31).

### 3.2.2 Fatores Nutricionais

Pensa-se que a nutrição pode ser um mediador na relação entre fragilidade e cognição, quer devido aos aspetos biológicos, quer comportamentais associados aos padrões dietéticos. (5) Entre os mecanismos propostos para explicar a influência da nutrição na cognição, salientam-se o stress oxidativo, a inflamação sistémica de baixo grau, a neuro-inflamação, a alteração da autofagia, todos mecanismos relacionados com a obesidade, síndrome metabólico e resistência à insulina, já acima mencionados (1).

Achados epidemiológicos atuais também apoiam a ideia de que fatores nutricionais podem estar associados a distúrbios cognitivos (1).

Pior performance cognitiva em indivíduos mais velhos também se encontra associada a *protein energy-malnutrition*, défice de energia devido a uma falta de todos os macronutrientes e uma condição passível de ser tratada. Perda de peso, reduzida ingestão calórica, anorexia e baixa quantidade ingerida de determinados nutrientes, condicionam mudanças importantes na composição corporal e função física, podendo levar a incapacidade nas idades mais avançadas. É necessário ter em conta que a perda de peso, por si só, é um fator de risco para demência (1).

A anorexia do envelhecimento, um dos gigantes modernos da geriatria, que se define como uma condição relacionada com a idade em que ocorre diminuição do apetite e ingestão de alimentos, que acontece mesmo na ausência de doença e na presença de adequada

disponibilidade de alimentos, devido a fatores psicológicos, patológicos e sociais, tem como consequências nefastas *protein-energy malnutrition* e perda de peso, levando a eventos adversos relacionados com a saúde (compromisso da função muscular, redução na massa óssea, quedas, anemia, úlceras de pressão, desregulação imune, reduzida performance cognitiva, prolongamento do tempo de pós-operatório, má cicatrização de feridas, declínio funcional, morbidade) e ao aumento da mortalidade (1).

A redução da ingestão de alimentos associada à anorexia do envelhecimento, contribui para o aparecimento da síndrome de fragilidade (1).

Fragilidade e desnutrição são frequentes nos indivíduos mais velhos. O baixo consumo energético e proteico, bem como reduzida presença de nutrientes séricos foram associados a fragilidade (4).

Um estudo de coorte prospetivo, multicêntrico, com 24 417 mulheres de idades entre os 65 e 79 anos, após um follow-up de 3 anos, mostrou uma associação entre ingestão proteica e incidência de fragilidade. Ao aumentar em 20% o consumo de proteico, verificou-se uma diminuição em 32% do risco de fragilidade (4, 32).

O estudo *Invecchiare*, em Chianti, mostrou que uma ingestão energética inferior ( $\leq 21$  kcal/kg/dia) foi associada, de forma significativa, com a fragilidade. Baixa ingestão de outros nutrientes também teve associação significativa, e independente, com a fragilidade (4, 33).

Quanto à etiologia da anorexia do envelhecimento, pensa-se ser multifatorial, incluindo uma combinação de mudanças fisiológicas associadas à idade (redução dos sentidos do olfato e paladar, reduzido estímulo periférico e central para comer, atraso do esvaziamento gástrico), condições patológicas (depressão, demência, doenças somáticas, medicação, iatrogenia, saúde oral) e fatores sociais (solidão, pobreza) (1).

Wirth et al. descobriram que ser do sexo feminino e ter compromisso cognitivo são fatores de risco para a perda não intencional de massa gorda (5, 34).

Muitos componentes da dieta e suplementos já foram investigados pelo seu potencial protetor da cognição, devido a efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e vasodilatadores. Como exemplos, salientam-se as vitaminas (beta-carotenos, ácido fólico, vitaminas B6, B12, C, D e E), minerais (zinco, magnésio), ácidos gordos polinsaturados n-3 e outros (curcumoides,

centeio, ginkgo biloba, acetil-L-carnitina, fito-estrogénios, chá, alfa-epigallocatequina-3-galato, resveratrol, alho, cafeína) (1).

Uma dieta mediterrânica está também associada a um declínio cognitivo mais lento, reduzida probabilidade de doença de Alzheimer e de progressão de MCI para doença de Alzheimer e redução da mortalidade em doentes com Alzheimer (1).

### **3.2.3 Fatores hormonais**

Níveis reduzidos de testosterona e outros androgénios podem estar envolvidos no aparecimento de fragilidade e declínio cognitivo (1).

É sugerido que a testosterona tem efeitos protetores da cognição, ao promover a plasticidade das sinapses em regiões como o hipocampo, e ao controlar a acumulação de  $A\beta$ . A redução, associada ao envelhecimento, de testosterona será também responsável pela depleção de massa muscular e conseqüente aparecimento de fragilidade (5).

Um estudo de coorte de base populacional, por Mohr et al. para determinar a relação entre os níveis de testosterona total e de testosterona livre com a fragilidade. Constatou-se que apenas a globulina ligadora de hormonas sexuais (SHBG) tinha uma associação com o aparecimento de fragilidade e as últimas duas hormonas não (4,35).

Foi encontrada uma associação entre os níveis de testosterona total e 2 dos critérios de Fried, força de prensão e atividade (4, 35).

Também se constatou que os níveis de DHEAS, precursor da androstenediona que, por sua vez, é precursora da testosterona, estrona e estradiol, eram significativamente mais baixos em indivíduos frágeis do que em robustos (4, 36).

Travison et al, num estudo que incluiu 1645 homens com idade superior ou igual a 70 anos, residentes na comunidade, procuraram examinar a relação entre os níveis séricos de androgénios, estrogénios, gonadotropinas, SHBG e a prevalência e progressão de fragilidade. Foi confirmada uma associação entre os níveis de androgénios e estrogénios e fragilidade concomitante. Verificou-se ainda que os indivíduos pertencentes ao grupo com níveis mais baixos de testosterona tinham uma probabilidade 2,2 vezes maior de manifestar fragilidade, em comparação com o grupo com níveis de testosterona mais elevados (4, 37).

Pensa-se, ainda, que a redução nos esteroides sexuais, na hormona do crescimento (GH) e níveis de vitamina D, que ocorrem com o envelhecimento, pode estar associada a um aumento dos níveis basais de proteínas inflamatórias (1).

Pensa-se que as hormonas, para além de estarem relacionadas com a fragilidade física, também terão influência sobre o compromisso cognitivo. Muitos estudos sugerem que o processo catabólico que ocorre com o envelhecimento, em que se constata uma desregulação hormonal múltipla de hormonas, como a tiroideia e cortisol, e um declínio nas hormonas anabólicas, DHEAS, testosterona e IGF-1, é um importante preditor de fragilidade, do estado da função cognitiva e de mortalidade em idosos (4, 38).

A GH diminui com a idade e pensa-se estar relacionada com a fragilidade e declínio cognitivo (4).

Leng et al. constataram que os níveis séricos de IGF-1, que é produzida em resposta à GH, e DHEAS eram significativamente mais baixos nos indivíduos frágeis, em comparação com os não-frágeis, e que havia uma tendência para a IL-6 estar inversamente correlacionada com a IGF-1 no grupo frágil. Ou seja, os indivíduos frágeis apresentam níveis séricos diminuídos de IGF-1 e DHEAS, e níveis mais elevados de IL-6 do que os não-frágeis (4, 36).

A GH, como mencionado, também terá influência sobre a cognição. Sabe-se que a aprendizagem e a memória são induzidas pela GH (4).

Um estudo de Baker et al. procurou analisar os efeitos da hormona libertadora da hormona do crescimento (GHRH) sobre a função cognitiva em adultos idosos saudáveis e em adultos com compromisso cognitivo ligeiro, mostrando que a terapia com GHRH tem efeitos benéficos na cognição em ambos os grupos, quando comparada com o placebo (4, 39).

Níveis basais aumentados de cortisol, também relacionados com o envelhecimento, podem ter importância no declínio cognitivo e estar associados à redução de volume do hipocampo, constatada em doentes com síndrome de Cushing, depressão e doença de Alzheimer. Níveis aumentados de cortisol também foram relacionados com pior performance em 6 domínios cognitivos (linguagem, velocidade de processamento, coordenação olho-mão, funções executivas, memória verbal e aprendizagem, memória visual) em indivíduos entre os 50 e 70 anos de idade (1).

Um estudo recente, em 214 mulheres residentes na comunidade, com idades entre os 80 e os 90 anos mostrou que níveis mais elevados e uma menor variação diurna do cortisol pode estar relacionada com fragilidade. Também se verificou uma associação entre a fragilidade e os níveis de cortisol em doentes em cuidados continuados (4, 40, 41).

Outra hormona com um potencial papel relevante é a grelina (hormona orexigénica que é secretada para estimular o apetite). Kalyani et al. investigaram a relação entre a presença de fragilidade e os níveis séricos das hormonas do metabolismo energético, num estudo de coorte prospetivo de 73 mulheres residentes na comunidade, com idades entre os 84 e os 95 anos, na ausência de um diagnóstico de diabetes. Constataram que as mulheres frágeis apresentavam uma maior probabilidade de ter níveis mais baixos de grelina em jejum e grelina dos 120 minutos, quando comparadas com mulheres não-frágeis (4).

A grelina também terá um importante papel na cognição já que, em indivíduos com doença de Alzheimer, os seus níveis encontram-se diminuídos (1).

Também se pensa que a insulina pode mediar a relação entre fragilidade e cognição. A diminuição da sensibilidade à insulina, que ocorre com o envelhecimento, ou insulinoresistência, pode estar associada a um aumento no risco de aparecimento de fragilidade, bem como compromisso da função cognitiva (5).

A relação entre diabetes mellitus, insulinoresistência e declínio cognitivo parece estar bem estabelecida, sendo que alguns autores têm sugerido que a doença de Alzheimer corresponde à diabetes mellitus tipo 3. A secreção inadequada de insulina em resposta a um aumento dos níveis de glucose no plasma, devido a resistência à insulina, resulta em hiperinsulinémia. A exposição das células a elevados níveis de insulina de forma crónica afeta negativamente a sua função e sobrevivência, nomeadamente dos neurónios. Os níveis elevados de glicémia também podem contribuir para danificar os neurónios, comprometendo as funções cognitivas (4).

Estudos clínicos, onde os participantes com hiperinsulinémia mostraram funções cognitivas piores do que aqueles na ausência desta, quando comparados MMSE, MoCA, CDR, orientação, teste de memória de atraso e domínios de cálculo e atenção, confirmando a hipótese anterior. Também foi verificada uma correlação negativa entre os níveis de insulina, insulinoresistência e o score do MMSE e a memória de atraso (4, 43).

Também foi verificada uma relação entre insulinoresistência e fragilidade. Num estudo de 3141 adultos residentes na comunidade, com idades entre os 69 e 74 anos, sem fragilidade a nível basal, não foi encontrada uma associação significativa da incidência de fragilidade com síndrome metabólica, mas sim com insulinoresistência e níveis de PCR (4, 44).

Níveis baixos de vitamina D em idades avançadas têm sido relacionados com um compromisso do desempenho físico, maior risco de quedas, fraturas, fragilidade e mortalidade (4).

Alguns estudos epidemiológicos mostraram que níveis baixos de vitamina D têm uma forte correlação com a incidência e prevalência de fragilidade (4, 45, 46).

A relação entre os níveis de vitamina D e a função cognitiva ainda não está estabelecida. Um estudo horizontal recente sugere uma associação entre 25-hidroxivitamina D sérica e performance cognitiva domínio-específica, particularmente do domínio executivo e, possivelmente, a velocidade de processamento de informação, em indivíduos frágeis e pré-frágeis (4).

O déficit de vitamina D pode, assim, ter efeitos sobre os mecanismos subjacentes à fragilidade e declínio cognitivo, podendo piorar os prognósticos de indivíduos mais velhos, com fragilidade e declínio cognitivo (4).

### **3.2.4 Fatores de risco e patologia cardiovascular**

A contribuição de problemas cardiovasculares para a fragilidade cognitiva é incerta (1). A fragilidade foi associada a taxas mais elevadas de doença cardiovascular e sabe-se que os fatores de risco vasculares têm um papel importante no desenvolvimento de declínio cognitivo e demência (5).

As doenças vasculares são cada vez mais reconhecidas como uma causa de declínio cognitivo em indivíduos mais velhos. Os distúrbios cognitivos vasculares consistem num grupo heterogêneo, com diferentes tipos de lesões cerebrovasculares causando comprometimento cognitivo e levando a demência (4).

A fragilidade física pode ter como contribuintes, fatores cardiovasculares e inflamação, ao afetarem a função muscular (5). Fenómenos como disfunção mitocondrial, instabilidade do óxido nítrico, stress oxidativo, disfunção endotelial, calcificação vascular, e alterações no

equilíbrio de elastina e colagénio predis põem a aterosclerose da íntima e a inflamação nos vasos, promovendo um fluxo sanguíneo mais lento para os músculos esqueléticos, levando a sarcopenia e fraqueza muscular (4).

Isto conduz a fragilidade em idosos. Os problemas vasculares podem ter um papel na fisiopatologia desta síndrome. Alguns estudos mostram que os scores de risco cardiovascular também podem prever a fragilidade (4).

Num estudo realizado por Bouillon et al, quatro algoritmos de escalas de risco, sendo eles o *Framingham Cardiovascular disease*, o *Coronary Heart Disease (CHD)*, modelos de previsão de acidente vascular cerebral e avaliação sistemática do risco coronário, foram explorados para identificar o seu valor preditivo para a fragilidade. Como resultados, 2,8% dos participantes eram frágeis, e todos os algoritmos foram associadas a risco de desenvolvimento de fragilidade (4).

Um estudo observacional longitudinal recente, para examinar o efeito preditivo da obesidade e fatores de risco cardiovascular sobre o risco de vir a desenvolver fragilidade, mostrou que a esta foi significativamente mais frequente em indivíduos com excesso de peso ou obesidade na meia-idade, depois de um follow-up de 26 anos (4).

