

DEPRESSÃO COMO PREDITOR PARA FRAGILIDADE NOS IDOSOS: UMA REVISÃO NARRATIVA

Marcus Kiiti Borges (1); Ivan Aprahamian (2);

- (1) Doutorando em Psiquiatria, Instituto de Psiquiatria, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, IPq - *FMUSP*, marcuskiiti@gmail.com
- (2) Docente do Programa de Pós Graduação do Instituto de Psiquiatria, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, IPq – *FMUSP*, e do Departamento de Clínica Médica e Geriatria da Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ), ivan.aprahamian@gmail.com

Resumo

Introdução: A relação entre depressão e fragilidade ainda é controversa e baseada em poucos estudos longitudinais. Revisões sistemáticas sobre o tema suportam a hipótese que haveria uma potencial sobreposição de fatores clínicos e epidemiológicos de ambas. Dados da literatura demonstram que a depressão está substancialmente associada à fragilidade, com coeficientes de correlação variando de 0,61 a 0,70. Este estudo de revisão da literatura tem como objetivo avaliar a relação entre a depressão e a fragilidade. **Metodologia:** Nós realizamos uma revisão narrativa. Descritores usados para busca no PubMed foram: "aged" AND "frailty" AND "elderly" OR "depressive disorder" AND "depression". Critérios de inclusão e exclusão foram utilizados. **Resultados:** Evidências da literatura mostram a relação bidirecional e possíveis ligações causais entre a depressão geriátrica e a fragilidade. Estudos com desenho longitudinal, buscando avaliar a relação de causalidade entre depressão e fragilidade, são escassos na literatura. Quatro estudos longitudinais, com qualidade metodológica, avaliaram o risco para o desenvolvimento de fragilidade entre idosos deprimidos, sendo um destes estudos conduzido no Brasil. **Conclusão:** Conclui-se que a associação que ocorre entre condições médicas e transtornos depressivos, pode ser bidirecional, ou seja, um problema de saúde pode favorecer uma predisposição ao transtorno psiquiátrico e conferir piores resultados à condição clínica. Este estudo de revisão demonstrou que a relação prospectiva entre a sintomatologia depressiva e o risco aumentado de incidência na fragilidade foi robusta, enquanto que a relação inversa foi menos conclusiva.

Palavras-chave

Idoso, fragilidade, depressão.

Introdução

A relação entre depressão e fragilidade ainda é controversa e baseada em poucos estudos longitudinais. Revisões sistemáticas sobre o tema suportam a hipótese que haveria uma potencial sobreposição de fatores clínicos e epidemiológicos de ambas.^{1,2,3,4} Há ainda uma incerteza se a fragilidade poderia ser uma causa, comorbidade ou consequência da depressão, ou vice-versa. Estudos prévios sugerem uma evidência de que ambas constituem-se em entidades separadas, fenomenologicamente.^{5,6} Tanto a depressão quanto a fragilidade estão associadas à perda de qualidade de vida, elevação no número de comorbidades e por fim, maior declínio cognitivo e mortalidade.^{7,8,9}

Os fatores de risco para transtornos depressivos são bem estabelecidos pela literatura, dentre os quais se destacam: sexo feminino, histórico prévio de depressão, isolamento social, viuvez, divórcio, baixo nível sociocultural, comorbidades clínicas, dor mal controlada, insônia, perda funcional e comprometimento cognitivo.¹⁰

Um cenário muito frequente em idosos é a presença do número elevado de doenças crônicas, também chamadas de comorbidades clínicas. O transtorno depressivo aumenta o risco de várias doenças cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica, e pode ser considerado um fator independente tão importante quanto os fatores de risco clássicos para estas doenças. A depressão pós-acidente vascular cerebral aumenta a mortalidade em 3,4 vezes, e o infarto do miocárdio eleva em quatro vezes mais o risco de morte.^{11,12}

Na direção inversa, a depressão pode surgir como resultado de deficiências e limitações nas esferas pessoais, sociais e laborais, que acompanham doenças crônicas, desencadeando um ciclo entre a sintomatologia depressiva e as comorbidades clínicas.¹³ Além disso, o transtorno depressivo pode desencorajar comportamentos saudáveis ou ações preventivas, culminando em um prognóstico ainda mais crítico para o controle das doenças, orgânicas ou psiquiátricas.

