

## O PRESENTE E O FUTURO

### REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

# Intervenções para fragilidade em idosos com doença cardiovascular



## Revisão do Estado da Arte do JACC

Naila Ijaz, MD,<sup>a</sup> Brian Buta, MHS,<sup>b</sup> Qian-Li Xue, PHD,<sup>c</sup> Denise T. Mohess, MD,<sup>a,d</sup> Archana Bushan, MD,<sup>a,d</sup> Henry Tran, MD,<sup>a</sup> Wayne Batchelor, MD, MHS,<sup>a</sup> Christopher R. deFilippi, MD,<sup>a</sup> Jeremy D. Walston, MD,<sup>b,c</sup> Karen Bandeen-Roche, PHD,<sup>b</sup> Daniel E. Forman, MD,<sup>e</sup> Jon R. Resar, MD,<sup>f</sup> Christopher M. O'Connor, MD,<sup>a</sup> Gary Gerstenblith, MD,<sup>b,f</sup> Abdulla A. Damluji, MD, PHD<sup>a,b,f</sup>

### RESUMO

Com o envelhecimento da população mundial, grande parte dos pacientes atendidos na prática clínica cardiovascular são idosos, mas muitos pacientes também apresentam sinais de fragilidade física. A doença cardiovascular e a fragilidade são interdependentes e têm a mesma base fisiológica que predispõe à progressão dos dois processos patológicos. A fragilidade pode ser definida como um fenômeno de maior vulnerabilidade a estressores devido à diminuição das reservas fisiológicas em pacientes idosos e, portanto, leva a desfechos clínicos ruins após eventos cardiovasculares. Existem vários mecanismos fisiopatológicos para o desenvolvimento da fragilidade: declínio cognitivo, inatividade física, má nutrição e falta de suporte social; esses fatores de risco oferecem oportunidade para vários tipos de intervenções que visam a prevenir, melhorar ou reverter o desenvolvimento da síndrome da fragilidade no contexto da doença cardiovascular. Não há nenhum estudo convincente que demonstre uma intervenção bem-sucedida para melhorar uma medida global de fragilidade. Dados emergentes de pacientes internados com insuficiência cardíaca indicam que as intervenções associadas a desfechos positivos na fragilidade e na função física são multidimensionais e incluem reabilitação cardíaca personalizada. A prática clínica cardiovascular contemporânea deve identificar ativamente pacientes com fragilidade física que poderiam se beneficiar de intervenções para fragilidade e ter como objetivo fornecer essas terapias em um modelo centrado no paciente para otimizar a qualidade de vida, principalmente após intervenções cardiovasculares. (J Am Coll Cardiol 2022;79:482-503) © 2022 Os autores. Publicado por Elsevier em nome da American College of Cardiology Foundation. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Nos Estados Unidos, como no resto do mundo desenvolvido, há uma população de idosos em rápido crescimento, com adultos de 65 anos ou mais representando 16,5% da população em 2019<sup>1</sup>. Esse número deve aumentar para 20,3% até 2030, quando todos os *baby boomers* atingirem 65 anos de idade. Em 2034, os idosos superarão as crianças, e quase um em cada quatro americanos terá mais de 65 anos em 2060<sup>2</sup>.

Isso tem muitas implicações para a prática da medicina cardiovascular, visto que os idosos são desproporcionalmente afetados por doenças cardiovasculares (DCVs). A prevalência de DCV aumenta com a idade, e os desfechos são piores para aqueles com mais de 75 anos com síndromes geriátricas coexistentes<sup>3</sup>. Entre 2015 e 2018, a prevalência de DCV foi de 75% a 77% na faixa de 60 a 79 anos e de 89% a 90% na faixa de 80 anos ou



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

<sup>a</sup>The Inova Center of Outcomes Research, Inova Heart and Vascular Institute, Falls Church, Virgínia, EUA; <sup>b</sup>Johns Hopkins Older Americans Independence Center e o Center on Aging and Health, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, EUA; <sup>c</sup>Divisão de Geriatria e Gerontologia, Departamento de Medicina, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, EUA; <sup>d</sup>Divisão de Medicina Geriátrica, Departamento de Medicina, Inova Health, Falls Church, Virgínia, EUA; <sup>e</sup>Seção de Cardiologia Geriátrica, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pensilvânia, EUA; e <sup>f</sup>Divisão de Cardiologia, Departamento de Medicina, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, EUA.

George Taffet, MD, atuou como editor associado convidado neste artigo. Christie Ballantyne, MD, atuou como editor-chefe convidado neste artigo.

Os autores informam que estão em conformidade com os comitês de estudos com humanos e com os regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Recebido em 24 de setembro de 2021; aceito em 3 de novembro de 2021.

**DESTAQUES**

- A síndrome da fragilidade física está associada a desfechos ruins após eventos cardiovasculares.
- A etiologia da fragilidade em idosos é multifatorial e específica de cada paciente.
- Intervenções multimodais, incluindo reabilitação cardíaca, podem reduzir a fragilidade.

mais<sup>4</sup>. Pacientes muito idosos apresentam maior mortalidade<sup>5</sup> e maior risco de incapacidade após internações<sup>6</sup>. Eles também são mais propensos a ter mais tempo de internação hospitalar e são menos propensos a receber alta para seus locais de residência originais<sup>4</sup>. Esse fenômeno de maior vulnerabilidade a estressores devido à diminuição das reservas fisiológicas em idosos é denominado fragilidade, que recentemente ganhou grande interesse entre os cardiologistas devido às mudanças demográficas da população norte-americana<sup>7</sup>.