Alguns dados sugerem que, até mesmo, a doença cardiovascular subclínica está relacionada com o desenvolvimento de fragilidade. Newman et al. investigaram a relação entre a doença cardiovascular subclínica e fragilidade. Indivíduos sem história de doença cardiovascular, procurou identificar-se doença cardiovascular subjacente através de métodos como ecografia carotídea, índice tornozelo-braço, e hipertrofia ventricular esquerda através de eletrocardiograma e ecocardiograma. Constatou-se que os aspetos avaliados nestes exames apresentam relação com a fragilidade (4).

A fragilidade física foi associada a biomarcadores vasculares subclínicos e a um maior grau de lesões de enfarte no cérebro (1).

Também foi sugerida uma associação entre fragilidade física e risco aumentado de doença de Alzheimer (1).

Dois estudos epidemiológicos mostraram que os indivíduos frágeis têm um risco significativamente mais elevado de desenvolver demência de causa vascular do que outros tipos de demência, comparativamente aos indivíduos não-frágeis. É também de salientar que



nas demências vasculares a função cognitiva mais afetada é a executiva e não a memória (5).

As lesões de leucoaraiose (lesões da substância branca, relacionadas com uma diminuição crónica do fluxo sanguíneo), frequentemente associadas a doença vascular, são as que mais evidenciam a ligação entre fragilidade e declínio cognitivo (1).

Existe a hipótese de que, ao procurar melhorar os fatores de risco cardiovascular, haja uma redução na prevalência de compromisso cognitivo na idade avançada (4).

Vários fatores genéticos e não genéticos conhecidos de risco de doença cardiovascular, entre os quais o tabagismo, a idade, o sexo, a hipertensão, diabetes, história familiar de doença cardiovascular, obesidade, hiperlipidémia, os genótipos APOE e enzima conversora da angiotensina 1 (ACE1), e níveis elevados de colesterol total e de lipoproteína (a) foram avaliados como fatores de risco para desenvolvimento de demência (4).

### **3.2.5 Sarcopenia**

A sarcopenia consiste num declínio na massa muscular e função muscular, que acontece com o envelhecimento, podendo ser acelerado por comorbilidades como doenças vasculares, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica (1).

É um marcador confiável de fragilidade física e será capaz de prever declínio cognitivo precoce (1).

Pensa-se que poderá fazer parte de uma relação bidirecional relevante que integra também baixa velocidade de caminhada e declínio cognitivo. Isto sustenta a ideia de que o declínio cognitivo e a disfunção motora podem coexistir em pessoas de idade avançada, caracterizando a recentemente proposta *motoric cognitive risk syndrome* (MCR), uma síndrome pré-demência que se caracteriza pela presença de baixa velocidade de caminhada e sintomas cognitivos (1).

A sarcopenia é ainda responsável por piorar o prognóstico de muitas doenças, incluindo da doença de Alzheimer (1).

Pensa-se que a sarcopenia está altamente associada ao desenvolvimento de fragilidade e compromisso cognitivo, provavelmente através de stress oxidativo (5).

No entanto, achados do estudo EPIDOS mostraram que o mau desempenho cognitivo não estava associado a nenhuma das 6 definições de sarcopenia, mas estava antes associado, de forma independente, a reduzida força de preensão e baixa velocidade de caminhada (5).

### **3.2.6 Fatores metabólicos**

O *I-Lan Longitudinal Aging Study* (ILAS) identificou 3 subtipos do fenótipo de fragilidade física, o fenótipo de não-mobilidade (perda de peso e exaustão), fenótipo de mobilidade (fraqueza e lentidão) e fenótipo inativo (baixa atividade física) (1).

No fenótipo de não-mobilidade, os indivíduos apresentavam pior saúde óssea e mais anomalias metabólicas no plasma. Relativamente ao fenótipo de mobilidade, pensa-se que possíveis processos na sua origem são catabolismo muscular ou via neurológica muscular (1).

O fenótipo de não-mobilidade será mais complexo. Os indivíduos com este tipo de fenótipo apresentavam declínio metabólico, mau estado nutricional, elevada hemoglobina glicosilada, níveis mais elevados de LDL e mais baixos de HDL e estavam mais deprimidos (1).

As condições metabólicas podem estar associadas a fragilidade física e compromisso cognitivo, independentemente da sarcopenia. Um exemplo é o que ocorre quando há níveis aumentados de glicose no plasma, devido a resistência à insulina o que, por sua vez, resulta em secreção inapropriada de insulina e hiperinsulinémia e à exposição das células a elevados níveis de insulina por longos intervalos de tempo. Isto afeta a função e sobrevivência das células, em particular os neurónios (1).

A síndrome metabólica-cognitiva foi proposta como um modelo de compromisso cognitivo ligado à síndrome metabólica e distúrbios metabólicos em doentes com síndrome metabólica e compromisso cognitivo de origem vascular degenerativa. Pensa-se que esta síndrome também poderá estar subjacente à presença de fragilidade em idades mais avançadas. Um mecanismo muito investigado recentemente é a acumulação e ativação de macrófagos no tecido adiposo, podendo desencadear neuro-inflamação crónica e sistémica de baixo grau, através da libertação de citocinas pró-inflamatórias (como TNF, IL-1b, IL-6). Níveis aumentados de citocinas no plasma foram associados a risco aumentado de demência. Gorduras saturadas da dieta induzem resposta inflamatória na micróglia, levando à produção de citocinas, o que muitas vezes leva à ativação do fator nuclear hipotalâmico kappa B,

levando à apoptose de neurónios importantes na regulação do peso corporal, regulação central do balanço energético, homeostase da glucose e pressão arterial (1).

### **3.2.7 Fatores Psicossociais**

A personalidade é um fator psicológico que pode influenciar o risco de desenvolvimento de fragilidade no futuro. Uma pessoa conscienciosa tem risco mais reduzido de mortalidade cardiovascular, declínio cognitivo e demência. Por outro lado, pessoas com elevados níveis de neuroticismo podem ter risco mais elevado para declínio cognitivo e demência (1).

Num estudo prospetivo, em pessoas com idades compreendidas entre os 60 e os 90 anos, níveis mais elevados de neuroticismo e níveis mais baixos de extroversão e conscienciosidade estão mais associados a fragilidade num follow-up de 2 anos mais tarde (1).

A depressão é, simultaneamente, um fator de risco e uma consequência da fragilidade. Sabe-se que afeta a função cognitiva, o que sugere que fatores psicológicos, como perturbações da personalidade possam ser um mecanismo que explica a ligação existente entre fragilidade e cognição (5).

No *Health and Retirement Survey*, indivíduos com depressão vascular apresentavam maior risco de desenvolver fragilidade. 55% dos indivíduos com depressão vascular manifestaram fragilidade após um follow-up de 4 anos, enquanto que 35% dos indivíduos apenas com alto fardo cerebrovascular apresentaram fragilidade e 25% dos indivíduos sem nenhum dos fatores mostraram fragilidade (5).

Lang et al. (2009), num artigo de revisão sobre a síndrome de fragilidade sugeriram que esta pode ser descrita como um ciclo, no qual as mudanças relacionadas com o envelhecimento, nas densidades óssea e muscular, causam um aumento no esforço necessário para ser fisicamente ativo. Este aumento da perceção do esforço físico faz com que indivíduos mais velhos comecem a evitar o exercício levando a um ciclo potenciador de sarcopenia e declínio na atividade física (5).

Um artigo que abordou essa hipótese. Mostrou indivíduos jovens, que inicialmente se tinham tornado cansados e mais fracos quando solicitada a execução rápida de um teste de preensão com a mão dominante. Mais tarde eles conseguiram superar a fadiga quando uma caixa de espelhos sobrepôs uma imagem da mão não dominante à sua mão dominante. Isto sugere

que a fraqueza e a fadiga não estavam a causar fadiga muscular propriamente dita, mas antes fadiga e fraqueza percebidas (5).

Exercício físico na idade avançada, mesmo através de atividades menos intensas, como a caminhada terá, então, um efeito retardador do declínio cognitivo (5).

Fará sentido incluir no modelo cíclico, proposto por Lang et al, declínio cognitivo, já que a percepção de fraqueza faz com que os indivíduos mais velhos limitem sua atividade física e, conseqüentemente, se tornem também objetivamente mais fracos, ulteriormente perdendo os benefícios que a atividade física terá na manutenção da função cognitiva (5).

A depressão também se encontra associada a isolamento social e solidão, na velhice, fatores que contribuem para fragilidade física, podendo conduzir a declínio cognitivo e doença de Alzheimer, sendo que a limitada atividade física é ainda mais reduzida devido ao isolamento social (1).

Num estudo longitudinal de adultos com mais de 62 anos de idade, não institucionalizados, a depressão e o isolamento social mostraram ser fatores de risco significativos para o desenvolvimento de fragilidade no follow-up (5).

Dados do *Canadian Study of Healthy Ageing* mostraram que os indivíduos que tinham uma pontuação mais alta no índice de vulnerabilidade social apresentavam um aumento em 36% do risco de desenvolverem declínio cognitivo durante o follow-up de 5 anos. É de salientar que o índice de vulnerabilidade social foi mais significativamente associado com baixo desempenho na função executiva e fluência verbal, do que com desempenho em termos de memória e outros domínios cognitivos (5).

### **3.2.8 Patologia de doença de Alzheimer**

Pensa-se que os indicadores de fragilidade podem ser diretamente afetados por neuropatologia responsável por compromisso cognitivo (5).

Buchman et al. recorreram a autópsias dos participantes do Estudo Rush para compararem o nível de fragilidade, avaliado através de critérios como força de preensão, caminhada cronometrada, composição corporal e fadiga, de aproximadamente 6 meses antes da morte, com os níveis de patologia de doença de Alzheimer (tranças e placas neurofibrilares), corpos de Lewy e enfartes cerebrais. Apenas se verificou uma associação entre aumento do nível de

fragilidade e a presença de patologia de doença de Alzheimer, que se manteve significativa em pessoas com e sem demência. O *Religious Orders Study* descobriu que as tranças neurofibrilares de substância nigra, mas não os enfartes cerebrais, estavam associados a problemas na caminhada, independentemente da existência ou não de um diagnóstico de demência, concordando com os achados anteriores (5).

Um estudo adicional do *Religious Orders Study* relatou que os participantes com comprometimento cognitivo ligeiro, que tinham antecedentes de AVC, foram significativamente prejudicados na velocidade da marcha, quando comparados com participantes sem comprometimento cognitivo. Já aqueles com MCI, mas sem antecedentes de AVC não sofreram prejuízo das funções motoras (5).

No entanto, após ter em consideração os AVCs, a velocidade de marcha aumenta significativamente o risco de se vir a desenvolver doença de Alzheimer (5).

Existe, portanto, um pequeno número de estudos sugerindo que diferentes componentes da fragilidade física de Fried podem estar relacionados com alterações no cérebro, como patologia de doença de Alzheimer e enfartes cerebrais (5).

Vários estudos longitudinais sugeriram que níveis mais altos de fragilidade predizem declínio cognitivo e demência incidente. A relação recíproca, comprometimento cognitivo prediz a fragilidade futura, também foi relatada em três estudos com idosos residentes na comunidade (5).

Alguns estudos, no entanto, apenas encontraram associações entre fragilidade e subtipos específicos de demência (5).

Numa análise do *Three City Study*, constatou-se que a fragilidade estaria relacionada com a incidência de demência vascular, mas não com doença de Alzheimer ou outros tipos de demências (5).

O *Italian Longitudinal Ageing Study* e o *Adult Changes in Thought Study* sugerem, também, uma associação entre fragilidade e a incidência de demências não-Alzheimer, mas não com doença de Alzheimer (5).

Lindsay Wallace et al. realizaram uma análise transversal de dados do *Rush Memory and Aging Project*, que consistiu num estudo de coorte clínico-patológico de indivíduos com idade

superior a 59 anos, residentes em Illinois, nos E.U.A, sem demência conhecida no início do estudo. Foram incluídos na análise participantes sem demência ou que tinham doença de Alzheimer aquando da sua última avaliação clínica antes de falecerem, e cujos dados completos da autópsia estavam disponíveis (7).

Aqueles que apresentavam um score de fragilidade aumentado, de acordo com o índice de fragilidade do modelo de acumulação de défices, mostravam um enfraquecimento da ligação direta entre patologia de doença de Alzheimer e demência de Alzheimer manifesta. Assim, pessoas com menor fragilidade serão mais capazes de tolerar patologia da doença de Alzheimer, enquanto que aqueles com maior fragilidade terão maior probabilidade de apresentarem patologia de doença de Alzheimer e de a manifestarem como demência (7).

Pessoas com elevado índice de fragilidade ( $\geq 0,41$ ), tendiam a ser mais velhos, a ter menor pontuação no MMSE, a ter um diagnóstico de demência, e um maior estadió de Braak (relacionado com o grau de patologia de doença de Alzheimer presente), quando comparados com aquelas com um índice de fragilidade inferior a 0,41 (7).

35 participantes, cerca de 8%, tinham grande quantidade de patologia de doença de Alzheimer, na ausência de um diagnóstico de demência. 50 participantes, cerca de 11%, tinham demência de Alzheimer, mas apresentavam reduzida quantidade de patologia da doença de Alzheimer. Assim, por cada uma em seis pessoas, a relação entre patologia da doença de Alzheimer e demência era fraca (7).

O índice de fragilidade médio foi significativamente maior nas pessoas com demência de Alzheimer, do que naquelas sem demência. No entanto, o índice de fragilidade médio foi maior entre as pessoas com demência de Alzheimer e com uma baixa quantidade de patologia de doença de Alzheimer. Entre as pessoas com reduzida quantidade de patologia da doença de Alzheimer, a prevalência de demência de Alzheimer foi maior (69%) naqueles que apresentavam maior fragilidade do que naqueles com menor fragilidade (5%). A relação entre a quantidade de patologia de doença de Alzheimer e demência diferia de acordo com o nível de fragilidade, dando-se o enfraquecimento da relação com o aumento da fragilidade (7).