Depressão parece ser um preditor para diversos desfechos desfavoráveis como quedas, dependência funcional, pior qualidade de vida, pior evolução de comorbidades, hospitalização, institucionalização e morte.^{14,15} Razões para mortalidade não estão bem estabelecidas, mas podem advir de estilo de vida prejudicial, pior evolução das próprias comorbidades e diminuição da variabilidade da frequência cardíaca.^{16,17} A depressão também é o principal fator de risco para o suicídio entre idosos.¹⁸

Dados da literatura demonstram que a depressão está substancialmente associada à síndrome de fragilidade (SF), com coeficientes de correlação variando de 0,61 a 0,70.^{19,20} Este estudo de revisão da literatura tem como objetivo avaliar a relação entre a depressão e a fragilidade, visto que a associação destas condições ainda é pouco explorada na literatura médica, sobretudo com poucos estudos fornecendo dados longitudinais.

Metodologia

Nós realizamos uma revisão narrativa. Descritores usados para busca no PubMed foram: "aged" AND "frailty" AND "elderly" OR "depressive disorder" AND "depression". Critérios de inclusão foram: (1) estudos longitudinais publicados na língua inglesa; (2) prevalência e incidência de fragilidade e/ou depressão em idosos com 60 anos ou mais; (3) grupo controle quando incluído (composto por idosos pré-frágeis ou robustos). Critérios de exclusão foram: (1) critérios diagnósticos de fragilidade não reconhecidos; (2) depressão avaliada por instrumentos de rastreio não validados; (3) cartas, editoriais, revisões e estudos retrospectivos ou transversais.

Resultados

16200 estudos foram identificados. Após a leitura dos títulos e resumos, com base nos critérios de elegibilidade para este estudo, 48 artigos foram selecionados. Após a leitura do texto completo, 40 artigos foram excluídos, pois não atendem aos critérios de inclusão, totalizando 8 estudos incluídos (**Figura 1**).

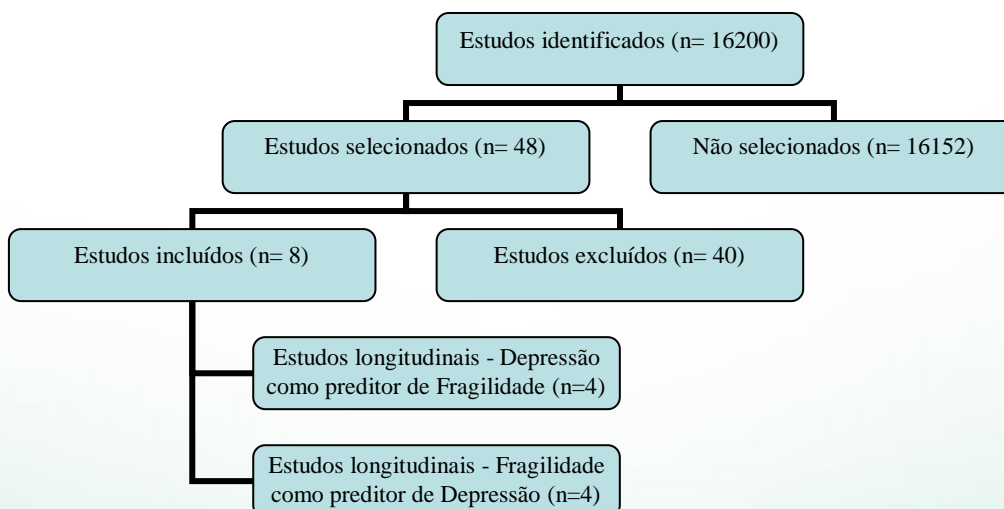


Figura 1. Identificação e seleção dos estudos

As razões para a exclusão de 40 artigos foram: 24 estudos transversais (sendo 5 estudos brasileiros); 4 estudos eram revisões sistemáticas; 4 eram estudos longitudinais (2 apresentavam outros desfechos, tais como mortalidade, risco de quedas e institucionalização, e outros 2 não demonstravam a associação direta entre fragilidade e depressão); 3 estudos mostraram associação indireta com inflamação, e outros 3 estudos com depressão vascular; 2 estudos eram uma carta e um editorial, respectivamente.

