



# Fragilidade, depressão e mortalidade em uma coorte de pessoas idosas residentes na comunidade

## Frailty, depression and mortality in a cohort of community-dwelling older adults

Priscila Pascarelli Pedrico do Nascimento<sup>1</sup> 

Ivan Aprahamian<sup>1,2</sup> 

Mônica Sanches Yassuda<sup>1,3</sup> 

Anita Liberalesso Neri<sup>3,4</sup> 

Samila Sathler Tavares Batistoni<sup>1,3</sup> 

### Resumo

**Objetivo:** Estimar o risco representado por condições combinadas de fragilidade e depressão em relação à mortalidade de uma coorte de idosos em medida prospectiva. **Método:** Estudo de coorte prospectivo derivado das medidas de linha de base (2008/2009) e seguimento (2016/2017) do Estudo Fibra - Polo Unicamp. Foram analisados dados de 739 idosos (67,2% feminino; 73,1±5,87 anos) residentes em dois centros urbanos do estado de São Paulo (Brasil) para o exame de curvas de sobrevivência e para estimar risco de mortalidade. As análises incluíram quatro condições resultantes da combinação entre depressão (presença x ausência de sintomas) e de fragilidade (frágil x robusto) e as covariáveis sexo, idade, escolaridade, desempenho cognitivo e comorbidades. **Resultados:** A porcentagem de óbitos foi de 25,7%. Houve diferenças significativas entre as curvas de sobrevivência referentes às combinações entre fragilidade e depressão. Sexo masculino, idade acima de 75 anos, baixa escolaridade, baixo desempenho cognitivo e as combinações “depressão-robusto”, “depressão-frágil” e “sem depressão-frágil” apresentaram riscos independentes para mortalidade. No modelo multivariado, os maiores riscos foram dados, respectivamente, por idades mais avançadas, as combinações “depressão-robusto”, “depressão-frágil”, “sem depressão-frágil”, sexo masculino e menor desempenho cognitivo. **Conclusão:** Combinações entre fragilidade e depressão podem resultar em diferenças em sobrevivência e mortalidade entre idosos. No período de nove anos, depressão revelou ser a variável de ordenação dos grupos em relação às estimativas de risco, mesmo na presença de covariáveis importantes. Investimentos na prevenção de ambas as síndromes e de suas associações podem resultar diminuição na mortalidade de idosos por causas gerais.

**Palavras-chave:** Fragilidade. Depressão. Mortalidade. Análise de Sobrevivência. Idosos.

<sup>1</sup> Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Programa de Pós-graduação em Gerontologia. Campinas, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina de Jundiaí, Departamento de Clínica Médica. Jundiaí, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Universidade de São Paulo, Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Programa de Pós-graduação em Gerontologia. São Paulo, SP, Brasil.

<sup>4</sup> Universidade Estadual de Campinas, Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria da Faculdade de Ciências Médicas. Campinas, SP, Brasil.

Financiamento: CAPES/PROCAD número 2972/2014-01 (Projeto nº 88881.068447/ 2014-01), FAPESP número 2016/00084-8 e CNPq número 424789/2016-7.

Os autores declaram não haver conflito na concepção deste trabalho.

Correspondência/Correspondence  
Samila Sathler Tavares Batistoni  
samilabatistoni@usp.br

Recebido: 16/11/2021  
Aprovado: 11/03/2022

## Abstract

**Objective:** To estimate the risk represented by the combined conditions of frailty and depression in relation to mortality in a cohort of older adults in a prospective measure. **Method:** Prospective cohort study derived from baseline (2008/2009) and follow-up (2016/2017) measurements of the FIBRA Study - Polo Unicamp. Data from 739 older adults (67,2% female; 73,1±5.87 years) living in two urban centers in the state of São Paulo (Brazil) were analyzed to examine survival curves and to estimate mortality risk. The analyzes included four conditions resulting from the combination of depression (presence x absence of symptoms) and frailty (frail x robust) and the covariates sex, age, education, cognitive performance and comorbidities. **Results:** The percentage of deaths was 25.7%. There were significant differences between the survival curves regarding the combinations between frailty and depression. Male sex, age over 75 years, low education, low cognitive performance and the combinations “depression-robust”, “depression-frail” and “no depression-frail” presented independent risks for mortality. In the multivariate model, the highest risks were given, respectively, by older ages, the combinations “depression-robust”, “depression-frail”, “no depression-frail”, male sex and lower cognitive performance. **Conclusion:** Combinations between frailty and depression can result in differences in survival and mortality among older adults. In the nine-year period, depression proved to be the ordering variable of the groups in relation to risk estimates, even in the presence of important covariates. Investments in the prevention of both syndromes and their associations may result in a decrease in mortality in older people from general causes.

**Keywords:** Frailty. Depression. Mortality. Survival Analysis. Older adults.

## INTRODUÇÃO

Desde a proposição de um fenótipo característico da fragilidade em idosos<sup>1</sup>, há o reconhecimento de que as associações dessa síndrome com a presença de sintomas depressivos trazem efeitos sobre o manejo clínico e levam a diferentes impactos sobre a qualidade de vida e sobre o risco de morbidade e mortalidade em idosos<sup>2,3</sup>. Há evidências de que ambas as condições estão associadas a maior dependência funcional, comprometimentos cognitivos, maior uso dos serviços de saúde e risco de institucionalização<sup>2-4,6</sup>. Contudo, um menor número de investigações tem sido dedicado aos efeitos resultantes das associações entre diferentes combinações de fragilidade e depressão sobre a mortalidade de idosos em medidas prospectivas<sup>7</sup>.

Estratégias de metanálise aplicada a estudos recentes sugeriram haver uma prevalência de 38,6% de depressão entre idosos frágeis e de 40,4% de fragilidade em idosos depressivos<sup>8</sup>. O possível compartilhamento de fatores patofisiológicos, como marcadores inflamatórios, e de condições antecedentes de natureza psicossocial, são considerados na produção de manifestações comuns

entre as síndromes<sup>9</sup>. Idosos com sintomas depressivos apresentam queixas que, para além de alterações no estado de humor, disposição física e cognitiva e retraimento social, coincidem com os critérios de identificação da fragilidade associados a relatos de fadiga, de perda não intencional de massa corporal, e a baixos níveis de atividade física, velocidade da marcha e força de preensão manual<sup>8-10</sup>.

Tanto a fragilidade quanto a depressão representam risco para mortalidade, segundo evidências geradas pelo exame de cada uma dessas condições em separado ou controlando-se estatisticamente a presença da outra<sup>11</sup>. Estudo de metanálise mostrou aumento da mortalidade por todas as causas, atribuída à fragilidade, maior risco entre idosos frágeis do que entre os pré-frágeis e os robustos, e maiores riscos para o sexo masculino<sup>12</sup>. Esses resultados foram interpretados como indicadores da progressão da síndrome e de seus reflexos sobre a redução da disponibilidade de recursos para a manutenção da integridade do organismo, culminando em morte<sup>13</sup>.