Procurou-se, ainda, analisar se a referida interação estaria a ser influenciada pelo tipo de patologia de doença de Alzheimer presente. Apenas se constatou uma interação significativa no caso das placas senis, mas, com o aumento da fragilidade, a relação entre placas senis e o grau de demência enfraquecia, concordando com os resultados obtidos anteriormente (7).

### 3.2.9 Dual Tasking

O método *dual-task*, ou dupla tarefa, é utilizado para avaliar a interferência do domínio motor da cognição durante a caminhada. Muitas tarefas da vida quotidiana requerem atividade motora e memória. No entanto, a divisão de atenção para duas tarefas realizadas em simultâneo pode ser afetada com o envelhecimento, especialmente em indivíduos com compromisso motor ou cognitivo (4).

Pode-se avaliar a caminhada, através da velocidade de marcha ou de outras medidas de desempenho, com e sem a realização de uma tarefa cognitiva concorrente. Algumas tarefas cognitivas podem perturbar o desempenho da marcha, nomeadamente aquelas que envolvem fatores internos que possam causar interferência (4).

Uma meta-análise de indivíduos saudáveis sugere forte associação entre idade e redução de velocidade e entre o estado cognitivo e redução de velocidade, sob condições de dupla tarefa (4).

As distrações cognitivas também poderão explicar a ligação entre fragilidade e resultados adversos, como quedas (4).

### 3.2.10 Presbiacusia

A presbiacusia, ou perda de audição associada ao envelhecimento, consiste numa doença multifatorial progressiva, bilateral e simétrica, que afeta a sensibilidade auditiva, principalmente na região de alta frequência de audição (6000-8000 Hz), compromete a capacidade de localização de fontes sonoras e lentifica o processamento central de informação acústica, resultante de insultos ao sistema auditivo, que ocorrem ao longo da vida. É a terceira doença crónica mais comum na terceira idade (8).

As alterações sensoriais, nomeadamente ao nível da visão e da audição, são fatores de risco para demência modificáveis. As alterações sensoriais e motoras podem preceder, em vários anos, os sintomas cognitivos da doença de Alzheimer, aumentando significativamente o risco desta. O *National Institute of Health* dos Estados Unidos e o *National Institute of Health and Care Excellence* do Reino Unido destacaram, de entre as alterações sensoriais, a perda de audição periférica associada ao envelhecimento e o isolamento social como fatores de risco para demência, potencialmente modificáveis. Evidências epidemiológicas sugerem uma forte associação entre perda de audição associada ao envelhecimento e o estado cognitivo na

terceira idade, sendo que presbiacusia na meia idade foi identificada como fator de risco para o desenvolvimento de demência e doença de Alzheimer mais tarde (8).

As dificuldades auditivas, na fase inicial da perda de audição associada ao envelhecimento, podem não estar relacionadas apenas a um comprometimento do sistema auditivo periférico, mas também a um distúrbio do processamento auditivo central (8).

De facto, alterações fisiológicas de ambos os sistemas auditivos, central e periférico, podem contribuir para perda de audição associada ao envelhecimento. Mecanismos que envolvem não só o ouvido interno, que conduz a um limiar de audição diminuído, mas também as vias auditivas neurais centrais, com a discriminação auditiva prejudicada, especialmente em ambientes ruidosos (8).

O distúrbio do processamento auditivo central é definido como um défice específico no processamento das informações sonoras ao longo do sistema nervoso auditivo central, em uma ou mais áreas de discriminação auditiva, no processamento temporal, e no processamento binaural, que se caracteriza clinicamente pela dificuldade de compreensão de discurso num ambiente com ruído de fundo, nas idades mais avançadas (8).

O distúrbio do processamento auditivo central tem um quadro clínico heterogéneo, sendo difícil a sua distinção de um défice auditivo periférico. Portanto, para entender melhor o efeito da perda de audição associada ao envelhecimento em distúrbios cognitivos na idade avançada, deve-se avaliar ambos défices auditivos, periférico e central (8).

A perda de audição associada ao envelhecimento é um importante marcador da fragilidade na velhice (8).

Os primeiros estudos sobre o assunto sugerem uma forte associação entre a perda de audição periférica associada ao envelhecimento e compromisso cognitivo ou declínio nos doentes com demência ou institucionalizados. Não se verificou uma associação em indivíduos mais velhos na ausência de demência (8).

Na última década, dados de vários estudos longitudinais em contexto populacional sugerem uma ligação forte entre perda de audição periférica associada ao envelhecimento e distúrbios cognitivos na idade avançada (8).



Dados da coorte australiana do *Blue Mountains Eye Study* sugerem que os participantes mais velhos com deficiência sensorial visual, auditiva ou dupla (audição e visão) apresentaram maior declínio cognitivo global após 5 e 10 anos, e em maior proporção do que os participantes sem deficiência sensorial, após ajuste para potenciais fatores de confusão (8).

Num estudo populacional em Taiwan, com cerca de 5000 adultos, com idade superior a 50 anos, acompanhados durante 11 anos, a perda auditiva associada ao envelhecimento, relatada pelos próprios, aumentou as diferenças relacionadas com a idade em 25 % na função da memória, sendo esta associação significativamente maior em pessoas mais velhas do que em pessoas mais jovens. No entanto, não se constatou diferença significativa no declínio da memória ao longo do tempo, de acordo com o estado de compromisso auditivo (8).

Há quatro possíveis interações entre os componentes auditivos periférico e central que podem explicar a fisiopatologia da presbiacusia. O distúrbio de processamento auditivo central pode ser uma consequência de um déficit auditivo periférico; pode ocorrer de forma independente da perda auditiva periférica, sendo a presbiacusia, então, uma combinação de ambos os componentes; ou pode resultar de uma disfunção cognitiva (8).

O conceito de distúrbio do processamento auditivo central pode ser explicado por duas hipóteses, direta ou “efeito central do envelhecimento biológico” e indireta ou “efeito central de uma patologia periférica”, ou por uma combinação de ambas (8).

A hipótese direta propõe que ocorrem alterações centrais puras, sem a concomitância de déficit auditivo periférico. Estudos em animais apoiam esta hipótese, ao mostrarem que algumas estruturas auditivas no sistema nervoso central, nomeadamente o colículo inferior, apresentavam alterações anatómicas ou fisiológicas, relacionadas com o envelhecimento, na ausência de déficit auditivo periférico (8).

A hipótese indireta propõe que disfunção periférica pode ter um efeito central, que se manifesta através de um aumento no limiar auditivo, supondo que as alterações auditivas centrais podem ser induzidas, desde o núcleo coclear, através das porções auditivas do córtex cerebral, devido a um déficit de audição periférica. Sabe-se que, por exemplo, uma estimulação auditiva periférica degradada, ou mesmo uma privação sensorial prolongada, podem causar disfunção cognitiva (8).

O distúrbio de processamento auditivo central aumenta com a idade, sendo que o déficit auditivo periférico e o compromisso cognitivo aumentam de forma concomitante, tornando

difícil a interpretação dos testes auditivos centrais, bem como a distinção, numa fase inicial do declínio cognitivo, dos diferentes efeitos dos dois tipos de défices auditivos sobre a disfunção cognitiva na velhice (8).

Estudos investigaram a relação entre o distúrbio do processamento auditivo central, compromisso cognitivo ligeiro e doença de Alzheimer (8).

Vários estudos de caso-controlo e dois estudos populacionais sugeriram que o distúrbio de processamento auditivo central estaria relacionado com as condições de compromisso cognitivo ligeiro, demência e doença de Alzheimer (8).

O estudo *Adult Changes in Thought* descobriu que o distúrbio de processamento auditivo central, associado ao envelhecimento, estaria relacionado com disfunção executiva, em idosos com e sem perda de memória e demência (8).

A função de controlo executivo parece, então, ser fundamental nas tarefas comportamentais, tendo por base o discurso, que são usadas para avaliar distúrbio do processamento auditivo central, dado que lesões das vias auditivas centrais são pouco frequentes na doença de Alzheimer precoce. Um estudo neuropatológico mostrou que a deposição cerebral de  $\beta$ -amilóide, ou placas senis, que se pensa ser o evento inicial na doença de Alzheimer, era pouco frequente nas vias auditivas centrais, no início da doença. No entanto, constatou-se a formação precoce de tranças neurofibrilares de proteína Tau hiperfosforilada, sugerindo que a neurodegeneração no sistema auditivo pode ser um processo contínuo ao longo do curso clínico da doença de Alzheimer (8).

Estudos longitudinais de caso-controlo sugeriram que o distúrbio de processamento auditivo central na perda de audição associada à idade pode aumentar o risco de declínio cognitivo, de incidência de demência e de doença de Alzheimer (8).

É de salientar que achados do estudo *Framingham Heart* mostraram que o risco relativo de desenvolver declínio cognitivo ou demência foi duas vezes mais elevado para os adultos mais velhos com distúrbio do processamento auditivo central bilateral do que aqueles com distúrbio apenas unilateral (8).

A informação cumulativa obtida a partir destes estudos populacionais sugeriu, mesmo, que um compromisso das funções auditivas centrais poderá preceder um diagnóstico de doença de Alzheimer em 5 a 10 anos (8).

Revisões sistemáticas e meta-análises, nos últimos 5 anos, investigaram associações entre perda de audição relacionada com a idade e distúrbios cognitivos na idade avançada. Os resultados contrastantes podem ser explicados, parcialmente, pelas diferentes definições operacionais usadas, de presbiacusia e dos distúrbios cognitivos, após ajuste para diferentes potenciais fatores de confusão (8).

Uma destas avaliações sistemáticas e meta-análises sugeriu que o déficit de audição periférico teria efeito sobre todos os domínios cognitivos examinados, como funcionamento executivo, processamento semântico e conhecimento de palavras, atenção e velocidade de processamento, memórias de curto e longo prazo, embora os efeitos encontrados teriam sido pequenos. O grau de compromisso cognitivo parecia estar associado com a gravidade do déficit auditivo periférico, tratado e não tratado (8).

Uma outra revisão mostrou que a presbiacusia estava ligada a uma maior incidência de demência ou declínio cognitivo em adultos mais velhos (8).

Estudos prospetivos populacionais descobriram que o risco relativo combinado de doentes com déficit auditivo periférico e central para desenvolver doença de Alzheimer foi de 4,87, em comparação com o grupo de controlo, enquanto que o risco relativo para doença de Alzheimer e declínio cognitivo foi de 2,82 (8).

Todos os estudos sobre perda de audição associada ao envelhecimento e demência mostraram associações positivas entre estes (8).

Loughrey e colegas exploraram as associações entre perda de audição associada ao envelhecimento e função cognitiva, compromisso cognitivo e demência, usando 36 estudos observacionais onde avaliavam presbiacusia usando audiometria de tons puros, investigando déficit de audição periférico (8).

Nos estudos horizontais, da meta-análise, constataram-se associações significativas entre presbiacusia e os 10 domínios cognitivos investigados, como a cognição global, memória episódica, funções executivas, memória semântica, velocidade de processamento e capacidade visual espacial, e com comprometimento cognitivo, e demência, sendo a doença de Alzheimer a exceção (8).

Nos estudos de coorte prospetivos, houve uma associação significativa com função cognitiva em sete dos oito domínios, exceto a fluência, e com comprometimento cognitivo e demência,

mas também não para doença de Alzheimer, sendo que a associação com demência vascular apenas se aproximou da significância (8).

Para reduzir a heterogeneidade, nesta meta-análise foram apenas usados estudos que recorreram à audiometria de tons puros. Embora esta forma de avaliação se tenha mantido o Gold Standard para a disfunção auditiva periférica, constata-se que a presença do distúrbio de processamento auditivo central é comum no comprometimento cognitivo ligeiro e na doença de Alzheimer, sendo que a avaliação desse mesmo déficit central em pessoas com presbiacusia pode ser útil para identificar doentes idosos com risco aumentado de desenvolvimento de comprometimento cognitivo ligeiro e doença de Alzheimer (8).

As evidências epidemiológicas atuais não permitiram confirmar uma relação causal entre a perda de audição associada ao envelhecimento e a cognição, na terceira idade (8).

No entanto, vários fatores podem estar envolvidos em mecanismos causais que ligam presbiacusia e cognição. Por outro lado, os fatores podem constituir processos patológicos comuns, não causais, que vão afetar tanto a presbiacusia, como os distúrbios cognitivos da vida tardia (8).

Ambas as disfunções auditivas, periférica e central, podem estar envolvidas no continuum de disfunção cognitiva, desde os pródromos da doença de Alzheimer à fase mais avançada da doença (8).

O déficit auditivo periférico pode causar ou aumentar o risco de comprometimento cognitivo e demência, através de uma alteração da estrutura do cérebro. Apesar de patologia relacionada com doença de Alzheimer não ter sido encontrada nas vias auditivas periféricas, este tipo de déficit auditivo foi relacionado com volumes corticais reduzidos no córtex auditivo primário, taxas aceleradas de declínio no volume cerebral total e volume cerebral regional, no lobo temporal direito, nos córtices de associação secundária, e no tálamo auditivo, sendo tais alterações visualizadas com recurso a neuroimagem funcional, que mostra uma diminuição da ativação neuronal em resposta a estímulos auditivos (8).

Existe evidência que diz que déficit auditivo periférico pode conduzir a alterações no sistema auditivo central. No entanto, os défices audiológicos observados em doentes com doença de Alzheimer não foram diretamente associados com alterações plásticas mal-adaptativas induzidas por um déficit auditivo periférico. Isto está de acordo com os dados anatómicos

mostrando uma maior presença de patologia relacionada com doença de Alzheimer em estruturas auditivas centrais mais altas (8).

A perda de audição associada ao envelhecimento também pode desmascarar ou apressar o declínio cognitivo, ao conduzir a um esgotamento da reserva cognitiva. Esta representa a capacidade de adaptação dos processos cognitivos, o que explica a diferente suscetibilidade das capacidades cognitivas ou das funções do dia-a-dia ao envelhecimento cerebral, patologia ou agressão. Pode, portanto, atuar como um modulador da interação entre a neuropatologia e os resultados cognitivos (8).