Após revisar aspectos fundamentais sobre a SF e a depressão em idosos, é interessante salientar as evidências da literatura sobre a relação bidirecional e possíveis ligações causais entre a depressão geriátrica e a SF. Estudos com desenho longitudinal, buscando avaliar a relação de causalidade entre depressão e SF, são escassos na literatura (n=8). Somente 4 estudos se dedicaram à exploração da depressão geriátrica modulando a incidência da SF. (**Tabela 1**)

Tabela 1. Estudos longitudinais sobre a relação entre depressão e fragilidade

Estudos	População/idade média (idade), % de mulheres Tempo de seguimento	Prevalência de Fragilidade/ Depressão	Incidência de Fragilidade/ Depressão	Resultados principais
Depressão como preditor de Fragilidade				
Woods et al. 2005	40657, 65-79 anos, 100% mulheres, Seguimento= 5,9 anos	16,3%/ _	14,8%/ _	Depressão, maior idade, condições crônicas e tabagismo foram associados como preditores de fragilidade.
Lakey et al. 2012	27652, 65-79 anos, 100% mulheres, Seguimento= 3 anos	_/ 6,5%	14,9%/ _	Sintomas depressivos e uso de antidepressivos foram associados a fragilidade.
Paulson e Lichtenberg 2013	1361, ≥ 80 anos, média = 84,1 anos, 100% mulheres Seguimento= 4 anos	31,5%/ 32,8%	31,8%/ 22%	Depressão vascular e fatores de risco para doença cerebrovascular foram um preditor significativo para fragilidade.
Aprahamian et al. 2018	881, ≥ 60 anos, média = 81,6 anos, 72,9% mulheres Seguimento= 12 meses	37,7%/ 18,7%	9%/ 4,7%	Combinação de depressão e uso de antidepressivo (monoterapia com ISRS) foi associada com fragilidade no <i>baseline</i>

				(OR= 2,82, IC95%= 1,69-4,69) e, após 12 meses (OR= 2,75, IC95%= 1,84-4,11).
Fragilidade como preditor de Depressão				
Feng et al. 2014	1827, ≥ 55 anos, média = 65,9 anos, 64,3% mulheres Seguimento= 4 anos	2,5%/ 11,4%	_ / 2,4%	Fragilidade mais que dobrou o risco de surgimento de depressão (OR= 2,36, IC95%= 1,08-5,15).
Makizako et al. 2015	3025, ≥ 65 anos, média = 71,4 anos, 50,3% mulheres Seguimento= 15 meses	_ / _	_ / 7,5%	Fragilidade foi um preditor independente para sintomas depressivos (OR= 1,86, IC95%= 1,05-3,28).
Collard et al. 2015	888, ≥ 65 anos, média = 73,4 anos, 56,3% mulheres Seguimento= 9 anos	21,3%/ 6,8%	_ / 30,6%	Idosos frágeis apresentaram um risco de depressão 26% maior (RR=1,26, IC95%= 1,09-1,45) e menores taxas de remissão da depressão (RR= 0,72, IC95%= 0,58- 0,91).
Collard et al. 2017	280, ≥ 60 anos, média = 70,7 anos, 66,1% mulheres Seguimento= 2 anos	26,4%/ 100%	_ / _	Fragilidade foi associada com maior gravidade do quadro depressivo. A diminuição dos sintomas depressivos foi maior entre os idosos frágeis.

Quatro estudos com qualidade metodológica avaliaram a associação longitudinal entre a depressão e a SF. ^{21,22,23,24} Lakey e colaboradores²¹ acompanharam 1.794 mulheres entre 65 e 79 anos, inicialmente sem fragilidade, participantes da coorte do *Women's Health Initiative Observational Study* por 3 anos. O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre depressão e uso de antidepressivo na incidência de fragilidade. Pacientes parkinsonianas ou recebendo medicações relacionadas foram excluídas. Fragilidade foi avaliada através dos critérios modificados de Fried. Os sintomas de depressão foram avaliados através do *Burnam 8-item Depression Screening Instrument*. A prevalência de depressão foi de 6,5%, com 18,5% apresentando sintomatologia. Os antidepressivos mais utilizados foram os agentes tricíclicos