O aumento do risco de mortalidade atribuído à depressão na população geral revela evidências mais heterogêneas decorrentes da variedade das

medidas e critérios utilizados e das peculiaridades da apresentação dessa condição nas diferentes fases da vida<sup>6</sup>. Diferenças em idade, sexo, comportamentos em saúde, comorbidades, comprometimentos funcionais e cognitivos e intensidade e duração dos sintomas depressivos podem atuar como potenciais moderadores do desfecho morte<sup>14</sup>. Entretanto, em revisão e metanálise de estudos de coorte prospectivos com amostras idosas, Wei et al.<sup>15</sup> estimaram que depressão aumenta o risco de mortalidade por todas as causas em 34% e de mortalidade específica por doenças cardiovasculares, em 31%.

Chang et al.<sup>6</sup> registraram resultados da combinação entre fragilidade (medida como acúmulo de déficit funcionais) e depressão no tempo (18 anos). Idosos frágeis e deprimidos tiveram menor chance de remissão de sintomas depressivos. Esse perfil também apresentou maior probabilidade de mortalidade quando comparado a idosos frágeis não-deprimidos. Ruiz-Grao et al.<sup>7</sup> compararam os riscos proporcionais representados por seis diferentes combinações de presença ou ausência de depressão e de fragilidade na linha de base para mortalidade registrada em um período subsequente de 10 anos. Após ajuste por variáveis sociodemográficas, institucionalização, comorbidades e polifarmácia, apenas a combinação entre depressão e pré-fragilidade representou risco de morte no período observado.

No intuito de obter e explorar evidências oriundas de uma amostra de idosos brasileiros, o presente estudo buscou estimar o risco para mortalidade representado por diferentes combinações de depressão e fragilidade em uma coorte de idosos. Foi considerada a covariação dessas combinações com características sociodemográficas, desempenho cognitivo e número de doenças na linha de base, em relação ao desfecho morte registrado no seguimento.

## MÉTODOS

Estudo de coorte prospectivo desenvolvido a partir de dados derivados das medidas de linha base (2008/2009) e seguimento (2016/2017) do estudo sobre Fragilidade em Idosos Brasileiros (Fibra – Polo Unicamp). O Fibra é um estudo multicêntrico, com amostra de linha de base composta por idosos

residentes em sete cidades brasileiras<sup>17</sup> e que acompanhou prospectivamente as coortes de duas dessas localidades (Campinas e o subdistrito de Ermelino Matarazzo - São Paulo, Brasil) em medida de seguimento. À época da primeira coleta de dados, Campinas (SP; com Índice de Desenvolvimento Humano IDH= 0,852) contava com uma população geral de 1.083.113 habitantes, 11,5% desta composta por pessoas com 60 anos e mais. O subdistrito de Ermelino Matarazzo (IDH= 0,730), localizado na zona leste da cidade de São Paulo (SP), registrava 207.509 habitantes, sendo 10,8% desse número composto por pessoas com 60 anos e mais. A partir de protocolos padronizados, o estudo pretendia investigar as condições de fragilidade de idosos urbanos residentes na comunidade (ou seja, não institucionalizados nem recrutados em serviços de saúde) e as relações entre essa condição e variáveis sociodemográficas, psicossociais, de saúde e de funcionalidade. Pretendia, também, obter e registrar informações sobre óbitos ocorridos entre a linha de base e o seguimento.

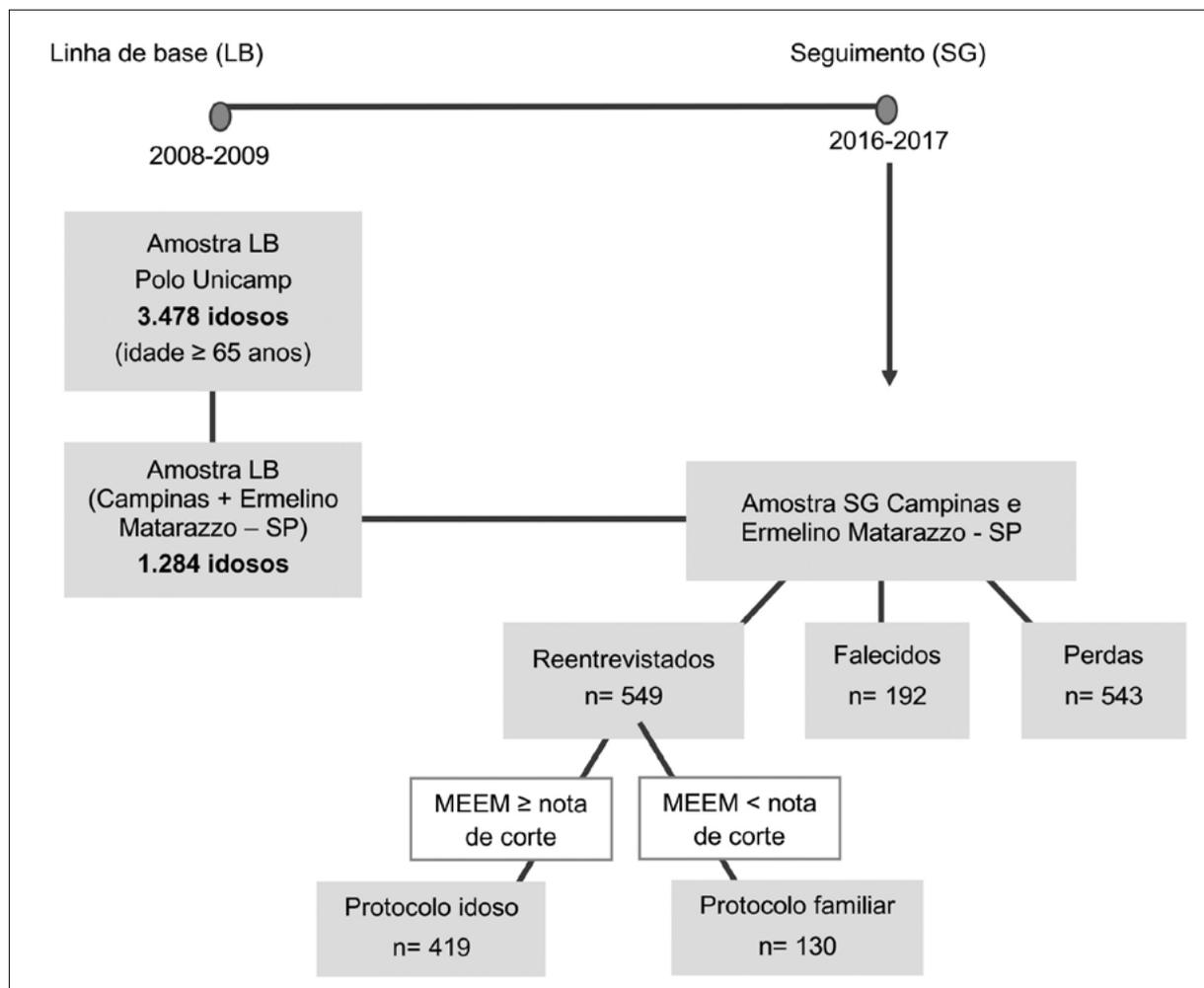
Os dados da linha de base foram coletados em 2008/2009, quando foram recrutados idosos dos sexos feminino e masculino, com 65 anos ou mais, com diferentes condições sociodemográficas, que residiam em setores censitários selecionados por sorteio. Os idosos eram convidados a comparecer em locais de serviços comunitários (unidades básicas de saúde, centros de convivência, salões paroquiais e clubes) para serem avaliados por entrevistadores treinados. Na ocasião, aqueles que apresentaram déficit cognitivos ou físicos graves que inviabilizavam ou dificultavam sua participação não foram incluídos no estudo.