Nos doentes idosos com défice auditivo periférico, a quantidade de recursos cognitivos dedicados ao processamento perceptual auditivo está aumentada. Esta realocação pode funcionar em detrimento de outras funções cognitivas, como a memória de trabalho, um dos primeiros domínios a ser afetado em indivíduos com presbiacusia. Esta consiste na “hipótese de degradação da informação”, em que o declínio cognitivo relacionado com a idade se manifesta como uma consequência da compensação do estímulo auditivo degradado, quer devido ao envelhecimento patológico ou normal. O processamento cognitivo elevado fica prejudicado porque os recursos mentais foram realocados para a perceção (8).

Uma terceira hipótese, “privação sensorial”, propõe que a perda de audição associada ao envelhecimento, ao reduzir a entrada de estímulos cognitivos no cérebro pode causar declínio cognitivo mais permanente, provavelmente através de alterações neuroplásticas que vão preferir a cognição global, em favor de processos que aumentem a perceção do discurso. Isto pode conduzir a alterações como desaferenciação e atrofia no sistema auditivo e reorganização subsequente do mesmo, devido ao carácter crónico da privação sensorial (8).

Esta perda auditiva também pode resultar em alterações corticais, afetando as funções cognitivas localizadas nas regiões do cérebro em questão (8).

Uma tentativa de compensação da perda sensorial pode também incluir alterações neurovasculares e neurofisiológicas, incluindo desregulação do fluxo sanguíneo cerebral e rotura da unidade neurovascular e da barreira hematoencefálica, semelhantes às que se verificam nos casos de demência, conduzindo a declínio cognitivo (8).

Num estudo com follow-up de 6 meses, em ratos jovens, constatou-se que a perda auditiva moderada causou reduções na cognição, nomeadamente na memória espacial de trabalho e reconhecimento (8).

Isolamento social, solidão e depressão podem resultar dos problemas de comunicação causados pela presbiacusia, já que estes podem limitar severamente a integração social dos doentes com perda de audição associada ao envelhecimento ou com compromisso cognitivo (8).

Uma meta-análise sugeriu que a perda de audição associada ao envelhecimento estava entre as doenças crónicas mais comuns relacionadas com a depressão na idade avançada. Também se constatou uma associação significativa entre presbiacusia auto-relatada, presbiacusia detetada através de audiometria de tons puros e depressão, particularmente em mulheres (8).

No entanto, não houve demonstração direta de que a depressão pode mediar ou moderar a ligação presbiacusia-cognição (8).

Um estudo horizontal do *English Longitudinal Study of Aging* mostrou que o isolamento social pode ser um fator mediador na ligação entre presbiacusia e cognição, nomeadamente naqueles que têm perda auditiva não tratada, sendo que a disfunção social em si também parece estar associada, de forma independente, a problemas na cognição, em idades mais avançadas (8).

Também existe outro possível mecanismo causal, em que a perda de audição associada ao envelhecimento não causou prejuízo cognitivo, mas, antes, o declínio cognitivo relacionado com a idade vai afetar vários domínios cognitivos apoiando a “hipótese da causa comum”. O envelhecimento cognitivo, e a degeneração neuronal generalizada, com reduções no volume e comprimento dendríticos em múltiplas regiões corticais, nomeadamente a região pré-frontal, comprometem a capacidade de ignorar a informação irrelevante durante o processamento cognitivo. Dá-se, então, principalmente, uma lentificação geral do processamento e desempenho de tarefas motoras, que pode afetar o desempenho em vários domínios cognitivos e sensoriais (8).

### 3.3 *Inflammaging*

*Inflammaging* é um termo utilizado pela primeira vez por Claudio Franceschi, em 2000, para descrever o estado pró-inflamatório que os organismos mais velhos tendem a desenvolver, caracterizado por níveis elevados de marcadores pró-inflamatórios nas células e tecidos (6).

O envelhecimento está associado a desregulação imune, como é possível constatar pela presença de níveis elevados de mediadores pró-inflamatórios no sangue, na ausência de fatores desencadeantes óbvios, e, em paralelo, pela reduzida capacidade de desenvolver uma resposta inflamatória eficaz para os estímulos imunogénicos adequados (6).

Apesar de ter um papel fisiológico importante como mecanismo de defesa, a inflamação, quando mantida e prolongada, torna-se prejudicial à saúde. A teoria da pleiotropia antagonista do envelhecimento pode ajudar a compreender isto. A inflamação foi alvo de seleção natural pela evolução, devido aos seus efeitos benéficos na infância e na idade reprodutiva, mas a mesma pode tornar-se prejudicial na velhice, quando já não se encontra sob o efeito da seleção natural (6).

Este estado pró-inflamatório é caracterizado por níveis elevados de marcadores pró-inflamatórios em circulação. Níveis elevados destes são detetados na maioria dos indivíduos idosos, mesmo na ausência de fatores de risco ou doenças clinicamente ativas (6).

É uma hipótese que pode ajudar a entender por que é que o envelhecimento aumenta progressivamente a suscetibilidade à morbilidade crónica, incapacidade e fragilidade, assunto que se tem vindo a tornar cada vez mais prioritário, dado o aumento da esperança média de vida e consequente aumento da percentagem de indivíduos idosos na população em geral (6).

Evidências sólidas indicam que *inflammaging* é um fator de risco para doença cardiovascular e para muitas doenças crónicas associadas ao envelhecimento, como doença renal crónica, cancro, demência e depressão, e outros eventos adversos relacionados com a saúde, como multimorbilidade, incapacidade, sarcopenia, fragilidade e morte prematura (6).

É considerada, então, por muitos investigadores, como possível marcador de um processo de envelhecimento acelerado e um dos pilares da biologia do envelhecimento (6).

Se *inflammaging* contribui de forma causal para o aparecimento das multimorbidades mencionadas, ou se é apenas um marcador, sem relação causal, de outro mecanismo subjacente, é incerto (6).

As causas de *inflammaging* são, também, ainda pouco compreendidas. Importa procurar conhecer quais os fatores de risco e possíveis causas subjacentes a este estado. Algumas causas sugeridas são suscetibilidade genética, obesidade visceral, microbiota e permeabilidade intestinal, senescência celular, defeitos na reciclagem e eliminação de material celular degradado, defeitos intrínsecos das células do sistema imune e infeções crónicas (Fig. 2).

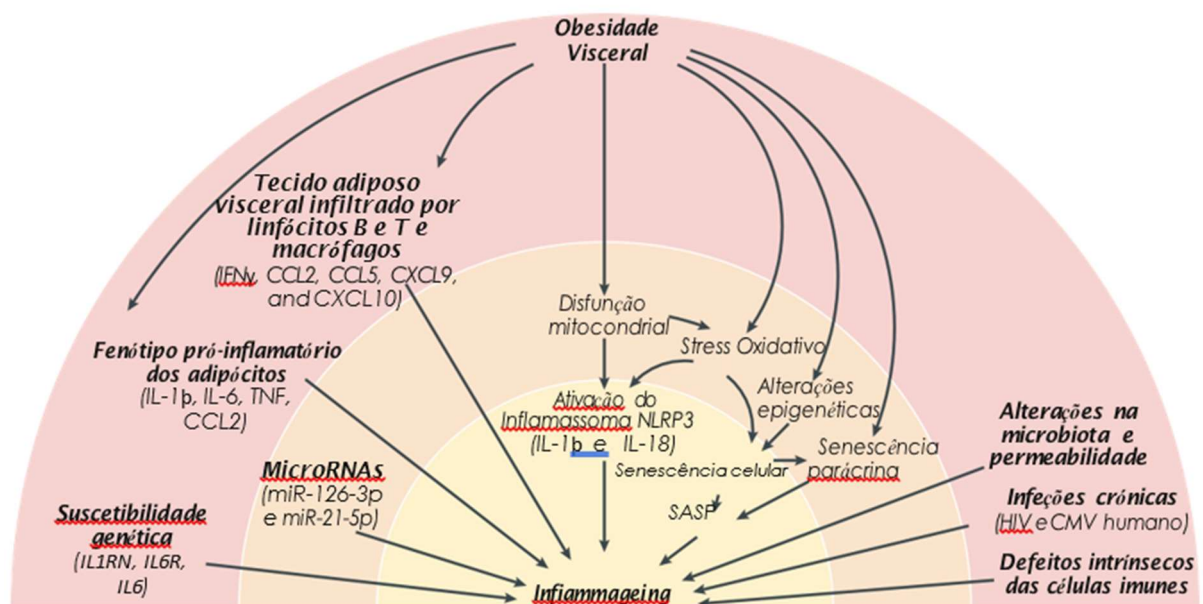


Figura 2: Possíveis causas de *Inflammaging* (6)

### 3.3.1 Suscetibilidade genética

Estudos em grandes populações identificaram muitas variantes genéticas capazes de afetar os níveis de mediadores inflamatórios no sangue (6).

Variantes comuns do gene do antagonista do recetor da interleucina (ILRN) revelaram que o alelo minor rs4251961 está associado a níveis mais baixos do antagonista do recetor da interleucina-1 (IL-1RN) no sangue. O polimorfismo de um só nucleótido (SNP) rs579543 está independentemente associado com os níveis de IL-1RN. O haplótipo IL1RN 1018 está relacionado com concentrações mais elevadas de IL-1β e INF-γ. Estes fatores afetam a



fisiopatologia das infeções humanas, bem como o risco de desenvolvimento de insulinoresistência e de osteoartrite do joelho (6).

Um SNP na região promotora de IL6, na posição – 174G > C, aumenta a produção de IL-6 na presença de um estímulo inflamatório. Indivíduos com esta mutação têm risco aumentado de desenvolver várias doenças major, como doença de Alzheimer, doença cardiovascular, Diabetes Mellitus não-insulinodependente, fragilidade óssea, artrite crónica juvenil (6).

Um estudo comparou mais de 2000 chineses centenários com controlos de meia idade e constatou que o SNP rs2069837 no gene IL6 está significativamente associado com longevidade extrema, confirmando o papel da IL-6 no condicionamento da morbidade e mortalidade, especialmente nos mais velhos (6).

Múltiplos SNPs no gene PCR estão associados com níveis mais elevados de PCR e risco aumentado de enfarte agudo do miocárdio e de morte de causa cardiovascular (6).

Um estudo sobre expressão genética utilizando amostras de RNA presentes no sangue de uma grande coorte populacional na Europa e nos EUA revelou que a resposta imune e a inflamação são as vias mais *upregulated* no envelhecimento (6).

Dados crescentes alertam para o possível papel dos microRNAs (miRNAs) como mediadores das alterações celulares que contribuem para *inflammaging*. Estudos mostraram diferenças, relacionadas com a idade, na abundância de certos miRNAs nas células em circulação, plasma e sangue de indivíduos mais velhos, quando comparados com indivíduos mais jovens: miR-25-3p, miR-92a-3p, miR-93-5p, miR-101-3p, miR-106b-5p, miR-142-5p, miR-151a-3p, miR-181a-5p costumam ser menos abundantes, enquanto que miR-21-5p e miR-126-3p são extremamente abundantes, em indivíduos mais velhos (6).

O miR-126-3p inibe inflamação do endotélio, sendo que níveis baixos de miR-126-3p foram encontrados em doentes com doença cardiovascular e diabetes (6).

Por sua vez, o miR-21-5p está negativamente relacionado com os níveis de PCR e fibrinogénio, encontrando-se em níveis mais elevados em doentes com doença cardiovascular, do que em controlos saudáveis com a mesma idade (6).

A contribuição dos miRNAs para *inflammaging* ainda é uma área de investigação com muito potencial (6).

### **3.3.2 Obesidade visceral**

A obesidade, nomeadamente a centrípeta, está fortemente associada a um estado pró-inflamatório (6).

Os adipócitos nas gorduras abdominal, intramuscular, hepática e pericárdica produzem substâncias pró-inflamatórias e quimiotáticas, como IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF, e ligante 2 de quimiocina com motivo C-C (CCL2), e hormonas que regulam a inflamação, como a adiponectina e a leptina. A gordura visceral dos indivíduos obesos é infiltrada, então, por linfócitos T, monócitos e macrófagos. Os linfócitos T secretam INF- $\gamma$ , que estimula a produção de várias quimiocinas pelos adipócitos, CCL2, CCL5, ligante 9 de quimiocina com motivo C-X-C (CXCL9) e CXCL10, que amplificam a migração de linfócitos T. Os linfócitos B e macrófagos no tecido adiposo visceral também se encontram aumentados (6).

Estudos em modelos animais sugerem que um subgrupo específico de linfócitos B, que expressam o membro 9 da superfamília de ligantes de fatores de necrose tumoral, e que produzem TNF, INF- $\gamma$  e granzima B, se encontra aumentado na cavidade peritoneal, com o envelhecimento. As citocinas libertadas pelos linfócitos B contribuem para a mudança de fenótipo que se dá nos adipócitos da gordura visceral, fazendo com que estes libertem adipocinas, outros marcadores pró-inflamatórios e fragmentos celulares. Os macrófagos, também produzem mais compostos inflamatórios, que aparecerão em circulação (6).

A perda de peso através de uma redução na ingestão calórica e, possivelmente, cirurgia bariátrica está associada a uma redução nos marcadores pró-inflamatórios primários (devido à expressão dos genes relacionados com a inflamação, que normaliza no tecido adiposo branco, bem como a uma redução da via do inflamassoma NLRP3) (6).

A restrição calórica está também associada a uma redução substancial dos marcadores pró-inflamatórios no sangue (6).

### **3.3.3 Microbiota e permeabilidade intestinal**

Uma outra hipótese que explica a inflamação é a que salienta alterações que ocorrem na microbiota intestinal com o envelhecimento, bem como alterações na permeabilidade intestinal, também atribuídas ao envelhecimento (6).