A síndrome da fragilidade tem sido descrita em um espectro que varia desde a ausência de fragilidade, denominado de estado robusto/não frágil, passando para pré-frágil e, em seguida, fisicamente frágil<sup>8</sup>. O estado pré-frágil aumenta o risco de progressão para fragilidade, e a fragilidade aumenta o risco de incapacidade, um estado distinto da fragilidade<sup>9</sup>. Dependendo

do instrumento utilizado para avaliar a fragilidade, a prevalência de fragilidade entre idosos da comunidade varia de 4,0% a 59,1%, e a prevalência de pré-fragilidade varia de 18,7% a 53,1%<sup>10</sup>, mas as maiores estimativas são observadas em pacientes idosos com DCV. Há uma forte associação bidirecional entre DCV e fragilidade, com uma resposta dependente da dose de não frágil a frágil. A pré-fragilidade e a fragilidade estão independentemente associadas a um maior risco de desenvolver DCV<sup>11</sup>.

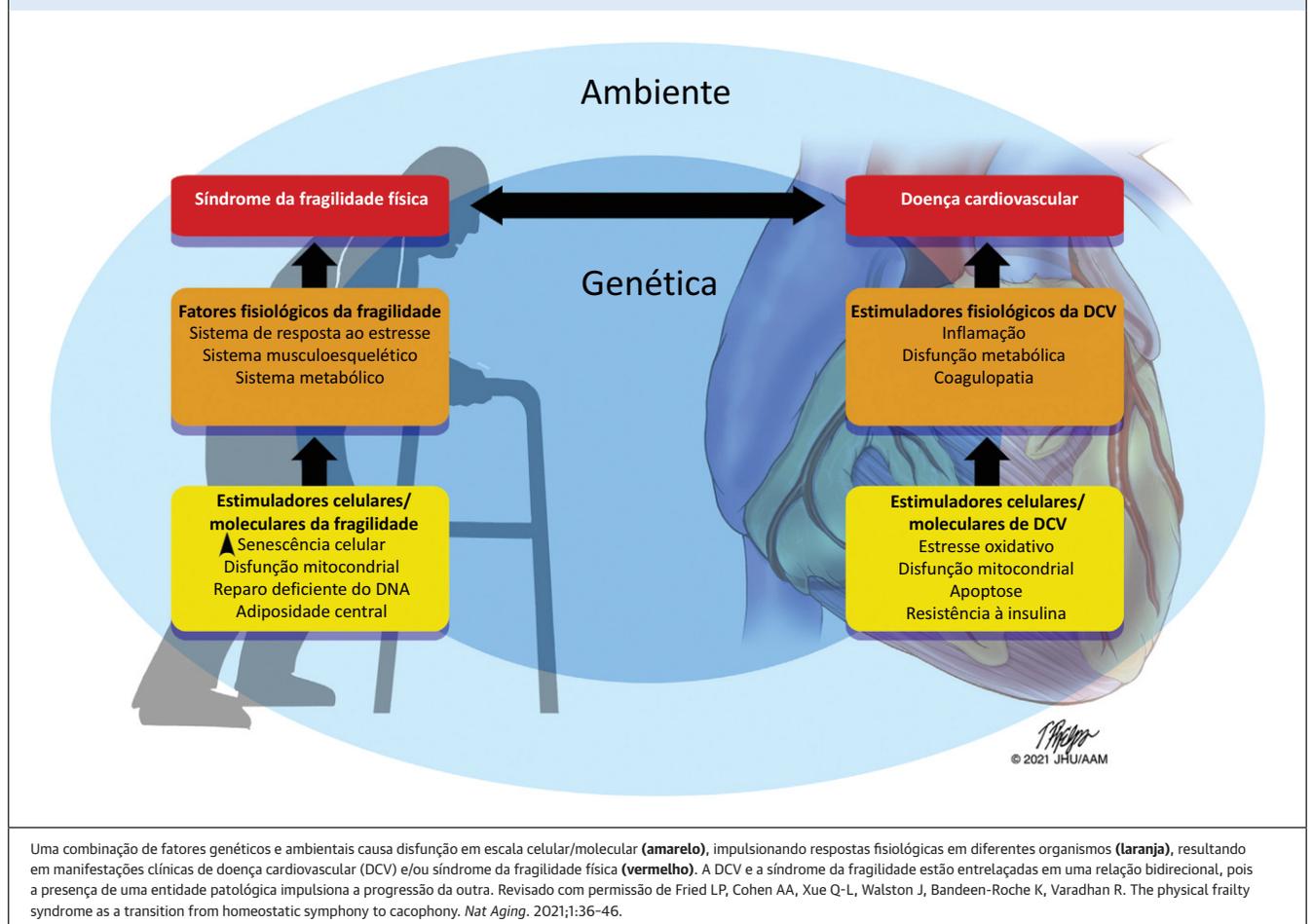
O ambiente hospitalar, com imobilização, jejum, privação de sono e desorientação, pode piorar drasticamente a fragilidade física, com perda rápida e severa de massa e função muscular. O resultado é a “síndrome pós-hospitalar”, com altas taxas de reinternação, mortalidade e internações em casas de repouso; incapacidade física prolongada; má qualidade de vida; e altos custos de saúde<sup>12</sup>. Assim, intervenções destinadas a prevenir, retardar ou reverter a fragilidade podem influenciar a saúde cardiovascular em pacientes idosos. Nesta revisão do estado da arte, discutimos as várias definições de fragilidade, os instrumentos usados para medir a fragilidade na prática clínica e as intervenções propostas para prevenir, reverter ou retardar a progressão da fragilidade em pacientes com DCV.

**ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS**

- CRM** = cirurgia de revascularização miocárdica
- DCV** = doença cardiovascular
- EFC** = Escala de Fragilidade Clínica
- EFT** = *Essential Frailty Toolset* (conjunto de ferramentas essenciais de fragilidade)
- HMB** = beta-hidroxi-beta-metilbutirato
- IC** = insuficiência cardíaca
- MEEM** = Miniexame do Estado Mental
- mTOR** = alvo da rapamicina em mamíferos
- NHATS** = *National Health and Aging Trends Study*
- SPPB** = *Short Physical Performance Battery* (Bateria de Desempenho Físico de Curta Duração)
- TAVR** = substituição da valva aórtica transcaterter
- TCGM** = teste de caminhada de 6 minutos
- TUG** = teste *Timed Up and Go*

<b>TABELA 1 Definições conceituais das síndromes de fragilidade em pacientes com doença cardiovascular</b>	
<b>Tipo de fragilidade</b>	<b>Definição</b>
<b>Fragilidade física</b>	
Fenótipo de fragilidade de Fried	Síndrome clínica de vulnerabilidade aumentada resultante do declínio associado à idade em termos de reserva e função em vários sistemas fisiológicos, de modo que a capacidade de lidar com o estresse agudo diário fica comprometida.
Definição de consenso (JAMDA)	Uma síndrome clínica com múltiplas causas e contribuintes que é caracterizada por diminuição da força, resistência e função fisiológica, o que aumenta a vulnerabilidade de um indivíduo para desenvolver maior dependência e/ou leva ao óbito.
Definição da OMS	Um estado clinicamente reconhecível em que a capacidade dos idosos de lidar com estressores diários ou agudos é comprometida por uma vulnerabilidade aumentada causada por declínios da reserva fisiológica e da função associados à idade em vários organismos.
<b>Fragilidade cognitiva</b>	
Síndrome de fragilidade cognitiva/ pré-demência	Estado de vulnerabilidade cognitiva exposto a fatores de risco vascular com maior probabilidade de progressão para demência manifesta.
Definição da IANA/IAGG	Manifestação clínica heterogênea caracterizada pela presença simultânea de fragilidade física e comprometimento cognitivo.
Definição de Ruan	Uma síndrome clínica heterogênea de comprometimento cognitivo (CDR $\leq$ 0,5) que se desenvolve em pacientes idosos e é causada por fatores físicos (como fragilidade física e fragilidade pré-física). Não é considerada uma forma de demência resultante da DA ou outros quadros clínicos. Os dois subtipos são: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragilidade cognitiva reversível: DCS e/ou biomarcadores positivos resultantes de fatores físicos quando não relacionados a um evento agudo ou diagnóstico clínico de doenças neurodegenerativas e mentais</li> <li>• Fragilidade cognitiva potencialmente reversível: CCL (CDR = 0,5)</li> </ul>
<b>Fragilidade psicossocial</b>	
Definição conceitual integral de fragilidade	Um estado dinâmico que afeta um indivíduo que sofre perdas em um ou mais domínios do funcionamento humano (físico, psicológico, social), causado pela influência de uma série de variáveis e que aumenta o risco de desfechos adversos. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Psicológico: declínio na cognição, no humor e na habilidade de enfrentar dificuldades</li> <li>• Social: declínio nas relações sociais e no apoio social</li> </ul>
Fragilidade social	Um estado constante de estar em risco de perder, ou ter perdido, recursos sociais e gerais, atividades ou habilidades que são importantes para satisfazer uma ou mais necessidades sociais básicas durante a vida.
<b>Fragilidade nutricional</b>	
Fragilidade nutricional	Estado (sarcopenia) visto em idosos vulneráveis, caracterizado por perda súbita e significativa de peso e perda de massa e força muscular (com copenia), ou uma perda essencial de reservas fisiológicas, tornando o indivíduo suscetível à incapacidade.
CCL = comprometimento cognitivo leve; CDR = escala de avaliação clínica da demência; DA = doença de Alzheimer; DCS = declínio cognitivo subjetivo; IAGG = Associação Internacional de Gerontologia e Geriatria; IANA = Academia Internacional de Nutrição e Envelhecimento; JAMDA = <i>Journal of the American Medical Directors Association</i> ; OMS = Organização Mundial da Saúde.	