Participaram do estudo de linha de base 1.284 idosos, residentes na cidade de Campinas (n=900) e no subdistrito de Ermelino Matarazzo (n=384), na cidade de São Paulo. As amostras foram selecionadas por meio de sorteio simples de setores censitários urbanos das duas localidades (90 em Campinas e 62 em Ermelino Matarazzo), para os quais foram estimadas cotas de homens e mulheres de 65 a 69, 70 a 74, 75 a 79 e 80 anos ou mais, representativos da população idosa, em 2007, acrescidos de 25% para cobrir eventuais perdas.

Na medida de seguimento, realizada em 2016/2017, pesquisadores treinados retornaram aos domicílios registrados no banco de dados na linha de base. Todos os idosos que consentiram em participar responderam ao teste de rastreio cognitivo Mini Exame do Estado Mental (MEEM), adotando-se os critérios de Brucki et al.<sup>18</sup> para definição das notas de corte. Os idosos que pontuaram abaixo do critério para seu nível de escolaridade responderam apenas aos itens de avaliação cognitiva, de avaliação física e de fragilidade. Questões sobre saúde, funcionalidade e psicossociais foram respondidas por um familiar. Em caso de óbito do idoso, um familiar foi convidado a responder um questionário

sobre sinais e sintomas, doenças crônicas não transmissíveis no último ano de vida e sobre as circunstâncias da morte.

No estudo de seguimento foram localizados e entrevistados em domicílio 549 idosos, dentre os quais 130 foram auxiliados por um familiar, dado o fato de terem pontuado abaixo da nota de corte no MEEM. Outros 192 haviam falecido e 543 não foram localizados, recusaram participação, abandonaram a entrevista, foram excluídos por critérios da pesquisa ou não foram entrevistados porque o local de sua moradia oferecia riscos à segurança dos entrevistadores (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma referente à composição da amostra do Estudo Fibra na linha de base e na medida de seguimento. Estudo Fibra, Idosos, Campinas e Ermelino Matarazzo, SP, Brasil, 2008/2009 e 2016/2017.

Conforme a Figura 1, os 1.284 participantes das medidas de linha de base do Estudo Fibra Campinas e Ermelino Matarazzo, ambas localizadas no Estado de São Paulo, foram considerados elegíveis para o presente estudo. Desse total, foram coletados e analisados dados de 549 idosos sobreviventes localizados em seus antigos endereços e de 192 idosos falecidos que tiveram dados sobre seu último ano de vida e sobre as circunstâncias de sua morte informados por um familiar. Esses dados foram averiguados e confirmados pelo atestado de óbito de cada idoso falecido e por consultas ao Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Município de Campinas. Não foi possível acessar os dados do SIM de Ermelino Matarazzo.

### Variáveis e medidas

O desfecho de interesse do presente estudo foi a ocorrência de óbito por todas as causas, no período transcorrido entre as medidas de linha de base e de seguimento. Foi feito registro da data dos óbitos para o cálculo da sobrevivência no período.

A presença de depressão na amostra foi identificada a partir da aplicação da Escala de Depressão Geriátrica (*Geriatric Depression Scale 15 – GDS-15*)<sup>19</sup>, operacionalizada como a obtenção de qualquer pontuação inferior a 6 ( $\geq 5$  pontos), na linha de base.

Fragilidade foi identificada por medidas dos cinco critérios do fenótipo de fragilidade, da forma como descrito por Fried et al.<sup>1</sup>. Segundo os autores, indivíduos que satisfazem um ou dois dos critérios a seguir são considerados pré-frágeis e os que satisfazem três ou mais critérios, como frágeis. Indivíduos que não satisfazem a nenhum desses critérios são considerados robustos:

- 1) Perda de peso não intencional igual ou superior a 4,5 kg ou a 5% do peso corporal no ano anterior, considerando o sexo do idoso.
- 2) Fadiga, avaliada por dois itens que correspondem a essa queixa na escala de rastreio de depressão CES-D (Center for Epidemiological Studies-Depression). O critério para fragilidade são as

respostas “sempre” ou “na maioria das vezes” como frequência de ocorrência de fadiga a qualquer um dos dois itens<sup>20</sup>.

- 3) Baixa força de preensão palmar, em quilogramas-força, medida com dinamômetro hidráulico portátil na mão dominante<sup>21</sup> (Jamar® - *Lafayette Instruments*, Lafayette, Indiana, Estados Unidos), em três tentativas, sendo as médias ajustadas por sexo e por índice de massa corporal (IMC). Idosos com média situada abaixo do 1º quintil da distribuição pontuam para fragilidade.
- 4) Nível de atividade física, avaliado a partir de autorrelato de exercícios físicos e trabalhos domésticos desempenhados nos últimos sete dias, de acordo com os itens do *Minnesota Leisure Time Activities Questionnaire*<sup>22</sup>, com as médias ajustadas por sexo. Idosos com média situada abaixo do 1º quintil da distribuição pontuam para fragilidade.
- 5) Baixa velocidade da marcha indicada pelo tempo médio gasto para percorrer três vezes, no plano e em passo usual, uma distância de 4m, sendo as médias ajustadas segundo sexo e altura<sup>23</sup>. Idosos com média situada acima do percentil 80 da amostra pontuam para fragilidade

Como covariáveis das relações entre fragilidade, depressão e mortalidade, foram selecionadas as seguintes informações derivadas das medidas de linha de base:

- a) Variáveis sociodemográficas: sexo (feminino e masculino), idade (<75 anos, 75-79 anos,  $\geq 80$  anos) e escolaridade (caracterizada por anos de escolarização formal = 0; 1 a 4 anos; 5 a 8 anos, 9 anos ou mais);
- b) Doenças crônicas: identificadas pelo número de doenças autorrelatadas a partir de um inventário de nove itens dicotômicos composto pelas doenças crônicas não transmissíveis de maior prevalência na população idosa.
- c) Desempenho cognitivo: estimado pela pontuação total no MEEM<sup>18,24</sup> com os escores variando de 0 a 30 pontos e nota de corte específica para os anos de escolaridade completos.