O envelhecimento está associado a uma redução dos microrganismos comensais benéficos, como *Coprococcus*, *Faecalibacterium*, *Lactobacillus* e do ratio Firmicutes:Bacteroidetes. O desaparecimento destes microrganismos é de grande relevância, uma vez que estes são os principais responsáveis por impedir a expansão de comunidades microbiológicas patogênicas e, ainda, por assegurar a manutenção da integridade da barreira intestinal, através da fermentação de amidos e fibras da dieta e da produção de muco e metabolitos lipídicos, como ácidos gordos de cadeia curta (6).

À medida que as bactérias intestinais benéficas vão desaparecendo, outras bactérias aumentam em abundância relativa, como bactérias simbióticas, que se podem tornar patogênicas em contexto de inflamação, muitas vezes chamadas patobiontes. Estão em número aumentado no intestino dos adultos mais velhos, principalmente os anaeróbios facultativos, *Fusobacterium* e *Staphylococcus*, o que contribui para níveis aumentados de citocinas inflamatórias no plasma (6).

Pensa-se que a disbiose intestinal aumenta a permeabilidade da barreira mucosa, permitindo a entrada de bactérias e dos seus produtos (PAMPs, DAMPs, MAMPs – respectivamente padrões moleculares associados a patógenos, padrões moleculares associados a dano, padrões moleculares associados a microrganismos) na circulação (6).

Todos estes fatores, pensa-se, contribuem para um estado pró-inflamatório crónico. Existem estudos animais a suportar isto, mas não em humanos, na ausência de doença inflamatória (6).

A disbiose intestinal parece ser mais severa quando determinadas doenças, cuja prevalência aumenta com a idade, se manifestam, como obesidade e diabetes tipo 2. Alterações na composição da microbiota intestinal também foram associadas a um maior risco de fragilidade, o que poderá estar relacionado com o estado inflamatório que as mesmas induzem (6).

Centenários, exemplos extremos do que pode ser considerado um envelhecimento saudável, têm uma microbiota maioritariamente constituída por microrganismos como *Akkermansia*, *Bifidobacterium* e *Christensenellaceae*, os quais promovem uma boa função imune, têm atividade anti-inflamatória, diminuem os efeitos da obesidade e contribuem para uma homeostase metabólica (6).

Tendo em conta que a composição da microbiota intestinal influencia o envelhecimento, uma das estratégias mais poderosas para aumentar a longevidade, em modelos animais, a restrição calórica, constata alterações na composição da microbiota, diminui a inflamação e melhora a integridade da barreira intestinal (6).

### **3.3.4 Senescência celular**

Um dos principais mecanismos biológicos identificados como pilares do envelhecimento biológico, que pode fornecer possíveis explicações para o fenómeno do *inflammaging*, é a acumulação de células senescentes nos vários tecidos (6).

A senescência celular é vista como um mecanismo pré-definido de supressão do cancro, apresentando as seguintes características: paragem do ciclo celular, perda da capacidade de proliferação, aumento global do tamanho das células, alteração da forma nuclear, presença de focos de cromatina com resposta persistente ao dano, sinalização do factor kB nuclear (NF-kB) aumentada, resistência à apoptose (6).

A senescência celular pode ser desencadeada por vários estímulos, como encurtamento crítico dos telómeros, dano persistente do DNA, ativação ou inativação oncogénica, alterações epigenéticas, disfunção mitocondrial, exposição a DAMPs libertados por células sob stress, sendo que as manifestações fenotípicas induzidas por cada desencadeante são heterogéneas (6).

As teorias sugerem que a ativação da senescência não é um processo agudo, evoluindo antes em estádios, desde um estado temporário e reversível até um estágio crónico e irreversível (6).

SNPs localizados perto de reguladores de senescência e inflamação estão particularmente associados a doenças do envelhecimento, como cancro, doença cardiovascular, diabetes tipo 2. Foi encontrada uma associação forte numa variante do gene CDKN2A, que codifica a proteína p16INK4A, que se encontra muito expressada em muitas formas de senescência (6).

A variante rs2811712, perto do gene CDKN2A foi associada a má performance física em 2 coortes diferentes (6).

A senescência parece estar associada a envelhecimento, inflamação, doença cardiovascular e má função física, sendo um forte candidato a mecanismo causal de *inflammaging* (6).

As células senescentes adquirem um fenótipo secretor associado à senescência (SASP), que engloba a secreção de um vasto leque de moléculas solúveis, que variam de acordo com o tipo de célula e com os fatores desencadeantes, mas que normalmente inclui interleucinas (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6), quimiocinas (IL-8 e proteína alfa regulada pelo crescimento – GRO $\alpha$ ), fatores de crescimento (fator de crescimento 2 fibroblástico e fator de crescimento dos hepatócitos), metaloproteinases (colagenase intersticial – MMP1, estromelisina 1 – MMP3, colagenase 3 – MMP13) e outras proteínas insolúveis e componentes da matriz extracelular (6).

Estas moléculas segregadas normalmente funcionam de forma parácrina, mas alguns destes mediadores solúveis podem ser também libertados na corrente sanguínea, muito provavelmente contribuindo para *inflammaging* (6).

Estudos mostraram que as células senescentes se acumulam exponencialmente com o envelhecimento, em diferentes órgãos e tecidos (6).

Nos humanos, foi demonstrada a acumulação de marcadores de senescência na pele, linfócitos T, lesões ateroscleróticas, células  $\beta$  produtoras de insulina, rim, endotélio, gordura visceral, cartilagem do joelho, músculo cardíaco, fígado e muitos outros tecidos. Alguns tecidos, provavelmente, terão mais tendência a desenvolver senescência celular do que outros, mas a investigação nesta área é escassa (6).

Nos ratos, a eliminação de células p16INK4 positivas aumenta a esperança de vida e atrasa o aparecimento de fenótipos ligados ao envelhecimento e de deterioração funcional de órgãos e tecidos (6).

### **3.3.5 Defeitos na reciclagem e eliminação de material celular degradado**

No meio intracelular, macromoléculas e organelos danificados são reciclados pelo sistema proteassoma ou por autofagia. Os detritos extracelulares são reconhecidos pelos recetores do sistema imune, envolvidos por vesículas fagocíticas e degradados (6).

Num contexto de patologia, células sob stress e necróticas libertam moléculas chamadas DAMPs, que incluem espécies reativas de oxigénio (ROS) de mitocôndrias danificadas e não recicladas, nucleótidos extracelulares como ATP, cardioplipina oxidada, fragmentos livres de DNA nuclear e mitocondrial livre ou histonas, proteína B1 do grupo de alta mobilidade, LDL

oxidada,  $\beta$ -amiloide, polipeptídeo amiloide das ilhotas pancreáticas e partículas como urato monossódico e cristais de colesterol. Quando estas não são removidas de imediato, tendem a acumular-se podendo contribuir para o processo de *inflammaging* (6).

Propõe-se como possível causa de *inflammaging* um estado de desequilíbrio entre a produção e eliminação de debris celular, proteínas *misfolded*, moléculas *self* mal alocadas, que tem tendência a se desenvolver com o envelhecimento (6).

Como exemplos que suportam esta hipótese, temos o que acontece quando há acumulação de DAMPs. O inflamassoma NLRP3 percebe esta alteração e dá-se a sua oligomerização, o que resulta na secreção, caspase-1 dependente, das citocinas inflamatórias IL-1 $\beta$  e IL-18. No Homem, os níveis de IL-18 tendem a aumentar com o envelhecimento e, ainda, estudos em ratos, com evidências sólidas, mostraram que o bloqueio do inflamassoma NLRP3 é responsável por um aumento da longevidade, atenuando muitas das alterações provocadas por doenças degenerativas ligadas ao envelhecimento e *inflammaging*, como insulinoresistência, involução do timo, senescência dos linfócitos T, desmineralização óssea e declínio físico e cognitivo. Convém referir que as ROS, produzidas por mitocôndrias disfuncionais, também podem desencadear uma resposta inflamatória ao ativarem a via de sinalização do NF-kB (6).

### **3.3.6 Defeitos intrínsecos das células do sistema imune e infeções crónicas**

Estudos efetuados em células imunes isoladas, em particular os linfócitos T, sugerem que defeitos intrínsecos das células imunes também contribuem para o *inflammaging*. Estudos de expressão génica, por exemplo, mostram que os linfócitos T CD4<sup>+</sup> de indivíduos mais velhos têm maior ativação intrínseca da via NF-kB do que os linfócitos T CD4<sup>+</sup> de indivíduos mais jovens. Após se submeterem estas células a anticorpos anti-CD3 (anticorpos que se ligam ao CD3 na superfícies dos linfócitos T, utilizados como fármacos imunossupressores), notou-se que a produção de citocinas pró-inflamatórias *in vitro* foi mais baixa nas células de indivíduos mais velhos, do que nas dos mais jovens (6).

Infeções crónicas clinicamente evidentes e também subclínicas são capazes de estimular de forma crónica a função imune e alterar os níveis de marcadores inflamatórios, de forma muito semelhante ao *inflammaging*. Assumem particular importância, no ser humano, as infeções por HIV e CMV (6).

Infeção pelo CMV humano (herpesvirus) encontra-se presente num estado latente em mais de metade da população humana adulta, ocorrendo episódios intermitentes de reativação do mesmo ao longo da vida. Até 50% dos linfócitos T de memória são específicos para o CMV nos indivíduos mais velhos, o que nos faz indagar se a infeção crónica por CMV terá um papel na aceleração do processo de imunossenescência e, conseqüentemente, no *inflammaging* (6).

Hoje em dia, com a terapêutica antirretroviral altamente ativa (HAART), doentes com infeção por HIV têm uma esperança média de vida apenas ligeiramente menor que a da população em geral. No entanto, esta terapêutica não protege da constante ativação do sistema imune, inflamação crónica ou da tendência para desenvolver doença cardiovascular ou fragilidade. A inflamação crónica no HIV decorre da diminuição dos níveis de linfócitos T CD41+, que leva a um aumento da permeabilidade do epitélio intestinal e entrada de substâncias de origem microbiológica na circulação, por sua vez, causando inflamação. Os doentes com HIV, devido à terapêutica antirretroviral, desenvolvem lipodistrofia e obesidade visceral, que também serão responsáveis por contribuir para o estado inflamatório e causar insulinoresistência (6).

Outras infeções crónicas, como uma infeção oral, infeções crónicas assintomáticas do trato génito-urinário e biliar, infeções intestinais subclínicas, também causam a libertação de PAMPs na circulação sanguínea, levando a um estado inflamatório persistente (6).

#### 4. Discussão e conclusão

A partir de 8 estudos procurou-se estimar a prevalência da fragilidade cognitiva e foi encontrada uma heterogeneidade de 1% a 22%, que pode ser explicada por fatores como os diferentes modelos de fragilidade cognitiva, a forma como os dois componentes da fragilidade cognitiva, fragilidade física e comprometimento cognitivo, foram operacionalizados, idade e sexo das amostras, e o contexto dos estudos. O último fator parece ser o principal determinante desta variabilidade, dada a maior prevalência de fragilidade cognitiva em amostras em contextos clínicos, 10,7% a 22%, do que em amostras em contextos populacionais, 1% a 4,4% (1).

A componente física da fragilidade cognitiva tem sido, na maioria dos estudos realizados até à data, diagnosticada com o modelo de Fried, operacionalizado com os critérios da CHS. A componente cognitiva mostrou maior heterogeneidade, na forma de avaliação do funcionamento cognitivo e quanto à definição de compromisso cognitivo (1).

Recomendações da IANA-IAGG mencionaram que todos os indivíduos frágeis fossem submetidos a uma avaliação cognitiva abrangente, englobando memória e outras funções cognitivas, nomeadamente funções executivas, mediante testes como o MoCA, MMSE, ADAS-Cog e testes de velocidade de processamento, para identificar fragilidade cognitiva, excluindo ao mesmo tempo diagnósticos de doença de Alzheimer. Não ficou, ainda, claro qual o conjunto de medidas para melhor deteção de fragilidade cognitiva, na prática clínica (1).

Dois artigos de revisão propuseram-se a esse objetivo, averiguando as evidências recolhidas até à data. De salientar o segundo artigo, que incluiu apenas estudos que usaram o conceito de fragilidade cognitiva do IANA-IAGG, e que confirmou a existência de uma ligação entre fragilidade física e cognição, e validou a possível existência de relações independentes entre componentes da fragilidade física e declínio cognitivo (1).

No entanto, a heterogeneidade nas medições, bem como na definição operacional de fragilidade cognitiva, entre outras, sublinharam a importância de investigação adicional de forma a estabelecer uma definição operacional universalmente aceite, e a desenvolver medidas psicométricas apropriadas para este novo conceito clínico (1).

O consenso IANA-IAGG sugeriu como biomarcadores capazes de identificar ambos os riscos de declínio físico e de declínio cognitivo, os marcadores inflamatórios PCR e IL-6. No entanto, os mesmos podem não ser úteis para perceber o tipo de declínio para o qual um indivíduo



terá maior propensão. Como biomarcadores capazes de prever o risco específico para um só tipo de declínio, temos marcadores da acumulação de beta-amiloide (A $\beta$ ) e de neurodegeneração ou lesão neuronal, nos quais se basearam os critérios de investigação para os estados pré-clínicos de doença de Alzheimer e compromisso cognitivo ligeiro, devido a doença de Alzheimer, do NIA-AA. O genótipo  $\epsilon$ 4 da APOE, é um biomarcador intimamente relacionado com o risco de desenvolvimento de demência e de doença de Alzheimer (1).

Indivíduos com fragilidade cognitiva reversível, em que não sejam detetados biomarcadores de patologia da doença de Alzheimer, poderão apresentar normal envelhecimento cognitivo ou doença de Alzheimer indetetável, em estado pré-clínico. Indivíduos com fragilidade cognitiva reversível e com amiloidose cerebral, poderão ter doença de Alzheimer em estado pré-clínico, ou estado inicial de demência de corpos de Lewy, ou demência vascular. Indivíduos com fragilidade cognitiva reversível e com sinais de neurodegeneração ou lesão neuronal e amiloidose podem ser indivíduos com doença de Alzheimer pré-clínica, enquanto que aqueles sem amiloidose podem ser indivíduos com normal envelhecimento cognitivo ou com demências não-Alzheimer (1).