FIGURA 1 Modelo teórico dos impulsionadores de síndrome da fragilidade e DCV



## DOMÍNIOS E DEFINIÇÕES

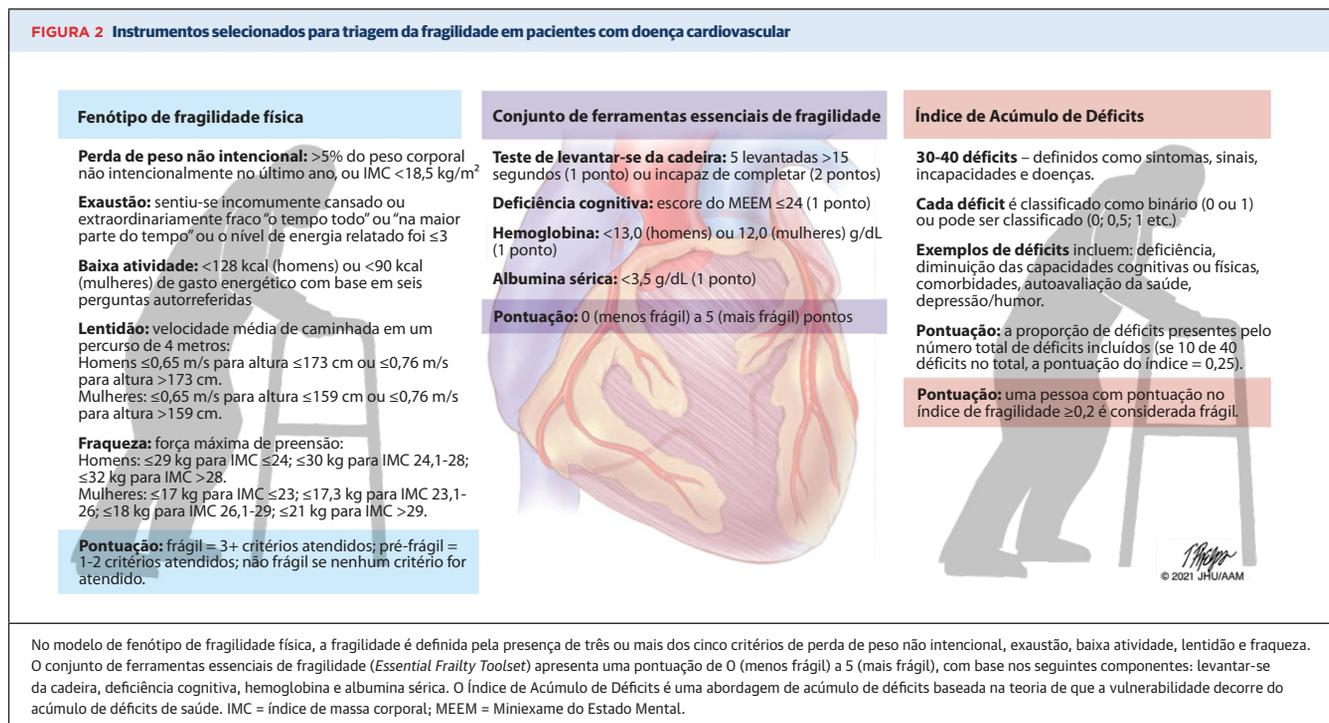
Há diversas definições e estruturas conceituais propostas para a fragilidade. Como a fragilidade envolve desregulação em muitos sistemas fisiológicos<sup>13</sup>, com etiologias multifatoriais, há uma ampla gama de fenótipos clínicos. Portanto, a fragilidade foi categorizada em diferentes domínios funcionais: físico, cognitivo, psicossocial e nutricional (Tabela 1).

A fragilidade física foi definida por Fried et al.<sup>8</sup> como “uma síndrome clínica de vulnerabilidade aumentada resultante do declínio associado à idade em termos de reserva e função em vários sistemas fisiológicos, de modo que a capacidade de lidar com o estresse agudo diário fica comprometida”. Essa definição usa a presença dos seguintes componentes para estabelecer o diagnóstico de fragilidade: encolhimento, fraqueza, baixa resistência e energia, lentidão e baixo nível de atividade física. O encolhimento é definido pela perda de peso não intencional e alude à presença de sarcopenia, contribuindo para o desenvolvimento da fragilidade.

A disfunção cognitiva leva ao aumento da vulnerabilidade; portanto, muitos pesquisadores propuseram adicionar a cognição à definição de fragilidade. A fragilidade cognitiva foi definida pela primeira vez por Panza et al.<sup>14</sup> como “um estado particular de vulnerabilidade cognitiva no comprometimento cognitivo leve e em outras entidades clínicas semelhantes expostas a fatores de risco vascular e com subsequente progressão aumentada para demência, particularmente demência vascular”. Um *workshop* sobre fragilidade cognitiva foi conduzido por um grupo de consenso internacional que definiu fragilidade cognitiva como “uma manifestação clínica heterogênea caracterizada pela presença simultânea de fragilidade física e comprometimento cognitivo”<sup>15</sup>. Ruan et al.<sup>16</sup> refinaram a definição, propondo subtipos de fragilidade cognitiva potencialmente reversível e irreversível para que as intervenções pudessem ser divididas com precisão em prevenção primária e prevenção secundária<sup>16</sup>.

Com o objetivo de desenvolver uma estrutura conceitual de fragilidade, foram realizadas duas reuniões

**FIGURA 2** Instrumentos selecionados para triagem da fragilidade em pacientes com doença cardiovascular



adicionais de especialistas que resultaram em um modelo conceitual integral de fragilidade, incluindo fragilidade psicológica e fragilidade social. O documento de consenso definiu fragilidade como “um estado dinâmico que afeta um indivíduo que sofre perdas em um ou mais domínios do funcionamento humano (físico, psicológico, social), causado pela influência de uma série de variáveis e que aumenta o risco de desfechos adversos”<sup>17</sup>. A fragilidade psicológica foi definida como declínio na cognição, no humor e na habilidade de enfrentar dificuldades, e a fragilidade social foi definida como declínio nas relações sociais e no apoio social. Reconhecendo que a fragilidade social é o mais inexplorado de todos os domínios da fragilidade, Bunt et al.<sup>18</sup> a definiram como “um estado constante de estar em risco de perder, ou ter perdido, recursos que são importantes para satisfazer uma ou mais necessidades sociais básicas durante a vida” e sugeriram que não apenas a ausência de recursos seja incluída no conceito de fragilidade social, mas também a ausência de comportamentos sociais, atividades sociais e habilidades de autogestão.

A fragilidade nutricional foi definida por Bales e Ritchie<sup>19</sup> como “perda rápida e não intencional de peso corporal e incapacidade concomitante que muitas vezes sinaliza o início de um declínio terminal em um indivíduo idoso”. A partir dessa estrutura conceitual, inúmeras intervenções nutricionais para reverter a fragilidade têm sido propostas.