Apenas para a descrição da amostra em estudo, considerou-se incluir indicadores de capacidade funcional, no caso o desempenho de Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVDs) na medida de linha de base. Foram utilizados o inventário e os critérios de Lawton & Brody<sup>25</sup> que envolvem uma lista de sete atividades da vida prática para identificação de independência ou dependência total ou parcial em sua realização.

Os projetos dos estudos da linha de base e do seguimento do Fibra foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) sob os pareceres nº 208/2007, em 22/05/2007 e nº 1.332.651, em 23/11/2015. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado por todos os participantes em ambas as medidas. A utilização dos dados para a realização do presente estudo também foi aprovada pelo Comitê supracitado, sob o parecer nº 3.097.048, em 20/12/2018.

As variáveis de interesse foram descritas segundo sua distribuição percentual e medidas de posição (média e desvio-padrão). Foram comparados os dados dos idosos sobreviventes e dos idosos falecidos, por meio dos testes de Mann-Whitney e Exato de Fisher, devido à ausência de distribuição normal dos dados. A partir dos dados sobre depressão e fragilidade, foram geradas quatro categorias de associação derivadas das combinações entre ausência ou presença de depressão e status de fragilidade (robusto ou frágil): 1) sem depressão e robusto; 2) sem depressão e frágil; 3) com depressão e robusto; 4) com depressão e frágil. Foram derivadas curvas de sobrevivência Kaplan-Maier e testes não paramétricos de Log-Rank, de Gehan-Breslow e de Tarone-Wire para identificar diferenças entre as condições combinadas de depressão e fragilidade. Para estimar o risco de mortalidade para os grupos de associações entre depressão e fragilidade foram utilizados modelos bruto e ajustado de riscos proporcionais de Cox, considerando sua covariação com variáveis sociodemográficas (sexo, idade e escolaridade), desempenho cognitivo e comorbidades. O nível de significância para os testes foi de 95% ou  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

A amostra caracterizou-se por conter maior percentual de participantes do sexo feminino (67,2%), de 65 a 74 anos (64%) e com escolaridade igual ou inferior a quatro anos. O desempenho cognitivo médio no MEEM foi de  $23,8 \pm 4,14$  pontos. Houve também maior percentual de idosos com relato de pelo menos uma doença crônica, mas grande preservação da independência funcional para a realização de AIVD'S nas medidas de linha de base (70,5%).

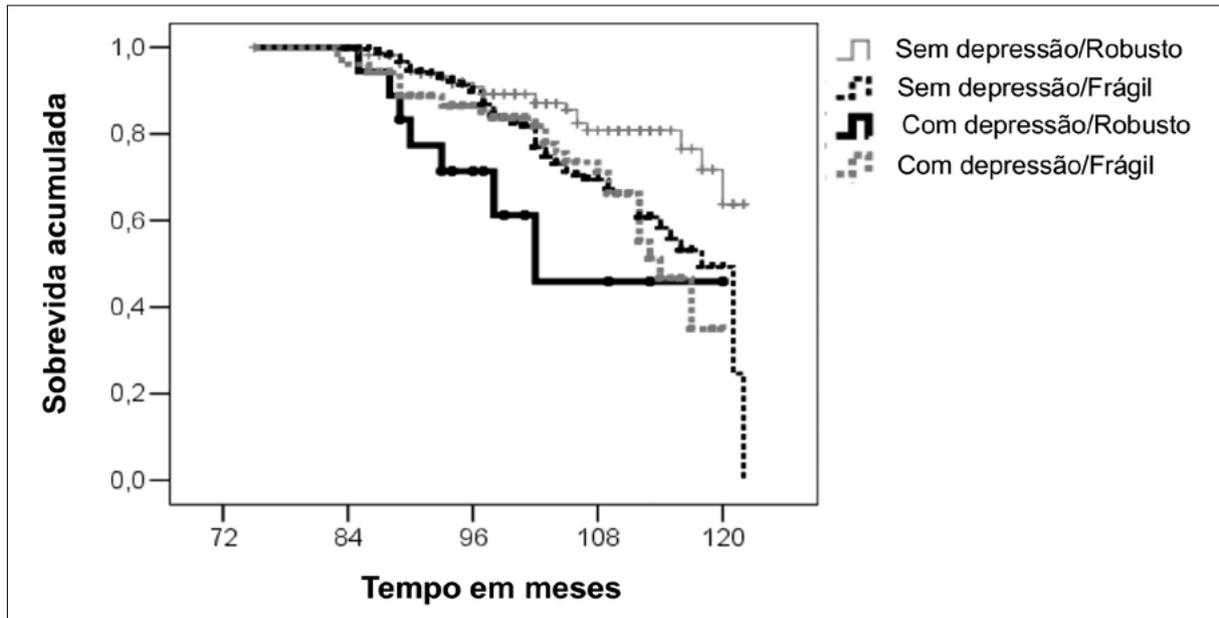
Considerando apenas a amostra para o presente estudo, na medida de seguimento foram registrados 190 óbitos (25,7%). A subamostra de idosos falecidos diferiu da subamostra de sobreviventes quanto à distribuição em todas as variáveis de interesse, com exceção número de doenças autorrelatadas. Sexo masculino, idade de 80 anos e mais, ausência de escolarização formal, maior incapacidade funcional, depressão e fragilidade estiveram mais presentes na subamostra de falecidos do que na sub amostra de sobreviventes. Em comparação com os idosos sobreviventes, os idosos falecidos também tiveram menor pontuação média em desempenho cognitivo e maior percentual de idosos que exibiram combinações de depressão e fragilidade mais desvantajosas (Tabela 1).