Constata-se, então, que danos cognitivos reversíveis, bem como danos funcionais, poderão ser bons alvos numa estratégia de prevenção secundária de compromisso cognitivo e funcional em doentes com doença de Alzheimer, revelando a necessidade de se efetuar ensaios clínicos futuros com indivíduos com fragilidade cognitiva “reversível” e positivos para os biomarcadores mencionados (1).

A relação entre a fragilidade física e fragilidade cognitiva é, muito provavelmente, bidirecional. A ideia de que problemas de cognição podem levar a fragilidade física é intuitiva, principalmente se tivermos em consideração doentes com demência, em que a incapacidade física progride em paralelo com o comprometimento cognitivo (4).

No entanto, fragilidade física gerando problemas cognitivos já não é tão intuitivo. (4) A etiologia subjacente ao conceito de fragilidade cognitiva parece ser multifatorial. Sugerimos como alguns dos possíveis mecanismos responsáveis, *inflammaging*, fatores nutricionais, fatores hormonais, fatores metabólicos, patologia e fatores de risco cardiovasculares, sarcopenia, fatores psicossociais, patologia de doença de Alzheimer, método *dual-task* ou dupla tarefa (1).

*Inflammaging* consiste no estado pró-inflamatório que se pode manifestar nos organismos mais velhos, com níveis elevados de marcadores pró-inflamatórios nas células e tecidos,

detetados na maioria dos indivíduos idosos, mesmo na ausência de fatores de risco ou doenças clinicamente ativas. É por muitos investigadores considerada como possível marcador de um processo de envelhecimento acelerado e um dos pilares da biologia do envelhecimento. Ainda é incerto se *inflammaging* contribui de forma causal para o aparecimento de multimorbilidades, ou se consiste apenas num marcador de outro mecanismo subjacente. As causas de *inflammaging* são ainda pouco compreendidas (6).

Possíveis causas subjacentes a este estado são suscetibilidade genética, obesidade visceral, microbiota e permeabilidade intestinal, senescência celular, defeitos na reciclagem e eliminação de material celular degradado, defeitos intrínsecos das células do sistema imune e infeções crónicas.

Foram identificadas muitas variantes genéticas com influência sobre os níveis de mediadores inflamatórios no sangue, nomeadamente nos genes ILRN, IL6 e PCR. O papel dos miRNAs como mediadores das alterações celulares que contribuem para *inflammaging* também tem vindo a ser investigado. A variabilidade genética afeta, assim, os níveis plasmáticos de vários marcadores inflamatórios e, através deste mecanismo, aumenta o risco de muitas doenças sem relação aparente. Pensa-se que o efeito cumulativo destes polimorfismos genéticos pode ser um fator de risco para multimorbilidade e fragilidade, embora esta hipótese nunca tenha sido testada (6).

A obesidade visceral tem uma forte associação com um estado pró-inflamatório. Perda de peso e exercício, combinados, levam a uma melhoria do estado funcional, bem como a uma redução dos traços de fragilidade nos indivíduos mais velhos e obesos, a uma melhoria do perfil de risco cardiovascular e a uma redução o risco de doença cardiovascular. No entanto, ainda não é claro se estes efeitos benéficos se devem concretamente a uma redução da inflamação ou não (6).

A inflamação também pode ser explicada por alterações na microbiota e na permeabilidade intestinal, relacionadas com o envelhecimento. O desaparecimento das bactérias intestinais benéficas faz com que outras bactérias, patogénicas num estado pró-inflamatório, aumentem em abundância relativa, levando a níveis aumentados de citocinas inflamatórias no plasma. O estado de disbiose intestinal aumenta a permeabilidade da barreira mucosa, permitindo a entrada de bactérias e dos seus produtos. Tudo isto contribui para um estado pró-inflamatório crónico (6).

Teoricamente, a administração de probióticos, pré-bióticos, ou uma combinação destes, pode promover uma flora intestinal saudável, reduzindo inflamação sistêmica e a progressão da obesidade centrípeta. A restrição calórica poderá melhorar a integridade da barreira intestinal e diminuir a inflamação, ao alterar a composição da microbiota. No entanto, mais investigação nesta área é necessária para sedimentar o que foi constatado em estudos iniciais e também para perceber se a redução da inflamação por alterações na microbiota tem efeitos benéficos na saúde (6).

A acumulação de células senescentes nos vários tecidos pode ser uma das explicações para *inflammaging*. Até que ponto é que a acumulação de células senescentes em humanos está relacionada com *inflammaging* e dano orgânico, e se é possível o desenvolvimento de uma “assinatura” proteica no plasma associada ao fardo de acumulação de senescência celular, são áreas ainda a investigar (6).

Propõe-se, como outra possível causa de *inflammaging* um estado de desequilíbrio entre a produção e eliminação de macromoléculas e organelos danificados e debris celular, que tem tendência a se desenvolver com o envelhecimento (6).

Estudos em células imunes sugerem que defeitos intrínsecos das células imunes, nomeadamente os linfócitos T, contribuem para *inflammaging*. Foi constatado que os linfócitos T CD4+ de indivíduos mais velhos têm maior ativação intrínseca da via NF-κB do que os linfócitos T CD4+ de indivíduos mais jovens. Um tratamento destas células com anticorpos anti-CD3 foi de encontro à hipótese mencionada. No entanto, a reduzida dimensão das populações em que isto foi estudado torna incerta a relevância deste fenómeno para o *inflammaging* (6).

Infeções crónicas são capazes de estimular de forma crónica a função imune e alterar os níveis de marcadores inflamatórios, assemelhando-se ao estado de *inflammaging*. Salientam-se as infeções pelo CMV humano e pelo HIV. Outras infeções crónicas também causam a libertação de PAMPs na circulação sanguínea, levando a um estado inflamatório persistente. A resolução das infeções pode reduzir o *inflammaging* e ter efeitos benéficos a longo prazo (6).

Como vimos, as possíveis causas de *inflammaging* são muitas e bastante diversas. Os mecanismos, provavelmente, estão interconectados e têm efeito aditivo e atuação em diferentes combinações e relevância, dependendo do indivíduo em questão. É necessária uma abordagem personalizada, bem como o diagnóstico das causas subjacentes de

inflamação, para poder reduzir a inflamação de forma eficaz e sem prejuízo das funções de vigilância e defesa do sistema imune (6).

Ainda é incerta a associação entre fragilidade cognitiva e problemas cardiovasculares (1). A fragilidade foi associada a taxas mais elevadas de doença cardiovascular e os fatores de risco cardiovasculares contribuem para o surgimento de distúrbios cognitivos vasculares e, conseqüentemente, desenvolvimento de declínio cognitivo e demência. A fragilidade física pode ter como contribuintes, fatores cardiovasculares e inflamação, ao afetarem a função muscular, mediante a ocorrência de sarcopenia e fraqueza muscular. Os scores de risco cardiovascular também podem prever a fragilidade, confirmando o que foi dito anteriormente, além de avaliarem o risco de doença cardiovascular e declínio cognitivo. Também é sugerido que a doença cardiovascular subclínica está relacionada com o desenvolvimento de fragilidade (5,4).

Pensa-se que a fragilidade física pode estar relacionada com um estado de pródrômo da demência vascular, tendo sido associada a biomarcadores vasculares subclínicos e a um maior grau de lesões de enfarte no cérebro (1). Os indivíduos frágeis têm um risco significativamente maior de desenvolver demência de causa vascular em relação a outros tipos de demência, sendo a função cognitiva mais afetada a executiva (5). Foi, ainda, sugerida uma associação entre fragilidade física e risco aumentado de doença de Alzheimer, podendo esta ser explicada pelo risco aumentado subjacente de AVC e doença cerebrovascular. As lesões que ligam declínio cognitivo e fragilidade de forma mais evidente são as de leucoaraiose, que têm forte associação com doença vascular (1).

Existe a hipótese de que, ao procurar melhorar os fatores de risco cardiovascular, haja uma redução na prevalência de compromisso cognitivo na idade avançada. Vários fatores genéticos e não genéticos conhecidos de risco de doença cardiovascular, como tabagismo, idade, sexo, hipertensão, diabetes, história familiar de doença cardiovascular, obesidade, hiperlipidemia, genótipos ApoE e enzima conversora da angiotensina 1 (ACE1), e níveis elevados de colesterol total e de lipoproteína (a) foram avaliados como fatores de risco para desenvolvimento de demência (1).

Deve-se considerar, futuramente, a identificação e intervenção precoce em fatores de risco vasculares, de forma a estimar um possível efeito positivo das mesmas no processo de reversão do declínio (1).

As condições metabólicas podem estar associadas a fragilidade física e compromisso cognitivo de forma independente. Por exemplo, a exposição das células a elevados níveis de insulina de forma crónica afeta a sua função e sobrevivência, nomeadamente dos neurónios. Também, a síndrome metabólica-cognitiva foi proposta como um modelo de compromisso cognitivo ligado à síndrome metabólica, em que a acumulação e ativação de macrófagos no tecido adiposo, pode desencadear neuro-inflamação crónica e sistémica. Níveis aumentados de citocinas no plasma foram associados a risco aumentado de demência. Pensa-se que esta síndrome também poderá estar na origem de fragilidade em idades mais avançadas (1).

A nutrição pode explicar a relação entre fragilidade e cognição (5). A anorexia do envelhecimento pode ter como consequência *protein-energy malnutrition* e perda de peso, levando a eventos adversos relacionados com a saúde, incapacidade e aumento da mortalidade. *Protein energy-malnutrition* também se encontra associada a pior performance cognitiva em indivíduos mais velhos. A perda de peso, por si só, já é um fator de risco para demência. A redução da ingestão de alimentos associada à anorexia do envelhecimento, contribui para o aparecimento da síndrome de fragilidade (1).

É sugerido que uma dieta rica em proteína poderá ser um alvo de intervenção para a prevenção da fragilidade (4). Wirth et al. descobriram que ser do sexo feminino e ter compromisso cognitivo são fatores de risco para a perda não intencional de massa gorda, devendo-se, muito provavelmente, a fatores comportamentais, como esquecerem-se de comer, distração à hora das refeições, apatia, ausência de capacidade de planeamento e manutenção de uma dieta saudável (5).

Componentes da dieta e suplementos já foram investigados pelo seu potencial protetor da cognição, devido a efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e vasodilatadores (1).

Uma dieta mediterrânica está também associada a um declínio cognitivo mais lento, reduzida probabilidade de doença de Alzheimer e de progressão de MCI para doença de Alzheimer e redução da mortalidade em doentes com Alzheimer. Isto apoia a relação entre padrões de dieta, fragilidade e cognição (1).

O aparecimento de fragilidade e declínio cognitivo pode estar relacionado com níveis reduzidos de hormonas como testosterona e outros androgénios (1). É sugerido que a testosterona tem efeitos protetores da cognição, ao ser promotora da plasticidade das sinapses no hipocampo, e ao regular a acumulação de A $\beta$ . A redução, associada ao

envelhecimento, de testosterona estará relacionada com o aparecimento de fragilidade, devido ao seu efeito redutor da massa muscular (5).

Nesta explicação para a ligação entre fragilidade e cognição, a sarcopenia pode voltar a estar envolvida, já que se encontra associada a baixos níveis de testosterona nos homens (1).

A redução nos esteróides sexuais, na hormona do crescimento e níveis de vitamina D, decorrentes do envelhecimento, pode estar associada a um aumento dos níveis basais de proteínas inflamatórias (1).

Estudos sugerem que o processo catabólico que ocorre com o envelhecimento, caracterizado por uma desregulação hormonal múltipla de hormonas como a da tiróide e cortisol e um declínio nas hormonas anabólicas, DHEAS, testosterona e IGF-1, é um importante preditor de fragilidade, do estado da função cognitiva e de mortalidade em idosos. Leng et al. constataram que os níveis séricos de IGF-1, que é produzida em resposta à GH, e DHEAS eram significativamente mais baixos nos indivíduos frágeis, em comparação com os não-frágeis, e que havia uma tendência para a IL-6 estar inversamente correlacionada com a IGF-1 no grupo frágil. Confirma-se, assim, o possível papel do sistema endócrino e desregulação imune na fragilidade (4).

A GH, como mencionado, também poderá afetar a cognição. A aprendizagem e a memória são induzidas pela GH e acredita-se que terapêutica com a mesma pode melhorar a função cognitiva, especialmente em distúrbios comportamentais do sistema nervoso central (4).

Níveis basais aumentados de cortisol, relacionados com o envelhecimento, podem estar associados à redução de volume do hipocampo, observada em doentes com síndrome de Cushing, depressão e doença de Alzheimer. Também foram relacionados com pior performance em 6 domínios cognitivos (em indivíduos entre os 50 e 70 anos de idade, o que sugere que a desregulação do eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal (HPA) pode ser um factor de risco para pior funcionamento cognitivo em pessoas mais velhas (1).

Kalyani et al. investigaram a relação entre a presença de fragilidade e os níveis séricos das hormonas do metabolismo energético. Constataram que as mulheres frágeis apresentavam uma maior probabilidade de ter níveis mais baixos de grelina em jejum e grelina dos 120 minutos, em comparação com mulheres não-frágeis (4).

A grelina também será importante na cognição uma vez que, indivíduos com doença de Alzheimer, apresentam níveis diminuídos dessa hormona. A grelina é importante na neuro-modulação, neuroprotecção, memória e aprendizagem, sendo exprimida em diferentes regiões do SNC (1).

Estudos clínicos, mostraram que participantes com hiperinsulinémia apresentavam pior função cognitiva do que aqueles na ausência desta (4). A insulinoresistência, relacionada com o envelhecimento, pode estar associada a um maior risco de fragilidade, bem como compromisso da função cognitiva (5). Os níveis elevados de glicémia também podem danificar os neurónios, comprometendo a cognição. Também foi verificada uma relação entre insulinoresistência e fragilidade. Num estudo a longo prazo de adultos residentes na comunidade, entre os 69 e os 74 anos, foi encontrada uma associação significativa entre insulinoresistência e níveis de PCR (4).