A fragilidade pode ser resultado de vulnerabilidades físicas, cognitivas, nutricionais e/ou psicossociais, porém, ainda não existe uma definição abrangente que incorpore todos os componentes de todos os domínios, mas vários desses domínios não podem ser abordados na prática cardiovascular. Como a fragilidade física pode ser medida objetivamente, os pesquisadores argumentam que os fatores físicos devem ser identificados pelos médicos, pois são mais propensos a serem tratáveis clinicamente<sup>20</sup>. Semelhante a outros consórcios acadêmicos em medicina cardiovascular, é necessária uma definição universal de fragilidade por meio de um “consórcio de pesquisa acadêmica de fragilidade” para melhorar a qualidade da pesquisa na área e interpretar com precisão os resultados das intervenções destinadas a prevenir e reverter a fragilidade como parte da avaliação e do manejo cardiovascular abrangentes em idosos.

## FRAGILIDADE E DCV: UMA ASSOCIAÇÃO BIDIRECIONAL

Considerando que a DCV pode levar ao agravamento da fragilidade devido a hospitalização, debilitação e imobilidade, a desregulação sistêmica, metabólica ou hormonal subjacente, como inflamação crônica de baixo grau, adiposidade central e resistência à insulina, pode explicar os fundamentos moleculares e fisiológicos da fragilidade física e DCV (Figura 1)<sup>21,22</sup>.

**TABELA 2 Instrumentos clínicos e administrativos utilizados para medir a fragilidade em pacientes com doença cardiovascular**

Tipo	Instrumento	Crítérios
Fragilidade física	Fenótipo de fragilidade de Fried	Três ou mais dos seguintes componentes do ciclo hipotético de fragilidade: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Encolhimento/perda de peso</li> <li>• Fraqueza</li> <li>• Baixa resistência e energia</li> <li>• Lentidão</li> <li>• Nível baixo de atividade física</li> </ul>
	Estudo dos Critérios de Fragilidade das Fraturas Osteoporóticas ( <i>Study of Osteoporotic Fractures frailty criteria</i> )	Um índice de fragilidade que usa três componentes: perda de peso, incapacidade de se levantar de uma cadeira 5 vezes sem usar os braços e nível de energia reduzido.
	Escala de Fragilidade Simplificada ( <i>Simplified Frailty Scale</i> )	Uma escala composta por cinco componentes: lentidão medida pela velocidade da marcha, fraqueza medida pela força de preensão manual, exaustão, baixo nível de atividade e perda de peso.
	Escore FIFA	Uma pontuação de fragilidade com base em dados coletados de um dispositivo de monitoramento de saúde, incluindo frequência cardíaca, estresse pré-procedimento e caminhada.
Fragilidade de acúmulo de déficit	Questionário de Triagem de Fragilidade ( <i>Frailty Screening Questionnaire</i> )	Uma ferramenta de medição de fragilidade de autorrelato com base nos componentes de fragilidade de Fried modificados usada para identificar idosos com maior risco de desfechos de saúde adversos.
	Breve Identificação de Riscos da Ferramenta de Saúde Geriátrica ( <i>Brief Risk Identification for Geriatric Health Tool</i> )	Um questionário de 11 itens composto por questões sobre estado de saúde, independência, risco de queda, depressão e limitações cognitivas. Uma pontuação de 3 ou mais identifica aqueles com necessidades relacionadas à incapacidade.
	PRISMA-7	Um questionário de sete itens sobre idade, sexo, problemas de saúde, limitações, dependência, apoio social e mobilidade. Uma pontuação de 4 ou mais indica fragilidade.
	Questionário de fragilidade geriátrica 8 ( <i>Geriatric 8 frailty questionnaire</i> )	Uma ferramenta de triagem de oito perguntas para identificar pacientes que poderiam se beneficiar de uma avaliação geriátrica abrangente. Avalia apetite, perda de peso, mobilidade, problemas neuropsicológicos, IMC, medicamentos, estado de saúde relativo e idade.
	Escore de Risco de Fragilidade Hospitalar ( <i>Hospital Frailty Risk Score</i> )	Um escore de risco baseado em dados administrativos hospitalares (códigos CID-10) usado para identificar o risco de fragilidade.
	Índice Eletrônico de Fragilidade ( <i>Electronic Frailty Index</i> )	Um escore de risco derivado de dados coletados rotineiramente e preenchidos automaticamente no registro eletrônico de saúde da atenção primária no Reino Unido.
	O Indicador de Fragilidade baseado em Alegações da Johns Hopkins ( <i>The Johns Hopkins Claims-Based Frailty Indicator</i> )	Um indicador de fragilidade derivado de alegações do Medicare que usa dados administrativos para classificar os pacientes como frágeis.
	Índice de fragilidade baseado em alegações ( <i>Claims-based frailty index</i> )	Um índice calculado a partir de dados do Medicare usando a abordagem de acúmulo de déficit.
	Índice de fragilidade do CSHA ( <i>CSHA frailty index</i> )	Composto por avaliações em 10 domínios padrão: estado cognitivo, humor e motivação, comunicação, mobilidade, equilíbrio, função intestinal, função da bexiga, AIVDs e AVDs, nutrição e recursos sociais. Uma contagem de 70 déficits, incluindo a presença e gravidade de doenças atuais, capacidade em AVDs e sinais físicos obtidos de exames clínicos e neurológicos.
Índice de Fragilidade de Déficits Acumulados ( <i>Frailty Index of Accumulated Deficits</i> )	A proporção de déficits presentes em um indivíduo no momento de sua avaliação de saúde.	
Índice de fragilidade de Schoenberger ( <i>Schoenberger Frailty Index</i> )	Uma pontuação resumida do desempenho em vários componentes, incluindo MEEM, teste TUG, Miniavaliação Nutricional, AVDs básicas e AIVDs. Também inclui uma avaliação da incapacidade de mobilidade pré-clínica.	