Na Figura 2 estão representadas as curvas de sobrevivência (Kaplan-Maier) correspondentes às combinações entre as condições de fragilidade e depressão. O teste Log-Rank ( $X^2=17,79$ ;  $gl=3$ ;  $p < 0,001$ ) resultou em diferenças significativas entre elas. Em meses, a média de sobrevivência dos idosos sem depressão e robustos foi de  $116,7 \pm 1$  meses (IC95% =  $114,8-118,5$ ); dos sem depressão e frágeis de  $112,8 \pm 0,9$  meses (IC95% =  $111,1-114,5$ ); dos com depressão e robustos de  $106,7 \pm 3,9$  meses (IC95% =  $98,5-113,8$ ); e dos com depressão e frágeis de  $110,7 \pm 1,3$  meses (IC95% =  $108,1-113,3$ ). Os testes de Gehan-Breslow ( $X^2=13,83$ ;  $gl=3$ ;  $p=0,003$ ) e de Tarone-Wide ( $X^2=14,74$ ;  $gl=3$ ;  $p=0,002$ ) também evidenciaram diferenças entre as condições combinadas de fragilidade e depressão. Sinalizações gráficas ao longo das curvas referem-se à ocorrência de censuras.

**Tabela 1.** Caracterização da amostra na linha de base e das subamostras de idosos sobreviventes e falecidos segundo as variáveis sociodemográficas, número de doenças e incapacidades funcionais, cognição e condições isoladas e combinadas de depressão e fragilidade. Estudo Fibra, Idosos, Campinas e Ermelino Matarazzo, SP, Brasil, 2008/2009 e 2016/2017.

Características da amostra	Linha de base	Seguimento		p-valor
	(N=739)	Sobreviventes (n=549)	Falecidos (n=190)	
	n(%)	n(%)	n(%)	
<b>Sexo</b>				
Feminino	497 (67,2)	384 ( <b>70,0</b> )	113 (59,5)	p=0,008*
Masculino	242 (32,8)	165 (30,0)	77 ( <b>40,5</b> )	
<b>Idade (M±DP)</b>				
65-74 anos	473 (64,0)	384 ( <b>70,0</b> )	89 (46,8)	p<0,001*
75-79 anos	161 (21,8)	112 (20,4)	49 (25,8)	
≥ 80 anos	105 (14,2)	53 (9,7)	52 ( <b>27,4</b> )	
<b>Escolaridade (M±DP)</b>				
0 anos	140 (19,0)	88 (16,1)	52 ( <b>27,4</b> )	p<0,001*
1-4 anos	428 (58,0)	325 (59,3)	103 (54,2)	
5-8 anos	103 (14,0)	76 (13,9)	27 (14,2)	
≥ 9 anos	67 (9,0)	59 ( <b>10,8</b> )	8 (4,2)	
<b>MEEM (M±DP)</b>				
0	57 (9,7)	45 (10,0)	12 (9,1)	p=0,846*
1-2	328 (56,2)	251 (55,5)	77 (58,3)	
≥ 3	199 (34,1)	156 (34,5)	43 (32,6)	
<b>Nº de doenças (M±DP)</b>				
0	57 (9,7)	45 (10,0)	12 (9,1)	p=0,846*
1-2	328 (56,2)	251 (55,5)	77 (58,3)	
≥ 3	199 (34,1)	156 (34,5)	43 (32,6)	
<b>Nº de incapacidades (M±DP)</b>				
0	409 (70,5)	334 ( <b>74,5</b> )	75 (56,8)	p<0,001*
1-2	121 (20,9)	86 (19,2)	35 ( <b>26,5</b> )	
≥ 3	50 (8,6)	28 (6,3)	22 ( <b>16,7</b> )	
<b>Depressão (M±DP)</b>				
Sim	121 (20,9)	85 (19,0)	36 ( <b>27,7</b> )	p=0,032*
Não	457 (79,1)	363 ( <b>81,0</b> )	94 (72,3)	
<b>Status de fragilidade</b>				
Pré-frágil+Frágil	516 (69,8)	365 (66,5)	151 ( <b>79,5</b> )	p<0,001*
Robusto	223 (30,2)	184 ( <b>33,5</b> )	39 (20,5)	
<b>Condições combinadas</b>				
Sem depressão/Robusto	175 (30,3)	150 ( <b>33,5</b> )	25 (19,2)	p=0,007*
Sem depressão/Frágil	282 (48,8)	213 (47,5)	69 ( <b>53,1</b> )	
Com depressão/Robusto	18 (3,1)	11 (2,5)	7 (5,4)	
Com depressão/Frágil	103 (17,8)	74 (16,5)	29 (22,3)	

\* p-valor referente ao teste de Mann-Whitney para comparação dos valores entre dois grupos; \*\*p-valor para comparação de médias. Em negrito estão especificadas as diferenças percentuais significativas entre as subamostras.



**Figura 2.** Curvas de sobrevida segundo condições combinadas de depressão e fragilidade. Estudo Fibra, Idosos, Campinas e Ermelino Matarazzo, SP, Brasil, 2008/2009 e 20016/2017.

Na Tabela 2, estão descritas as razões de risco (HR) brutas e ajustadas para as variáveis sexo, idade, escolaridade, desempenho cognitivo, número de doenças e condições combinadas de fragilidade e depressão.

Na análise bruta, a maior razão de risco para mortalidade no tempo foi encontrada para a categoria idade, com o grupo etário mais velho ( $\geq 80$  anos) apresentando o maior índice em relação ao grupo de 65-74 anos. A ausência de escolaridade formal apresentou razão de risco de 3,59 (IC95% = 1,70–7,56) em comparação com os idosos com mais anos de escolaridade ( $\geq 9$  anos); sexo masculino, risco 33% maior do que o feminino. Em comparação à condição “sem depressão e robusto”, todas as demais

combinações representaram risco significativo, sendo o maior, aquele encontrado para a condição “com depressão e robusto”, seguidas por “com depressão e frágil” e “sem depressão e frágil”. Quanto ao desempenho no MEEM, o aumento no escore total em um ponto representou redução no risco de óbito (ou aumento em sobrevida) de 11,6%.

Nos resultados da análise ajustada, a variável escolaridade perdeu significância estatística. Maiores índices associaram-se com idade  $>80$  anos e 75 a 79 anos, para a condição “com depressão e robusto”, seguidas por “com depressão e frágil” e “sem depressão e frágil” e pelo escore total do MEEM, em que um ponto representou redução no risco de óbito (ou aumento de sobrevida) de 8%.

**Tabela 2.** Regressão de Cox bruta e ajustada para a sobrevida global (N=733). Estudo Fibra, Idosos, Campinas e Ermelino Matarazzo, SP, Brasil, 2008/2009 e 2016/2017.