Níveis baixos de vitamina D em idades avançadas têm sido relacionados com eventos como um compromisso do desempenho físico, maior risco de quedas, fraturas, fragilidade e mortalidade. A vitamina D terá um papel significativo no desenvolvimento de sarcopenia, sendo que a suplementação com vitamina D poderá melhorar a capacidade funcional e reduzir o risco de quedas (4).

A relação entre os níveis de vitamina D e a função cognitiva, por sua vez, ainda não é certa (4).

A sarcopenia é um importante biomarcador de fragilidade física e também de preditor de declínio cognitivo precoce. Pensa-se que a sarcopenia está muito associada ao desenvolvimento de fragilidade e compromisso cognitivo, mediante stress oxidativo (5).

No entanto, achados do estudo EPIDOS mostraram que o mau desempenho cognitivo não estava associado a nenhuma das 6 definições de sarcopenia, mas estava associado, de forma independente, a reduzida força de prensão e baixa velocidade de caminhada, sugerindo outra explicação para esta associação, que não inclui fraqueza muscular devido a sarcopenia (5).

A sarcopenia é, também, capaz de piorar o prognóstico de muitas doenças, incluindo da doença de Alzheimer (1).

A personalidade pode influenciar o risco de desenvolvimento de fragilidade futura. Esta pode estar associada a diferenças individuais nos processos fisiológicos, que podem contribuir para desencadear fragilidade, em particular inflamação e desregulação do eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal (1).

A depressão é tanto um fator de risco, como uma consequência da fragilidade. Afeta a função cognitiva, podendo constituir um dos mecanismos que explicam a ligação existente entre fragilidade e cognição. No *Health and Retirement Survey*, indivíduos com depressão vascular apresentavam maior risco de desenvolver fragilidade. 55% dos indivíduos com depressão vascular manifestaram fragilidade após um follow-up de 4 anos. Isto sugere, como possível mecanismo subjacente para a associação entre fragilidade e cognição, a interação que ocorre entre depressão e carga vascular (5).

Lang et al, num artigo de revisão sobre a síndrome de fragilidade disseram que esta pode ser descrita como um ciclo, no qual as mudanças relacionadas com o envelhecimento, causam um aumento no esforço necessário para ser fisicamente ativo. Este aumento da percepção do esforço físico faz com que indivíduos mais velhos comecem a evitar o exercício levando a um ciclo que potencia sarcopenia e declínio na atividade física. A personalidade e a percepção do envelhecimento podem, assim, influenciar a atividade física, mental e social (5).

Deverá ser incluído neste modelo cíclico o declínio cognitivo, uma vez que a percepção de fraqueza faz com que os indivíduos mais velhos limitem sua atividade física, tornando-se objetivamente mais fracos e perdendo os benefícios que a atividade física teria na manutenção da função cognitiva (5).

Depressão encontra-se associada a isolamento social e solidão, contribuindo para fragilidade física, levando a declínio cognitivo e doença de Alzheimer, sendo que a limitada atividade física é ainda mais reduzida devido ao isolamento social (1).

O *Canadian Study of Healthy Ageing* mostrou que os indivíduos que tinham uma pontuação mais alta no índice de vulnerabilidade social apresentavam um aumento de 36% do risco de desenvolverem declínio cognitivo durante o follow-up de 5 anos. O índice de vulnerabilidade social foi mais significativamente associado com baixo desempenho na função executiva e fluência verbal, do que com outros domínios cognitivos. É uma área que merece ser investigada, dada a conhecida associação entre fragilidade e compromisso da função executiva, em específico. Contudo, o que foi constatado no *Canadian Study of Healthy Ageing* baseou-se apenas em dados de estudos horizontais, não estando claro se o baixo



desempenho nessas áreas era pré-existente ou se foi desenvolvido devido à vulnerabilidade social (5).

Os indicadores de fragilidade, como força de preensão, caminhada cronometrada, composição corporal e fadiga, podem ser diretamente afetados por neuropatologia também responsável por compromisso cognitivo (patologia de doença de Alzheimer – tranças neurofibrilares e placas – corpos de Lewy e enfartes cerebrais) (5).

Recorreu-se a autópsias dos participantes do Estudo Rush para comparar o nível de fragilidade, aproximadamente 6 meses antes da morte, com os níveis de neuropatologia existente. O *Religious Orders Study* descobriu que os emaranhados neurofibrilares de substância nigra, mas não os enfartes cerebrais, estavam associados a problemas na caminhada, independentemente da existência ou não de um diagnóstico de demência (5).

Panza et al. sugeriram que o *Religious Orders Study* e o *Rush Memory and Ageing Study* não avaliaram de forma direta as áreas cerebrais relacionadas com a motricidade, pelo que podem ter subestimado o efeito dos enfartes cerebrais na fragilidade, sendo que, no passado, dano nos córtices motores, na demência, foi associado a componentes da fragilidade (5).

Outros estudos apenas encontraram associações entre fragilidade e subtipos específicos de demência. Uma análise do *Three City Study* constatou que a fragilidade estaria relacionada com a incidência de demência vascular, mas não com doença de Alzheimer ou outros tipos de demências (5).

Há uma discrepância entre estes resultados e os mencionados anteriormente, que sugerem que a fragilidade está mais relacionada com demência de Alzheimer. O compromisso cognitivo pré-existente está associado à fragilidade e é um importante fator para mais declínio cognitivo e a incidência de demência, sendo que a inexistência ou um controlo inadequado para o estado cognitivo basal pode levar à observação de associações que não correspondem à verdade. Vários estudos mostram o efeito residual da fragilidade no declínio cognitivo e na demência incidente após o ajuste para a cognição a um nível basal (5).

Algumas pessoas com presença substancial de patologia de doença de Alzheimer manifestaram poucos sinais ou sintomas da mesma, e outras com reduzida presença de patologia de doença de Alzheimer foram diagnosticadas com a doença. Procurou-se averiguar se a fragilidade poderia moderar a relação entre patologia da doença de Alzheimer e manifestação da mesma (7).

As pessoas com demência de Alzheimer, mas com reduzida quantidade de patologia de doença de Alzheimer tiveram os índices de fragilidade mais elevados, o que sugere que a fragilidade estará envolvida na expressão de demência nestes indivíduos. A fragilidade poderá baixar o limiar da patologia de doença de Alzheimer necessária para manifestação clínica da doença, ou poderá ser um marcador de processos de reparação que se encontram deficitários e que, normalmente, permitiriam melhor tolerância à patologia de doença de Alzheimer (7).

Constatou-se, também, que a fragilidade reforçou a associação sugerida entre a patologia de doença de Alzheimer e demência, provavelmente porque a fragilidade poderá ser um importante elemento em vários possíveis mecanismos de demência, nos adultos mais velhos, nos quais a demência costuma ter várias causas (7).

A fragilidade será, também, um importante moderador na relação entre a patologia de doença de Alzheimer e o estado cognitivo. Um aumento da fragilidade enfraquece a relação entre a patologia da doença de Alzheimer e demência (7).

Em última instância, os resultados obtidos apoiam a ideia de que a fragilidade influencia a expressão clínica de demência. A fragilidade poderá baixar o limiar necessário para a patologia de doença de Alzheimer causar declínio cognitivo, mas, simultaneamente, reforçará outros mecanismos que dão origem a demência, como inflamação ou imunossenescência, enfraquecendo a ligação direta entre a patologia de doença de Alzheimer e demência (7).

Esta hipótese apoia a ideia de que a demência na idade avançada e em pessoas com multimorbilidade terá várias causas e sugere que a fragilidade deve ser utilizada para estratificar o risco e orientar a gestão e tratamento de adultos mais velhos. A demência, nomeadamente a da doença de Alzheimer, será uma doença complexa do envelhecimento e não uma doença somente associada a risco genético e à deposição de uma proteína específica. Tal contribuirá para uma prevenção e controlo mais eficaz desta doença (7).

Uma meta-análise de indivíduos saudáveis sugeriu forte associação entre idade e redução de velocidade e entre o estado cognitivo e redução de velocidade, sob condições de dupla tarefa. As distrações cognitivas podem explicar a ligação entre fragilidade e resultados adversos, como quedas. Investigação envolvendo *dual-tasking* pode ser útil para compreender as ligações entre fragilidade física e aspetos cognitivos da fragilidade. Explorar a marcha, utilizando um elemento de distração cognitiva, pode aumentar a sensibilidade e especificidade de predição de risco de fragilidade e de classificação de indivíduos como saudáveis ou como pessoas detentoras de compromisso cognitivo. Serão necessários mais estudos para elucidar

a relação complexa entre as várias dimensões da fragilidade e o paradigma da dupla-tarefa (4).

Foi sugerida uma forte associação entre presbiacusia e o estado cognitivo na idade avançada, sendo que a primeira, na meia idade, foi identificada como fator de risco para o desenvolvimento de demência e doença de Alzheimer na vida tardia. É também um importante marcador de fragilidade (8).

É difícil, numa fase inicial do declínio cognitivo, perceber qual o efeito de cada tipo de déficit auditivo, déficit auditivo periférico e central, sobre a disfunção cognitiva na terceira idade, dado que o déficit auditivo periférico, o distúrbio do processamento auditivo central e o compromisso cognitivo aumentam de forma concomitante (8).

Foi sugerido que o distúrbio de processamento auditivo central na perda de audição associada à idade pode aumentar o risco de declínio cognitivo, de incidência de demência e de doença de Alzheimer. Pode, mesmo, ser considerado um marcador precoce de compromisso cognitivo ligeiro ou de doença de Alzheimer, aparentando ter um gradiente entre os doentes com queixas subjetivas de memória, com compromisso cognitivo ligeiro e com doença de Alzheimer precoce (8).

O estudo *Adult Changes in Thought* descobriu que o déficit auditivo central estaria relacionado com disfunção executiva, em idosos com e sem perda de memória e demência. A função de controlo executivo será fundamental para avaliar distúrbio do processamento auditivo central, dado que lesões das vias auditivas centrais são pouco frequentes na fase precoce da doença de Alzheimer (8).

Um compromisso das funções auditivas centrais poderá preceder um diagnóstico de doença de Alzheimer em 5 a 10 anos. O risco relativo combinado de doentes com déficit auditivo periférico e central para desenvolver doença de Alzheimer foi de 4,87, quando comparado com o grupo de controlo, enquanto que o risco relativo para doença de Alzheimer e declínio cognitivo foi de 2,82 (8).

O déficit auditivo periférico pode causar ou aumentar o risco de compromisso cognitivo e demência, mediante alteração da estrutura do cérebro. A perda de audição associada ao envelhecimento também pode desmascarar ou acelerar o declínio cognitivo, ao esgotar a reserva cognitiva. Vai atuar como um modulador da interação entre a neuropatologia e os resultados cognitivos. Nos doentes idosos com déficit auditivo periférico, a quantidade de

recursos cognitivos dedicados ao processamento perceptual auditivo está aumentada, prejudicando outras funções cognitivas, como a memória de trabalho (8).

Uma outra hipótese propõe que a “privação sensorial decorrente da perda de audição associada ao envelhecimento, ao reduzir a entrada de estímulos cognitivos no cérebro, pode causar declínio cognitivo mais permanente, através de alterações neuroplásticas que vão preterir a cognição global, favorecendo processos que aumentem a percepção do discurso (8).

Num estudo com follow-up de 6 meses, em ratos jovens, constatou-se que a perda auditiva moderada causou reduções na cognição, nomeadamente na memória espacial de trabalho e reconhecimento, sugerindo que a perda auditiva pode ser um fator causal independente para o desenvolvimento de compromisso cognitivo, independentemente da idade, suportando, assim, a “hipótese de privação sensorial” e sedimentando a relação causal entre presbiacusia e compromisso cognitivo (8).

Verificou-se uma associação entre presbiacusia, compromisso cognitivo e depressão na velhice. A perda de audição associada ao envelhecimento pode, por um lado, aumentar a carga cognitiva do cérebro vulnerável, conduzindo a alterações cognitivas ou, por outro, causar desconexão social e depressão, que contribuem para o declínio cognitivo acelerado (8).

Uma meta-análise sugeriu que a perda de audição associada ao envelhecimento estava entre as doenças crónicas mais comuns relacionadas com a depressão na idade avançada. No entanto, não foi possível confirmar se a depressão pode atuar como mediador na ligação presbiacusia-cognição (8).

Um estudo horizontal do *English Longitudinal Study of Aging* mostrou, por sua vez, que o isolamento social pode mediar a ligação entre presbiacusia e cognição, estando mesmo associada, de forma independente, a problemas na cognição, em idade mais avançada (8).

Outra hipótese é a da “causa comum”, em que o envelhecimento cognitivo, e a degeneração neuronal generalizada, com reduções no volume e comprimento dendríticos em múltiplas regiões corticais vão comprometer a capacidade de ignorar a informação irrelevante durante o processamento cognitivo, ocorrendo uma lentificação geral do mesmo e do desempenho de tarefas motoras, afetando o desempenho em vários domínios cognitivos e sensoriais. No entanto, ainda é incerto até que ponto a velocidade de processamento pode explicar a ligação entre presbiacusia e cognição (8).

O envelhecimento da população, decorrente do aumento da esperança média de vida, fez com que se desse um aumento da prevalência de condições geriátricas, ainda pouco compreendidas, de entre as quais, duas das mais comuns são a fragilidade e o compromisso cognitivo (5).

A fragilidade está associada a uma redução na capacidade de tolerância e resposta a fatores de stress, tornando os indivíduos mais vulneráveis e propensos a experienciar resultados adversos. A sua prevalência é alta na população idosa, sendo a idade avançada um importante fator de risco para a mesma (5).

A fragilidade vai afetar a qualidade de vida e a autonomia do indivíduo, bem como ser responsável por eventos como aumento da frequência de hospitalizações, incapacidade, institucionalização e morte. Não existe, ainda, um consenso sobre a definição operacional de fragilidade, sendo as definições mais comuns, a do Modelo de Acumulação de Défices de Rockwood et al, e a do Modelo Fenotípico de Fried et al (5).