Continua na próxima página

Há uma forte associação entre fragilidade e desfechos cardiovasculares adversos, que foi explorada em profundidade em outros estudos<sup>23</sup>. Entre os pacientes submetidos a intervenção coronariana percutânea, o estado de fragilidade foi independentemente associado ao aumento da mortalidade e a eventos cardiovasculares adversos<sup>24</sup>. Em pacientes com infarto do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST, uma estratégia invasiva foi associada a melhores desfechos em pacientes não frágeis, mas também foi associada a uma maior incidência de complicações do procedimento em pacientes frágeis<sup>25</sup>. Em pacientes com infarto do miocárdio com supradesnívelamento

do segmento ST submetidos a intervenção coronariana percutânea, a fragilidade foi associada a maior mortalidade hospitalar mesmo com estratégias de revascularização imediata<sup>26</sup>. Em pacientes com síndromes coronarianas agudas, a fragilidade foi associada a menor adesão às métricas de qualidade, incluindo maior tempo porta-balão, maior tempo de internação e maior mortalidade em 30 dias e 1 ano<sup>27</sup>. A fragilidade é altamente prevalente em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), variando de 36,2% a 52,8%<sup>28</sup>, sendo um forte preditor de desfechos. O estudo FRAILTY-AVR (*Frailty Assessment Before Cardiac Surgery & Transcatheter Interventions*) mostrou que a prevalência de

**TABELA 2** Continuação

Tipo	Instrumento	Critérios
Fragilidade de pré-incapacidade	Escala de função do CSHA ( <i>CSHA function scale</i> )	Baseada na <i>Older American Resources Survey</i> , com 12 itens de AIVDs e AVDs. Classifica os pacientes em cada uma das 12 AVDs como 0 (o paciente é independente na realização desta AVD), 1 (precisa de assistência) ou 2 (é incapaz).
	Instrumento Frágil sem Deficiência ( <i>Frail Non-Disabled Instrument</i> )	Um questionário de 5 itens que avalia mobilidade, incapacidade, perda de peso, exaustão e comportamento sedentário e que categoriza os pacientes como incapazes, frágeis ou robustos.
	Escala de Fragilidade de Edmonton	Questionário de triagem que avalia nove domínios de fragilidade: cognição, desempenho funcional, estado geral de saúde, independência funcional, suporte social, condição farmacológica, aspecto nutricional, condição mental e continência. Os pacientes são classificados nas seguintes categorias: sem fragilidade, aparentemente vulnerável e fragilidade grave.
	Escala de Bern ( <i>Bern scale</i> )	Um escore de fragilidade de oito elementos, incluindo os domínios de cognição, atividades instrumentais de vida, nutrição, nível de energia, perda de peso, força dos membros, comorbidades e fatores psicológicos, pontuando os pacientes em uma escala de 0 (menos frágil) a 9 (mais frágil).
	Índice de Fragilidade Simplificado de 11 Itens ( <i>11-Item Simplified Frailty Index</i> )	Um índice composto por 11 itens sobrepostos do índice de fragilidade do CSHA e do ACS NSQIP: DM, problemas pulmonares, ICC, IM, problemas cardíacos, hipertensão, comprometimento cognitivo, problemas cerebrovasculares, história de acidente vascular cerebral e DVP.
	Indicador de fragilidade de Groningen ( <i>Groningen Frailty Indicator</i> )	Um instrumento de triagem composto por 15 itens de autorrelato em múltiplos domínios de fragilidade. Uma pontuação de 4 ou mais indica fragilidade.
	Índice de Déficits de Saúde ( <i>Health Deficits Index</i> )	Derivado de um questionário autoadministrado de déficits de saúde, essa ferramenta foi associada a desfechos adversos à saúde.
	Índice Avaliativo de Fragilidade para Atividade Física ( <i>Evaluative Frailty Index for Physical Activity</i> )	Um questionário multidomínio de 50 itens que avalia o funcionamento físico, funcionamento psicológico, funcionamento social e a saúde geral.
	Escore de Risco de Fragilidade ( <i>Frailty Risk Score</i> )	Um escore de risco baseado em 16 fatores derivados do prontuário eletrônico, incluindo sintomas, síndromes, condições e biomarcadores séricos.
	Pesquisa de Idosos Vulneráveis ( <i>Vulnerable Elders Survey</i> )	Uma ferramenta de autoavaliação baseada em função que consiste em idade, autoavaliação de saúde, independência e desempenho físico para triagem de adultos residentes na comunidade para identificar os vulneráveis, definida como uma pontuação >3.
	Índice de Katz	Uma escala simples composta por seis itens que avaliam as atividades básicas da vida diária para fornecer uma medida de independência.
	Índice de Barthel	Uma escala que avalia a mobilidade e o desempenho nas AVDs, sendo que um número maior indica maior independência e um número menor indica que um grau maior de assistência é necessário.
	Velocidade da marcha	A velocidade da marcha <0,8 m/s apresenta alta sensibilidade (0,99) e especificidade moderada (0,64) para identificar fragilidade.
	Força de prensão	A redução da força de prensão está associada a declínio funcional, mortalidade, incapacidade e complicações clínicas.
	Tempo para levantar-se do leito	O tempo para levantar-se do leito, medido em até 2 dias após a internação, é um preditor independente de fragilidade na alta hospitalar em pacientes idosos hospitalizados por insuficiência cardíaca.
	Bateria de desempenho físico de curta duração ( <i>Short Physical Performance Battery</i> )	Uma medida da função dos membros inferiores que pode prever o risco futuro de internação em casa de repouso e mortalidade. Consiste em três subtestes individuais: equilíbrio em pé, velocidade da marcha de 4 m e cinco repetições de sentar-se e levantar.
	Teste de caminhada de 6 minutos	Uma distância percorrida $\leq 300$ m é um preditor significativo de fragilidade em pacientes com ICC.
	Teste de velocidade de marcha de 5 metros	A velocidade da marcha $\geq 6$ s em uma distância de 5 m provou ser um preditor de mortalidade e morbidade importante em pacientes idosos submetidos a cirurgia cardíaca.
Teste de Poma-Brasil	Um teste orientado por tarefas composto por várias manobras que medem as habilidades de marcha e equilíbrio.	
Avaliação da força de extensão do joelho	Uma medida de força dos membros inferiores que é medida na posição sentada com quadris e joelhos a 90°, por um transdutor de força montado em uma cadeira.	
Massa magra apendicular	Quantificada usando análise de bioimpedância de medidas corporais, é uma medida que se correlaciona com a mortalidade em adultos pré-frágeis e frágeis.	