Características da amostra	Análise bruta		Análise ajustada	
	HR	IC95%	HR	IC95%
<b>Sexo</b>				
Feminino (ref.)	1,00	-	1,00	-
Masculino	1,33	1,01 – 1,78	1,62	1,13 – 2,32
<b>Idade</b>				
65-74 anos (ref.)	1,00	-	1,00	-
75-79 anos	5,53	3,71 – 8,23	6,43	3,99 – 10,36
≥ 80 anos	9,96	6,69 – 14,81	8,18	4,82 – 13,88
<b>Escolaridade</b>				
≥ 9 anos (ref.)	1,00	-	-	-
5-8 anos	1,86	0,84 – 4,09	-	-
1-4 anos	1,96	0,96 – 4,03	-	-
0	3,59	1,70 – 7,56	-	-
Escore total do MEEM	0,884	0,858 – 0,910	0,920	0,870 – 0,974
<b>Número de doenças</b>				
0 (ref.)	1,00	-	-	-
1-2	1,21	-0,66 – 2,23	-	-
≥ 3	1,04	0,55 – 1,98	-	-
<b>Condições combinadas</b>				
Sem depressão/Robusto (ref.)	1,00	-	1,00	-
Sem depressão/Frágil	1,91	1,21 – 3,00	1,64	1,02 – 2,63
Com depressão/Robusto	4,00	1,72 – 9,28	3,19	1,37 – 7,43
Com depressão/ Frágil	2,27	1,32 – 3,90	1,98	1,14 – 3,44

HR = Razão de risco para óbito; (Análise bruta: n=543 censuras e n=190 óbitos; Análise ajustada: n=442 censuras e n=128 óbitos); IC 95% = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco; Ref. = categoria de referência.

## DISCUSSÃO

Os resultados sustentam a hipótese de que diferentes combinações de fragilidade e depressão em idosos apresentam probabilidades diferenciadas de mortalidade no tempo. No presente estudo, condições sociodemográficas e de desempenho cognitivo contribuíram para a diferenciação nos índices de risco.

No Brasil, a prevalência de depressão em idosos, estimada pela aplicação de escalas de rastreio é de 21,0% (IC95%: 18,0–25,0)<sup>26</sup>, valor semelhante ao encontrado nas medidas de base do presente estudo. A identificação da fragilidade pelo fenótipo descrito por Fried et al.<sup>1</sup> exige o alcance de critérios específicos. A presença de três ou mais critérios

estimada para o Brasil é de 16%, e partir de dados do Estudo Fibra pelo Unicamp foi encontrado um percentual de 9,1% de frágeis e de 51,8% de pré-frágeis<sup>27</sup>. A junção de pré-fragilidade e fragilidade no presente estudo evidenciou um alto percentual de idosos que satisfazem algum dos critérios de fragilidade (69,8%). Esse percentual aproximou-se do encontrado por Ruiz-Grão et al.<sup>15</sup> na Espanha (75,6%), embora sua amostra tenha incluído também idosos institucionalizados.

As medidas de rastreio de fragilidade e depressão na população idosa são utilizadas para capturar diferentes aspectos da saúde, mas guardam o potencial de gerar subgrupos específicos de associação<sup>7</sup>. Os resultados sugeriram a importância de se verificar esse potencial a partir de três formas de analisar

a mortalidade: distribuição percentual a partir de desfecho dicotômico, por curvas de sobrevida e por cálculo das razões de risco.

Enquanto desfecho dicotômico, a subamostra de idosos falecidos se diferenciou daquela dos idosos sobreviventes, quanto ao percentual de óbitos ocorridos para a condição “sem depressão-frágil”. Ou seja, a fragilidade isolada foi mais presente entre os idosos que faleceram do que entre os sobreviventes.

Entretanto, quando se considerou o tempo de ocorrência desses óbitos, as combinações de condições revelaram trajetórias de sobrevida diferenciadas. Na redução da sobrevida acumulada, a condição “com depressão e robusto” se destacou-se desde os primeiros meses de registro de óbitos, só sendo ultrapassada pela condição “com depressão e frágil”, e posteriormente, por “sem depressão e frágil” ao final do último terço de tempo. Diferentes testes não paramétricos para comparação das trajetórias foram usados para capturar possíveis vieses de distribuição de óbitos no tempo, dada o longo intervalo de tempo entre as medidas. O teste de Log-Rank atribui o mesmo peso às associações ao longo do tempo. Por sua vez, o teste Gerhan-Breslow é influenciado pela porção inicial e o Tarone-Ware pela porção intermediária. Todos eles confirmaram as diferenças nas curvas dos grupos.

Para o cálculo das razões de risco, a condição “sem depressão e robusto” foi a referência para as comparações. Em relação a essa, todas as demais apresentaram riscos significativos de forma independente ou ajustada por covariáveis. Riscos independentes foram identificados para as covariáveis representadas por idade avançada, sexo masculino e ausência de escolaridade formal. O aumento do escore em desempenho cognitivo associou-se à redução do risco para morte. Apenas idade avançada, sexo masculino e desempenho cognitivo afetaram significativamente e conjuntamente o cálculo ajustado do risco representado pelas diferentes combinações.

Como esperado, idade avançada é um indicador independente de mortalidade. Entretanto idade também atua como fonte de variação para as relações entre depressão e fragilidade. O estudo de Ji et al.<sup>28</sup> demonstrou que as associações entre fragilidade

e depressão e seus efeitos sobre a mortalidade tornaram-se mais fracos com o avançar da idade. Os autores sugeriram que a atuação de mecanismos adaptativos de regulação emocional seriam mais atuantes nos mais velhos, mesmo na presença de critérios de fragilidade.

Tanto nos estudos sobre mortalidade em idosos com depressão e nos estudos de fragilidade, há evidências de maior risco para o sexo masculino<sup>7,29</sup>, possivelmente mediadas por causas cardiovasculares, no contexto da depressão e da fragilidade<sup>30</sup>. Embora haja um percentual maior de frágeis entre as mulheres do que entre os homens, na presença de depressão, essa condição representa risco aumentado de morte maior para os homens<sup>28,30</sup>. Em estudo prospectivo, sintomas depressivos na medida de base representaram risco de mortalidade em homens, com ou sem ajuste por fragilidade<sup>29</sup>. Uma das hipóteses explicativas reside no compartilhamento de risco vascular que se associa tanto à mortalidade por causas gerais e específicas ao homem quanto à depressão, que se manifesta mais tardiamente no curso de vida<sup>14</sup>.

Cho et al.<sup>31</sup> encontraram associações entre baixo status socioeconômico e fragilidade e risco para mortalidade, mesmo após ajustes para covariáveis de saúde e funcionalidade. No presente estudo, a ausência de escolaridade formal associou-se a risco independente de mortalidade. Nas análises ajustadas, é possível que ela tenha perdido poder explicativo, quando em face do desempenho no MEEM, teste altamente sensível à escolaridade<sup>8</sup>.