O compromisso cognitivo é comum nas pessoas mais velhas, podendo variar desde formas mais ligeiras de esquecimento até demência debilitante. O compromisso cognitivo ligeiro consiste num estado de declínio cognitivo sem incapacidade funcional significativa. Tem elevado risco de progressão para todos os tipos de demência, sendo que o compromisso cognitivo severo é acompanhado de um aumento no declínio físico, eventualmente resultando em completa dependência funcional (5).

A idade tem sido consistentemente apresentada como o maior fator de risco independente para compromisso cognitivo e demência, pelo que se pode inferir que muitos dos mecanismos associados ao envelhecimento que causam fragilidade serão também responsáveis pelo envelhecimento cognitivo e consequente declínio cognitivo (5).

A investigação sobre a possível relação entre fragilidade e cognição terá muitas vantagens, uma vez que os indivíduos frágeis apresentam maior risco de compromisso cognitivo e os indivíduos com compromisso cognitivo têm maior risco de fragilidade, e a compreensão do *link* entre ambas permitirá desenvolver novas estratégias de intervenção para assegurar a prevenção e manutenção de ambas as condições (5).

A fragilidade cognitiva é definida como a coexistência de síndrome da fragilidade física e compromisso cognitivo, na ausência de um diagnóstico clínico de doença de Alzheimer ou de outros tipos de demência (9).

Vários estudos apoiam a fragilidade cognitiva enquanto entidade clínica distinta do conceito de síndrome de fragilidade, embora se constate grande sobreposição entre as duas. O conceito de fragilidade, operacionalizado, quer através do modelo fenotípico, quer através do modelo de acumulação de défices, foca-se essencialmente em medidas do desempenho físico e presença de défices funcionais. No entanto, foi constatado que, de entre os indivíduos mais velhos residentes na comunidade, diagnosticados com fragilidade, aqueles que manifestavam sinais de compromisso cognitivo ligeiro apresentavam piores resultados, apoiando a fragilidade cognitiva enquanto entidade distinta (9).

Percebe-se, assim, a necessidade de avaliar ambas as funções motora e cognitiva, de modo a ser possível identificar fragilidade em contexto clínico real. Tem, então, vindo a ser incorporada nos métodos clínicos para avaliação da fragilidade medidas da função cognitiva. Pode, contudo, ser difícil realmente separar os fenótipos de fragilidade física e fragilidade cognitiva, dado que sintomas motores e cognitivos podem coexistir. Os indivíduos mais velhos com compromisso cognitivo têm, frequentemente, reduzida velocidade de locomoção, sendo esta uma das principais manifestações motoras da fragilidade cognitiva (9).

Existe um consenso internacional sobre a definição de fragilidade cognitiva. No entanto, a forma como esta deve ser operacionalizada ainda não é consensual, nomeadamente no que toca à avaliação dos sintomas cognitivos, bem como da fragilidade (9).

A fragilidade cognitiva parece estar associada a mais resultados adversos do que a fragilidade física, como maior prevalência de obesidade, malnutrição, baixo desempenho funcional, demência, incapacidade, hospitalizações mais longas, institucionalização e morte. A fragilidade cognitiva pode ser reversível, como já foi visto anteriormente, pelo que se torna importante a sua identificação precoce, nomeadamente através de biomarcadores confiáveis, possibilitando, assim, uma prevenção secundária da demência. A compreensão da fisiopatologia subjacente à fragilidade cognitiva é, assim, objeto de investigação prioritário na geriatria, podendo vir a esclarecer mecanismos importantes no desenvolvimento de demência (9).

Os mecanismos subjacentes ao aparecimento de fragilidade cognitiva parecem ser vários e diversos, mas sabe-se que não serão mutuamente exclusivos, interagindo de maneira complexa, sendo, por isso, difícil de apontar um só mediador na relação entre fragilidade e cognição. No entanto, foi possível constatar o envolvimento da inflamação em muitos dos mecanismos propostos para explicar o *link* entre fragilidade e cognição, nomeadamente nos fatores hormonais, cardiovasculares, metabólicos, nutricionais e psicossociais. Torna-se,

então, importante investigar, exatamente, como é que os diferentes mecanismos interagem e promovem o aparecimento da fragilidade cognitiva nos indivíduos idosos, por forma a desenvolver ferramentas de diagnóstico mais precisas e estratégias de prevenção e terapêutica mais direcionadas.

## **5. Agradecimentos**

O meu sincero obrigado ao Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo, por me ter concedido a oportunidade única de realizar este trabalho, o qual constitui um marco singular na minha vida académica.

À Dr.<sup>a</sup> Ana Rita Garcia Nogueira, agradeço a orientação, conhecimento transmitido e apoio prestado durante a elaboração deste trabalho.



## 6. Referências Bibliográficas

1. Panza F, Lozupone M, Solfrizzi V, Sardone R, Dibello V, Di Lena L, et al. Different Cognitive Frailty Models and Health-and Cognitive-related Outcomes in Older Age: From Epidemiology to Prevention. *J Alzheimer's Dis.* 2018;62(3):993–1012.
2. Sampson EL. Frailty and dementia: Common but complex comorbidities. *Aging Ment Heal.* 2012;16(3):269–72.
3. Aguilar-Navarro SG, Mimenza-Alvarado AJ, Anaya-Escamilla A, Gutiérrez-Robledo LM. Frailty and Vascular Cognitive Impairment: Mechanisms Behind the Link. *Rev Invest Clin.* 2016;68(1):25–32.
4. Halil M, Cemal Kizilarslanoglu M, Emin Kuyumcu M, Yesil Y, Cruz Jentoft AJ. Cognitive aspects of frailty: Mechanisms behind the link between frailty and cognitive impairment. *J Nutr Heal Aging.* 2015;19(3):276–83.
5. Robertson DA, Savva GM, Kenny RA. Frailty and cognitive impairment-A review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Res Rev [Internet].* 2013;12(4):840–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2013.06.004>
6. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol [Internet].* 2018;15(9):505–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-018-0064-2>
7. Wallace LMK, Theou O, Godin J, Andrew MK, Bennett DA, Rockwood K. Investigation of frailty as a moderator of the relationship between neuropathology and dementia in Alzheimer ' s disease : a cross-sectional analysis of data from the Rush Memory and Aging Project. *Lancet Neurol [Internet].* 2019;18(2):177–84. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30371-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30371-5)
8. Panza F, Lozupone M, Sardone R, Battista P, Piccininni M, Dibello V, et al. Sensorial frailty : age-related hearing loss and the risk of cognitive impairment and dementia in later life. 2018;1–17.
9. Ticinesi A, Tana C, Nouvenne A, Prati B, Lauretani F, Meschi T. Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. *Clin Interv Aging [Internet].* 2018;Volume 13:1497–511. Available from: <https://www.dovepress.com/gut-microbiota-cognitive-frailty-and-dementia-in-older-individuals-a-s-peer-reviewed-article-CIA>
10. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group (2001) Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*56, M146-56.
11. Panza F, Solfrizzi V, Barulli MR, Santamato A, Seripa D, Pilotto A, Logroscino G (2015)

- Cognitive frailty: A systematic review of epidemiological and neurobiological evidence of an age-related clinical condition. *Rejuvenation Res* 18, 389-412.
12. Feng L, Nyunt MSZ, Gao Q, Feng L, Lee TS, Tsoi T, Chong MS, Lim WS, Collinson S, Yap P, Yap KB, Ng TP (2017) Physical frailty, cognitive impairment, and the risk of neurocognitive disorder in the Singapore Longitudinal Ageing Studies. *J GerontolABiol SciMedSci* 72, 369-375.
  13. Solfrizzi V, Scafato E, Lozupone M, Seripa D, Giannini M, Sardone R, Bonfiglio C, Abbrescia DI, Galluzzo L, Gandin C, Baldereschi M, Di Carlo A, Inzitari D, Daniele A, Sabbà C, Logroscino G, Panza F, Italian Longitudinal Study on Aging Working Group (2017) Additive role of a potentially reversible cognitive frailty model and inflammatory state on the risk of disability. *The Italian Longitudinal Study on Aging. Am J Geriatr Psychiatry* 25, 1236-1248.
  14. Delrieu J, Andrieu S, Pahor M, Cantet C, Cesari M, Ousset PJ, Voisin T, Fougère B, Gillette S, Carrie I, Vellas B (2016) Neuropsychological profile of “cognitive frailty” subjects in MAPT study. *J Prev Alzheimers Dis* 3, 151-159.
  15. Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R, Xue X. Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2007;78:929-35.
  16. Guralnik JM, Ferruci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med.* 1995;332:556-61.
  17. Bennett DA, Wilson RS, Arvanitakis Z, Boyle P, Toledo-Morrell L, Schneider J. Selected findings from the Religious Orders Study and Rush Memory and Aging Project *J Alzheimers Dis.* 2013;33(Suppl 1):S397-403.
  18. Armstrong JJ, Stolee P, Hirdes JP, Poss JW. Examining three frailty conceptualizations in their ability to predict negative outcomes for home-care clients. *Age and ageing* 2010;39:755-8
  19. Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, Tang Y, Bennett DA. Frailty is associated with incident Alzheimer’s disease and cognitive decline in the elderly. *Psychosom Med* 2007;69:483-9
  20. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:248-55
  21. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. Trajectories of disability in the last year of life. *The New England journal of medicine* 2010;362:1173-80
  22. Lunney JR, Lynn J, Foley DJ, Lipson S, Guralnik JM. Patterns of functional decline at the end of life. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003;289:2387-92

23. Gorelick PB. Role of inflammation in cognitive impairment: results of observational epidemiological studies and clinical trials. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010;1207:155-62
24. Hubbard RE, Woodhouse KW. Frailty, inflammation and the elderly. *Biogerontology* 2010;11:635-41
25. 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. *Journal of the American Geriatrics Society* 2002;50:1268-7
26. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, et al. Proinflammatory Cytokines, Aging, and Age-Related Diseases. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2013
27. Collerton J, Martin-Ruiz C, Davies K, Hilkens CM, Isaacs J, et al. Frailty and the role of inflammation, immunosenescence and cellular ageing in the very old: cross-sectional findings from the Newcastle 85+ Study. *Mechanisms of ageing and development* 2012;133:456-66
28. Justice, J. N. et al. Cellular senescence biomarker p16INK4a+ cell burden in thigh adipose is associated with poor physical function in older women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 73, 939–945 (2017).
29. Canon, M.E., Crimmins, E.M., 2011. Sex differences in the association between musclequality, inflammatory markers, and cognitive decline. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 15, 695–698.
30. Wang, C.-P., Lorenzo, C., Habib, S. L., Jo, B. & Espinoza, S. E. Differential effects of metformin on age related comorbidities in older men with type 2 diabetes. *J. Diabetes Complications* 31, 679–686 (2017).
31. Laksmi, P. W., Setiati, S., Tamin, T. Z. & Soewondo, P. Effect of metformin on handgrip strength, gait speed, myostatin serum level, and health- related quality of life: a double blind randomized controlled trial among non- diabetic pre- frail elderly patients. *Acta Med Indones.* 49, 118–127 (2017).
32. Beasley JM, LaCroix AZ, Neuhouser ML, Huang Y, Tinker L, et al. Protein intake and incident frailty in the Women’s Health Initiative observational study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2010;58:1063-71
33. Bartali B, Frongillo EA, Bandinelli S, Lauretani F, Semba RD, et al. Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 2006;61:589-93
34. Wirth, R., Smoliner, C., Sieber, C.C., Volkert, D., 2011. Cognitive function is associatedwith body composition and nutritional risk of geriatric patients. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 15, 706–710.

35. Mohr BA, Bhasin S, Kupelian V, Araujo AB, O'Donnell AB, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and frailty in older men. *Journal of the American Geriatrics Society* 2007;55:548-55
36. Leng SX, Cappola AR, Andersen RE, Blackman MR, Koenig K, 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;16:153-7
37. Travison TG, Nguyen AH, Naganathan V, Stanaway FF, Blyth FM, et al. Changes in reproductive hormone concentrations predict the prevalence and progression of the frailty syndrome in older men: the concord health and ageing in men project. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011;96:2464-74
38. Maggio M, Dall'Aglio E, Lauretani F, Cattabiani C, Ceresini G, et al. The hormonal pathway to cognitive impairment in older men. *The journal of nutrition, health & aging* 2012;16:40-54
39. Baker LD, Barsness SM, Borson S, Merriam GR, Friedman SD, et al. Effects of growth hormone-releasing hormone on cognitive function in adults with mild cognitive impairment and healthy older adults: results of a controlled trial. *Arch Neurol* 2012;69:1420-9
40. Varadhan R, Walston J, Cappola AR, Carlson MC, Wand GS, Fried LP. Higher levels and blunted diurnal variation of cortisol in frail older women. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 2008;63:190-5
41. Holanda CM, Guerra RO, Nobrega PV, Costa HF, Piuvezam MR, Maciel AC. Salivary cortisol and frailty syndrome in elderly residents of long-stay institutions: a cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;54:e146-51
42. Kalyani RR, Varadhan R, Weiss CO, Fried LP, Cappola AR. Frailty status and altered dynamics of circulating energy metabolism hormones after oral glucose in older women. *The journal of nutrition, health & aging* 2012;16:679-86
43. Zhong Y, Miao Y, Jia WP, Yan H, Wang BY, Jin J. Hyperinsulinemia, insulin resistance and cognitive decline in older cohort. *Biomed Environ Sci* 2012;25:8-14
44. Barzilay JI, Blaum C, Moore T, Xue QL, Hirsch CH, et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Archives of internal medicine* 2007;167:635-41
45. Puts MT, Visser M, Twisk JW, Deeg DJ, Lips P. (Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:403-11
46. Wong YY, McCaul KA, Yeap BB, Hankey GJ, Flicker L. Low vitamin d status is an independent predictor of increased frailty and all-cause mortality in older men: the health in men study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013;98:3821-8