Continua na próxima página

fragilidade foi de 26% a 68% em pacientes submetidos a troca valvar aórtica, o que aumentou o risco de mortalidade, declínio funcional e incapacidade em médio prazo<sup>29</sup>. Um estudo com pacientes submetidos a plastia mitral percutânea mostrou que 45,5% dos pacientes eram frágeis, e a fragilidade foi associada a maior risco

de mortalidade e descompensação da IC durante o seguimento<sup>30</sup>.

Os mesmos fundamentos biológicos que causam DCV também podem levar ao desenvolvimento de outras condições cardiovasculares e não cardiovasculares crônicas em populações de pacientes idosos, as quais

TABELA 2 Continuação

Tipo	Instrumento	Crítérios
Avaliações mistas	Escala de Fried+	Consiste nos componentes do fenótipo de fragilidade de Fried, além de uma avaliação da cognição avaliada pelo MEEM e do humor avaliado pela Escala de Depressão Geriátrica de formato curto.
	A Escala de Fragilidade Clínica do CSHA ( <i>The CSHA Clinical Frailty Scale</i> )	Usa informações de uma consulta clínica para resumir a saúde de uma pessoa em uma escala de 1 (muito apto) a 7 (seriamente frágil).
	Definição de fragilidade baseada nas regras do CSHA ( <i>CSHA rules-based definition of frailty</i> )	Classifica os sujeitos em 0 (sem comprometimento cognitivo ou funcional), 1 (incontinência urinária isolada), 2 (dependente em uma AVD ou com diagnóstico de CCSD) ou 3 (dependente em pelo menos duas AVDs, com comprometimento da mobilidade ou com diagnóstico de demência).
	Sistema de Estadiamento de Fragilidade ( <i>Frailty Staging System</i> )	Avalia o estado funcional dos pacientes usando testes cuidadosamente selecionados de visão, audição, função de braços e pernas, incontinência urinária, estado mental, AVDs instrumentais e básicas, riscos ambientais e sistema de suporte social, os quais são realizados usando um questionário breve e tarefas facilmente observáveis.
	Escala de Colúmbia ( <i>Columbia scale</i> )	Uma escala de fragilidade composta por quatro itens: velocidade da marcha, força de preensão, albumina sérica e incapacidade de realizar AVDs.
	Escore de Green ( <i>Green score</i> )	Um escore de fragilidade baseado na albumina sérica, independência nas AVDs, velocidade da marcha e força de preensão.
	Conjunto de ferramentas essenciais de fragilidade ( <i>Essential Frailty Toolset</i> )	Uma breve escala de fragilidade de quatro itens com base na avaliação da cadeira, cognição, hemoglobina e albumina sérica.
	Avaliação Abrangente da Fragilidade ( <i>Comprehensive Assessment of Frailty</i> )	Um escore composto por diferentes itens para quantificar o desempenho físico e as habilidades de coordenação do paciente, além de biomarcadores e escores que já são utilizados para definir fragilidade, como os critérios de Fried.
	Ferramenta de Triagem de Fragilidade de Gérontopôle ( <i>Gérontopôle Frailty Screening Tool</i> )	Questionário de oito itens que avaliam o estado do paciente (morar sozinho, perda de peso involuntária, fadiga, dificuldades de mobilidade, problemas de memória e velocidade da marcha), além da visão pessoal do clínico geral sobre o estado de fragilidade do indivíduo.
	A Escala de Traços de Fragilidade ( <i>The Frailty Trait Scale</i> )	Uma avaliação multidimensional de 12 itens sobre equilíbrio energético-nutrição, atividade física, sistema nervoso, sistema vascular, força, resistência e velocidade da marcha.
	O Indicador de Fragilidade Holandês de Tilburg ( <i>The Dutch Tilburg Frailty Indicator</i> )	Consiste em duas subescalas, uma composta por dados sociodemográficos e dados sobre eventos de vida e doenças crônicas. Já a outra consiste em fatores físicos, sociais e psicológicos. Uma pontuação de 5 ou mais está associada a fragilidade.
	Instrumento SHARE de Fragilidade ( <i>SHARE Frailty Instrument</i> )	Um instrumento de avaliação composto por força de preensão e quatro itens autorreferidos (fadiga, perda de apetite e/ou comer menos do que o habitual, dificuldades para subir escadas e/ou caminhar 100 m e atividade física de baixo nível) usado para triagem de moradores adultos da comunidade para a fragilidade. Baseia-se na primeira onda da Pesquisa de Saúde, Envelhecimento e Aposentadoria na Europa.
	Avaliação Geriátrica Abrangente ( <i>Comprehensive Geriatric Assessment</i> )	Uma avaliação interdisciplinar e multidimensional de vários domínios da saúde, incluindo doenças, saúde mental, funcionamento, circunstâncias sociais e meio ambiente.
	Escala FRAIL	Um questionário composto por autoavaliação de cinco componentes (fadiga, resistência, deambulação, doença e perda de peso), que categoriza os pacientes como robustos, pré-frágeis ou frágeis.
	SARC-F	Um questionário de cinco componentes que consiste em autoavaliação de força, marcha assistida, levantar-se de uma cadeira, subir escadas e quedas.
	Questionário Postal de Sherbrooke ( <i>Sherbrooke Postal Questionnaire</i> )	Um questionário simples enviado por correio composto por seis itens em vários domínios de fragilidade. Aqueles que pontuam 2 ou mais, ou aqueles que não respondem ao questionário, são considerados frágeis.
	Lista de verificação de Kihon ( <i>Kihon checklist</i> )	Um questionário de 25 itens incluindo sete categorias: vida diária, capacidade física, nutrição, condição bucal, grau de confinamento domiciliar, estado cognitivo e risco de depressão.