(44,5%), seguidos pelos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) (41,3%). Após 3 anos de seguimento, 31,3% foram classificadas como pré-frágeis e 14,9% como frágeis. A depressão foi um fator associado ao desenvolvimento de fragilidade de forma significativa, com risco crescente e proporcional aos sintomas depressivos; os sintomas graves, *odds ratio* (OR=2,19, Intervalo de Confiança - IC95% = 1,86-2,59); sintomas moderados, (OR=1,31, IC95% 1,14-1,50). O tempo de duração do uso de antidepressivos não influenciou sobre o risco para fragilidade. A incidência de fragilidade foi maior com sintomas depressivos (2,05), uso de antidepressivos (1,73) e com a combinação de ambos (OR=3,63) quando comparados aos grupos de não usuários e assintomáticos. O risco segundo o grupo de antidepressivos foi diferente: 1,52 para tricíclicos, 1,86 para inibidores de recaptção de serotonina (ISRS) e 2,94 para combinação de dois ou mais agentes podendo não pertencer aos dois primeiros grupos (o uso de duas medicações infere maior gravidade e cronicidade da doença).²¹ Depressão, maior idade, condições crônicas e tabagismo foram significativamente associados como preditores de fragilidade na análise da coorte do *Women's Health Initiative Observational Study*, envolvendo 40.657 mulheres entre 65 e 79 anos após 5,9 anos de seguimento.²²

Aprahamian e colaboradores²³ avaliaram a associação longitudinal entre depressão e uso de antidepressivo (ISRS) e SF, após um seguimento de 1 ano. Um total de 881 idosos com uma média de idade de 81 anos, predominantemente, mulheres (73% da amostra) com baixo nível educacional (média de 4 anos de escolaridade), história de uso de vários medicamentos (média de 8 medicações) e multimorbidade (mais de 2 doenças). Desfecho principal mostrou que a combinação de depressão e uso de antidepressivo (monoterapia com ISRS) foi significativamente associada com fragilidade no *baseline* (OR=2,82, IC95% 1,69-4,69) e, após 12 meses (OR=2,75, IC95% 1,84-4,11).²³

Paulson e Lichtenberg²⁴ analisaram dados sobre o risco de fragilidade a partir da depressão vascular na coorte de mulheres com 80 anos ou mais do *Health and Retirement Survey*. O diagnóstico de depressão vascular provável foi definido pela presença de sintomas depressivos, juntamente com dois ou mais fatores de alto risco para doença cerebrovascular. A SF foi avaliada através de critérios modificados de Fried. A prevalência de SF e depressão foi de 31,5% e 32,8%, com incidência de 31,8% e 22%, respectivamente, após 4 anos de seguimento. Tanto a prevalência quanto a incidência da fragilidade dependeram da presença de fatores de risco cerebrovascular e dos sintomas depressivos. Um modelo de regressão logística resultou em uma chance pouco mais de duas vezes para o desenvolvimento de SF entre idosas

com depressão vascular quando considerado o perfil de fatores cerebrovasculares e sintomas depressivos mais graves.²⁴

Três estudos envolvendo idosos frágeis da comunidade demonstraram maior incidência de depressão.^{25,26,27} Feng e colaboradores²⁵ avaliaram 1.827 chineses com 55 anos ou mais, vindos da comunidade e participantes do *Singapore Longitudinal Aging Study*. Foram excluídos pacientes em uso de antidepressivos. A presença de depressão foi avaliada pelo GDS-15 e a fragilidade segundo os critérios modificados de Fried. Fragilidade foi associada com depressão tanto na análise transversal (OR 2,36, IC95% 1,08-5,15) como na longitudinal (OR=3,09, IC95% 1,12-8,50) após 4 anos. Somente o componente de exaustão (fadiga) da fragilidade foi associado com os sintomas depressivos na análise inicial (OR=4,16, IC95% 2,77-6,25) e final (OR=2,38, IC95% 1,39-4,06).²⁵

De forma semelhante, Makizako e colaboradores²⁶ avaliaram idosos comunitários do *Obu Study of Health Promotion for the Elderly*. Os sintomas depressivos foram avaliados com a mesma escala (GDS-15) e a SF através de instrumento validado localmente. Foram excluídos portadores das doenças de Parkinson e Alzheimer, deprimidos, com Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) menor que 18 e aqueles com dependência funcional. Fragilidade (OR=1,86, IC95% 1,05-3,28) e pior percepção da saúde (OR=1,86, IC95% 1,30-2,66) foram preditores significativos para a apresentação de sintomas depressivos.²⁶