As maiores dificuldades e fontes de críticas aos estudos de mortalidade são provenientes do controle das variáveis de confusão<sup>32</sup>. Neste estudo, decidiu-se controlar o número de doenças autorrelatadas (o que não evidenciou efeitos independentes ou conjuntos) e não controlar a presença de incapacidades para a realização de atividades instrumentais de vida diária (AIVD's)<sup>4</sup>. Tal escolha foi motivada pela observação das críticas sofridas pelo estudo de Ruiz-Grao et al.<sup>7</sup> por saturar o modelo de regressão com variáveis de grande influência sobre a mortalidade, tais como as AIVDs, comorbidades ponderadas e comportamentos de saúde, e por incluir idosos institucionalizados na amostra. Os críticos<sup>33</sup> consideraram que o poder explicativo da fragilidade foi reduzido, visto que a

única combinação significativa entre depressão e fragilidade em relação ao risco para mortalidade foi “pré-fragilidade e depressão”.

No curto prazo, a presença de incapacidades funcionais talvez seja uma das consequências mais presentes da combinação entre depressão e fragilidade<sup>4,7-8</sup>. O intuito do presente estudo foi chamar a atenção para os grupos de associação, a partir de estimativas de mortalidade com ajustes apenas por variáveis sociodemográficas e de saúde menos específicas.

Limitações metodológicas podem ser apontadas no que se refere aos dados disponíveis si e às escolhas analíticas. Idosos frágeis podem não ter sido suficientemente incluídos na linha de base. Não foram analisados os resultados de fragilidade na linha de base dos idosos perdidos no seguimento nem a incidência de outras doenças crônicas no período. Esses dados podem ter sofrido vieses de várias origens, cuja possibilidade de ocorrência não foi contemplada no presente estudo.

De forma complementar, devido ao tamanho da amostra e sua distribuição em subgrupos, não foi considerado interessante separar o status de pré-fragilidade e fragilidade. Assim, mais do que combinações de depressão e fragilidade, o estudo analisou as relações entre presença de sintomas depressivos em número significativo e algum dos critérios de fragilidade. A defesa dessa estratégia se justifica, uma vez que o traço distintivo do fenótipo da fragilidade reside na sua natureza contínua, cujos critérios têm sido úteis para explicar a mortalidade e a morbidade de idosos de contextos culturais diferentes<sup>2</sup>.

Se o risco representado pelas diferentes combinações de fragilidade e seus critérios é aditivo ou sinérgico, ainda é cedo para afirmar, considerando que não há dados suficientes para tanto. Park et al.<sup>34</sup> sugere que há efeito sinérgico entre depressão e força de preensão palmar, especialmente entre idosos do sexo masculino. Ward e Bhat<sup>33</sup> acreditam ser precoce a afirmação de que há interação entre os

riscos, frente à falta de consenso sobre mecanismos causais compartilhados.

Neste estudo, pode-se aventar a possibilidade de que depressão tenha sido a variável ordenadora dos riscos uma vez que sua presença isolada, e posteriormente, combinada com fragilidade, representou riscos superiores ao da condição de fragilidade isoladamente<sup>35</sup>. Na agenda de investimentos futuros de pesquisa sobre a temática, as análises de mortalidade por todas as causas deverão comparar os efeitos representados pelas associações de depressão com os níveis de fragilidade, com cada um dos seus critérios e com a pré-fragilidade, com ajustes por doenças específicas, como por exemplo as cardiovasculares<sup>30</sup>.

## CONCLUSÃO

Medidas de rastreamento de fragilidade e de sintomas depressivos tomadas em idosos residentes na comunidade podem ajudar a compor critérios específicos de estratificação de risco, uma vez que diferentes combinações de condições manifestam-se em diferentes trajetórias de envelhecimento e, em especial, riscos diferenciados de mortalidade. Os maiores riscos foram identificados na presença das combinações “depressão-robusto”, “depressão-frágil”, “sem depressão-frágil”, respectivamente.

A presença de sintomas depressivos pode ser o fator ordenador das combinações sobre a mortalidade dentro do período de uma década de vida aproximadamente, especialmente se os idosos são do sexo masculino, de idades de 75 anos e mais e menores desempenhos cognitivos. Depressão na velhice é uma condição identificável e tratável, e aumentam-se as evidências e intervenções efetivas no manejo da síndrome da fragilidade. O investimento em prevenção e intervenções sobre essas condições podem minimizar os indicadores de excesso em mortalidade por causas gerais.

Editado por: Tamires Carneiro de Oliveira Mendes

## REFERÊNCIAS

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56 (3): M146-M156. doi: 10.1093/gerona/56.3.M146.
2. Cesari M, Calvani R, Marzetti E. Frailty in Older Persons. *Clin Geriatr Med*. 2017;33(3):293-303. doi: 10.1016/j.cger.2017.02.002.
3. Nascimento PPP, Batistoni SST. Depression and frailty in old age: a narrative review of the literature published between 2008 and 2018. *Interface (Botucatu)*. 2019; 23: e180609. doi: 10.1590/interface.180609.
4. Coventry PA, McMillan D, Clegg A, Bown L, Feltz-Cornelis C, Gilbody S, et al. Frailty and depression predict instrumental activities of daily living in older adults: A population-based longitudinal study using the CARE75+ cohort. *PLoS One*. 2020;15(12): e0243972. Published 2020 Dec 15. doi: 10.1371/journal.pone.0243972.
5. Feng L, Nyunt MSZ, Feng L, Yap KB, Ng TP. Frailty predicts new and persistent depressive symptoms among community-dwelling older adults: finding from Singapore Longitudinal Aging Study. *JAMDA*. 2014; 15(1): 76e.7-e12. doi: 10.1016/j.jamda.2013.10.001.
6. McCall WV, Kintziger KW. Late-Life Depression: a global problem with few resources. *Psychiatr Clin North Am*. 2013; 36 (4). doi: 10.1016/j.psc.2013.07.001.
7. Ruiz-Grao MC, Sánchez-Jurado PM, Molina-Alarcón M, Hernández-Martínez A, Céspedes AA, Abizanda P. Frailty, depression risk, and 10-year mortality in older adults: the FRADEA study. *Int Psychogeriatr*. 2020; 33 (8): 803-12. doi:10.1017/s1041610220003506.
8. Soysal P, Veronese N, Thompson T, Kahl KG, Fernandes BS, Prina AM, et al. Relationship between depression and frailty in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2017; 36: 78-87. doi: 10.1016/j.arr.2017.03.005.
9. Brown PJ, Rutherford BR, Yaffe K, Tandler JM, Ray JL, Pott E, et al. The Depressed Frail Phenotype: the clinical manifestation of increased biological aging. *Am J Geriatric Psychiatry*. 2016; 24 (11): 1084-94. doi: 10.1016/j.jagp.2016.06.005.
10. Collard RM, Comijs HC, Naarding P, Oude Voshaar RC. Physical frailty: vulnerability of patients suffering from late-life depression. *Ageing Ment Health*. 2014; 18 (5): 570-8. doi: 10.1080/13607863.2013.827628.
11. Prina AM, Stubbs B, Veronese N, Guerra M, Kralj C, Llibre RJJ, et al. Depression and incidence of frailty in older people from six Latin American countries. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019;27(10):1072-1079. doi: 10.1016/j.jagp.2019.04.008.
12. Chang S-F, Lin P-L. Frail phenotype and mortality prediction: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Nurs Stud*. 2015; 52(8): 1362-74. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2015.04.005.
13. Xue Q, Bandeen-Roche K, Tian J, Kasper JD, Fried LP. Progression of physical frailty and the risk of all-Cause mortality: Is there a point of no return? *J Am Geriatr Soc*. 2020; 69(4): 908-15. doi: 10.1111/jgs.16976.
14. Diniz BS, Reynolds CF 3rd, Butters MA, Dew MA, Firmo JO, Lima-Costa MF, et al. The effect of gender, age, and symptom severity in late-life depression on the risk of all-cause mortality: the Bambuí Cohort Study of Aging. *Depress Anxiety*. 2014; 31(9): 787-95. doi: 10.1002/da.22226.
15. Wei J, Ruixue H, Zhang X, XU H, Xie L, Chandrasekar EK, et al. The association of late-life depression with all-cause and cardiovascular mortality among Community-dwelling older adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2019; 215: 449-55. doi: 10.1192/bjp.2019.74.
16. Chang H-S, Fang H-L, Ting T-T, Liang J, Chuang S-Y, Hsu C-C, et al. The co-occurrence of frailty (accumulation of functional deficits) and depressive symptoms, and its effect on mortality in older adults: a longitudinal study. *Clin Interv Aging*. 2019; 14: 1671-80. doi: 10.2147/CIA.S210072.
17. Neri AL, Yassuda MS, Araújo LF, Eulálio MC, Cabral BE, Siqueira MEC, et al. Metodologia e perfil sociodemográfico cognitivo e de fragilidade de idosos comunitários de sete cidades brasileiras: estudo FIBRA. *Cad. Saúde Públ*. 2013; 29 (4): 778-92. doi: 10.1590/S0102-311X20130004000015.
18. Brucki SMD, Nitrini R. Mini-Mental State Examination among lower educational levels and illiterates: transcultural evaluation. *Dement Neuropsychol*. 2010; 4(2): 120-5. doi: 10.1590/S1980-57642010DN40200008.
19. Almeida OP, Almeida AS. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Depressão Geriátrica (GDS) versão reduzida. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999; 57 (2-B): 421-6. doi: 10.1590/S0004-282X1999000300013.
20. Batistoni SST, Neri AL, Cupertino APFB. Validade da escala de depressão do Center for Epidemiological Studies (CES-D) entre idosos brasileiros. *Rev Saúde Públ*. 2007; 41 (4): 598-605. doi: 10.1590/S0034-891020070004000014.

21. Marucci M, Barbosa A. Estado nutricional e capacidade física. In: Lebrão ML, Duarte YAO, organizadores. SABE – Saúde, Bem-estar e Envelhecimento. Projeto SABE no município de São Paulo: uma abordagem inicial. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2003. p. 93-118.
22. Lustosa LP, Pereira DS, Dias RC, Britto RR, Parentoni NA, Pereira LSM. Tradução e adaptação transcultural do Minnesota Leisure Time Activities Questionnaire em idosos. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.* 2011; 5 (2): 57-65.
23. Nakano MM. Adaptação cultural do instrumento Short Physical Performance Battery - SPPB: adaptação cultural e estudo da confiabilidade [Dissertação de Mestrado]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2007.
24. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12:189-198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
25. Lawton MP, Brody EM. Assesment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969; 9(3):179-86. doi: 10.1097/00006199-197005000-00029.
26. Meneguci J, Meneguci CAG, Moreira MM, Pereira KR, Tribess S, Sasaki JE, et al. (2019). Prevalência de sintomatologia depressiva em idosos brasileiros: Uma revisão sistemática com metanálise. *J Bras de Psiquiatr.* 68(4), 221–230. doi: 10.1590/0047-2085000000250.
27. Melo RC, Cipolli GC, Buarque GLA, Yassuda MS, Cesari M, Oude Voshaar RC, et al. Prevalence of Frailty in Brazilian Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Nutr Health Aging.* 2020;24(7):708-716. doi:10.1007/s12603-020-1398-0.
28. Ji L, Qiao X, Jin Y, Si H, Liu X, Wang C. Age differences in the relationship between frailty and depression among community-dwelling older adults. *Geriatr Nurs.* 2020; 41 (4): 485-489. doi:10.1016/j.gerinurse.2020.01.021.
29. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Norman PE, Flicker L. Depression, frailty, and all-cause mortality: a Cohort Study of Men Older than 75 years. *J Am Med Dir Assoc.* 2015; 16 (4): 296-300. doi: 10.1016/j.jamda.2014.10.023.
30. Arts MHL, van den Berg KS, Marijnissen RM, Jonge L, Hegeman AJM, Collard RM, et al. Frailty as a predictor of mortality in late-life depression: a Prospective Clinical Cohort Study. *J Clin Psychiat.* 2021; 82 (3). doi: 10.4088/JCP.20m13277.
31. Cho J, Lee I, Park SH, Jin Y, Kim D, Kong JY, et al. Socioeconomic Status, Frailty, and All-Cause Mortality in Korean Older Adults: A 3-Year Population-Based Prospective Study. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:1903589. doi:10.1155/2017/1903589.
32. Miloyan B, Fried E. A reassessment of the relationship between depression and all-cause mortality in 3,604,005 participants from 293 studies. *World Psychiatry.* 2017; 16 (2): 219-220. doi:10.1002/wps.20439.
33. Ward DD, Bhat R. Do frailty and depression interact to heighten risk of death? *Int Psychogeriatr.* 2021; 33 (8): 755-757. doi:10.1017/S1041610220003968.
34. Park S, Cho J, Kim D, Jin Y, Lee I, Hong H, et al. Handgrip strength, depression, and all-cause mortality in Korean older adults. *BMC Geriatr.* 2019; 19 (1): 127. doi:10.1186/s12877-019-1140-0.
35. Ozer FF, Akin S, Soysal T, Gokcekuyu BM, Durmus NS. Depression in Frail Older Adults: Associations and Gender Difference. *North Clin Istanbul.* Epub ahead of print 26 October 2021. doi:10.14744/nci.2021.55938