Além de observar a incidência de depressão entre idosos com SF, o estudo conduzido na coorte do InCHIANTI (*Invecchiare in Chianti*) também avaliou o papel da SF na remissão de sintomas depressivos através do *Center for Epidemiological Studies – Depression Scale* (CES-D) durante o seguimento de 3, 6 e 9 anos.²⁷ O trabalho envolveu 1.155 adultos acima de 65 anos e foi um dos poucos que aplicou os critérios de Fried sem adaptações. Na amostra com depressão, 50,8% apresentaram remissão do quadro. A SF foi associada com 26% maior incidência para depressão (RR=1,26, IC95% 1,09–1,45, $p = 0,002$) e 28% menor chance para remissão (RR=0,72, IC95% 0,58– 0,91, $p = 0,005$). A análise foi repetida excluindo-se o item exaustão e mesmo assim a associação continuou positiva. A atividade física reduzida foi o único componente da SF associado a ambos os desfechos.²⁷

Um único estudo avaliou pacientes ambulatoriais (estudo NESDO), com o objetivo de avaliar se a SF prediz a não remissão de sintomas depressivos e se seria associada a maior gravidade da depressão.²⁸ Foi realizada uma avaliação inicial e preenchimento de questionário pelo paciente a cada semestre. Todos os participantes possuíam diagnóstico de uma síndrome

depressiva: transtorno depressivo maior (TDM), depressão menor ou distímia, e 26,5% tinham dois diagnósticos. Frágeis remitiram menos seus sintomas (55,4% comparado a 51,5% dos pré-frágeis e 30,6% dos robustos). A SF foi associada com maior gravidade do quadro depressivo ao longo dos 2 anos de observação. Houve interação significativa entre SF e tempo, implicando na influência do estado de fragilidade no curso dos sintomas depressivos. Apesar da maior gravidade da depressão associada à SF, a diminuição dos sintomas depressivos ao longo do tempo foi maior entre frágeis.²⁸

Conclusões

Conclui-se que a associação que ocorre entre condições médicas e transtornos depressivos, pode ser bidirecional, ou seja, um problema de saúde pode favorecer uma predisposição ao transtorno psiquiátrico e conferir piores resultados à condição clínica. Como exemplo, pode-se citar a síndrome da fragilidade (SF) que pode potencializar o transtorno depressivo, e o mesmo pode desencadear pior prognóstico e ser fator de risco para a SF. Este estudo de revisão demonstrou que a relação prospectiva entre a sintomatologia depressiva e o risco aumentado de incidência na fragilidade foi robusta, enquanto que a relação inversa foi menos conclusiva.

Referências:

1. Mezuk B, Edwards L, Lohman M, Choi M, Lapane K. Depression and frailty in later life: a synthetic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27:879-92.
2. Buigues C, Padilla-Sánchez C, Garrido JF, Navarro-Martínez R, Ruiz-Ros V, Cauli O. The relationship between depression and frailty syndrome: a systematic review. *Aging Ment Health*. 2015;19:762-72.
3. Vaughan L, Corbin AL, Goveas JS. Depression and frailty in later life: a systematic review. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1947-58.
4. Soysal P, Veronese N, Thompson T, Kahl KG, Fernandes BS, Prina AM, Solmi M, Schofield P, Koyanagi A, Tseng PT, Lin PY, Chu CS, Cosco TD, Cesari M, Carvalho AF, Stubbs B. Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2017;36:78-87.
5. Lohman M, Dumenci L, Mezuk B. Sex differences in the construct overlap of frailty and depression: evidence from the health and retirement study. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:500-5.
6. Brown PJ, Rutherford BR, Yaffe K, Tandler JM, Ray JL, Pott E, Chung S, Roose SP. The Depressed Frail Phenotype: The Clinical Manifestation of Increased Biological Aging. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24:1084-94.
7. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381:752-62.

8. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J.* 2014;35:1365-72.
9. Potter GG, McQuoid DR, Whitson HE, Steffens DC. Physical frailty in late-life depression is associated with deficits in speed-dependent executive functions. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2016;31:466-74.
10. Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1147-1156.
11. Whyte EM, Mulsant BH, Vanderbilt J, Dodge HH, Ganguli M. Depression after stroke: a prospective epidemiological study. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:774-8.
12. Frasure-Smith N, Lespérance F, Juneau M, Talajic M, Bourassa MG. Gender, depression, and one-year prognosis after myocardial infarction. *Psychosom Med.* 1999;61:26-37.
13. Daskalopoulou M, George J, Walters K, Osborn DP, Batty GD, Stogiannis D, et al. Depression as a risk factor for the initial presentation of twelve cardiac, cerebrovascular, and peripheral arterial diseases: Data Linkage Study of 1.9 Million Women and Men. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153838.
14. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Differential mortality rates in major and subthreshold depression: meta-analysis of studies that measured both. *Br J Psychiatry.* 2013;202:22-7.
15. Prina AM, Huisman M, Yeap BB, Hankey GJ, Flicker L, Brayne C, Almeida OP. Association between depression and hospital outcomes among older men. *CMAJ.* 2013;185:117-23.
16. Almeida OP, Alfonso H, Pirkis J, Kerse N, Sim M, Flicker L, Snowdon J, Draper B, Byrne G, Goldney R, Lautenschlager NT, Stocks N, Scazufca M, Huisman M, Araya R, Pfaff J. A practical approach to assess depression risk and to guide risk reduction strategies in later life. *Int Psychogeriatr.* 2011;23:280-91.
17. Atlantis E, Shi Z, Penninx BJ, Wittert GA, Taylor A, Almeida OP. Chronic medical conditions mediate the association between depression and cardiovascular disease mortality. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2012;47:615-25.
18. Waern M, Runeson BS, Allebeck P, Beskow J, Rubenowitz E, Skoog I, Wilhelmsson K. Mental disorder in elderly suicides: a case-control study. *Am J Psychiatry.* 2002;159:450-5.
19. Taylor WD. Clinical practice. Depression in the elderly. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1228-36.
20. Lohman, M., Dumenci, L., Mezuk, B. Depression and Frailty in Late Life: Evidence for a Common Vulnerability. *Journals Gerontol. Ser. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2016;71, 630–640.
21. Lakey SL, LaCroix AZ, Gray SL, Borson S, Williams CD, Calhoun D, Goveas JS, Smoller JW, Ockene JK, Masaki KH, Coday M, Rosal MC, Woods NF. Antidepressant use, depressive symptoms, and incident frailty in women aged 65 and older from the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:854-61.
22. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, Masaki K, Murray A, Newman AB; Women's Health Initiative. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1321-30.
23. Aprahamian I, Suemoto CK, Lin SM, de Siqueira ASS, Biella MM, de Melo BAR, Jacob-Filho W. Depression is associated with self-rated frailty in older adults from an outpatient clinic: a prospective study. *Int Psychogeriatr.* 2018;13:1-10.
24. Paulson D, Lichtenberg PA. Vascular depression: an early warning sign of frailty. *Aging Ment Health.* 2013a;17:85-93.
25. Feng L, Nyunt MSZ, Feng L, Yap KB, Ng TP. Frailty predicts new and persistent depressive

- symptoms among community-dwelling older adults: findings from singapore longitudinal aging study. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15:76.e7-76.e12.
26. Makizako H, Shimada H, Doi T, Yoshida D, Anan Y, Tsutsumimoto K, Uemura K, Liu-Ambrose T, Park H, Lee S, Suzuki T. Physical frailty predicts incident depressive symptoms in elderly people: prospective findings from the Obu Study of Health Promotion for the Elderly. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16:194-9.
 27. Collard RM, Comijs HC, Naarding P, Penninx BW, Milaneschi Y, Ferrucci L, Oude Voshaar RC. Frailty as a predictor of the incidence and course of depressed mood. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16:509-14.
 28. Collard RM, Arts MHL, Schene AH, Naarding P, Oude Voshaar RC, Comijs HC. The impact of frailty on depressive disorder in later life: Findings from the Netherlands Study of depression in older persons. *Eur Psychiatry.* 2017;43:66-72.