ACS = American College of Surgeons; AIVD = atividade instrumental de vida diária; AVD = atividade de vida diária; CCSD = comprometimento cognitivo sem demência; CID-10 = Classificação Internacional de Doenças-Décima Revisão; CSHA = Canadian Study of Health and Aging; DM = diabetes melito; DVP = doença vascular periférica; FIFA = Fitness-Tracker Assisted Frailty-Assessment; FRAIL = fadiga, resistência, deambulação, doenças e perda de peso; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; IM = infarto do miocárdio; IMC = índice de massa corporal; MEEM = Miniexame do Estado Mental; NSQIP = National Surgical Quality Improvement Program; SARC-F = força, marcha assistida, levantar da cadeira, subir escadas e quedas; TUG = teste *Timed Up and Go*.

devem ser cuidadosamente tratadas. Essas múltiplas condições crônicas, também conhecidas como multimorbidade, resultam na introdução de vários medicamentos concomitantes, ou polifarmácia, que há muito tem sido associado a um risco aumentado de fragilidade, quedas e piora do comprometimento cognitivo<sup>31</sup>. Além de mais dados sobre a farmacoterapia ideal em idosos, cuidados individualizados baseados em princípios geriátricos podem reduzir o risco de fragilidade nessa população de pacientes. Devido ao reconhecimento de

que várias farmacoterapias em pacientes frágeis com DCV podem resultar em efeitos adversos (como terapia antiplaquetária aumentando o risco de sangramento em pacientes frágeis ou polifarmácia secundária a terapia médica direcionada por diretrizes aumentando o risco de eventos adversos)<sup>32</sup>, a fragilidade está se tornando um precursor do subtratamento ou do tratamento desnecessário entre as populações geriátricas. Portanto, a fragilidade pode piorar os desfechos cardiovasculares,

sendo que os esforços para abordar e prevenir a síndrome da fragilidade no cenário da DCV são críticos.

Em conjunto, as evidências cumulativas mostraram que a alta prevalência de fragilidade em pacientes com diferentes formas de DCV está fortemente associada a desfechos clínicos adversos, mas a associação entre fragilidade e DCV é bidirecional. Dados recentes do NHATS (*National Health and Aging Trends Study*) mostraram que, entre os pacientes sem doença arterial coronariana conhecida, a fragilidade foi fortemente associada a uma alta incidência de desfechos de DCV, incluindo mortalidade, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular, durante acompanhamento de 5 anos<sup>11</sup>. Fragilidade e DCV estão interligadas e, portanto, é necessária a integração da fragilidade na prática clínica cardiovascular.

## INSTRUMENTOS PARA MEDIR A FRAGILIDADE DURANTE A DCV

A mensuração da fragilidade é importante para o prognóstico e planejamento de um plano de tratamento adequado em pacientes com DCV. No entanto, inúmeras ferramentas foram desenvolvidas para medir a fragilidade, algumas com foco na fragilidade física como um construto e outras incorporando domínios cognitivos e psicossociais da fragilidade. A definição de fragilidade mais citada é o fenótipo de fragilidade física de Fried, que foi desenvolvido a partir de dois grandes estudos epidemiológicos: o *Cardiovascular Health Study* e o *Women's Health and Aging Study*. Esse instrumento mediu a fragilidade como a presença de  $\geq 3$  dos seguintes domínios anormais: encolhimento ou perda de peso, fraqueza, baixa resistência e energia (exaustão), lentidão e baixo nível de atividade física (Figura 2)<sup>8</sup>. No entanto, outros instrumentos detectam fragilidade física medindo um ou mais componentes do fenótipo de Fried combinados com outras métricas de declínio funcional. Por exemplo, o escore de Green é composto pela velocidade da marcha e pela força de preensão, além da independência nas atividades da vida diária e um biomarcador, a albumina sérica<sup>33</sup>. Existem outras escalas que incluem componentes para avaliar não apenas a fragilidade física, mas também cognitiva, psicossocial e nutricional.

A fragilidade cognitiva pode ser mensurada pela escala de Fried+, que é composta pelos critérios do fenótipo de fragilidade de Fried, além de uma avaliação cognitiva medida pelo Miniexame do Estado Mental (MEEM) e do humor avaliado pela Escala de Depressão Geriátrica de formato curto<sup>29</sup>. Da mesma forma, a escala de Edmonton inclui avaliações de cognição, suporte social e nutrição, além da função<sup>34</sup>. Algumas ferramentas usam uma abordagem de acúmulo de déficit para formular um índice

de fragilidade, um dos quais é o índice de fragilidade do CSHA (*Canadian Study of Health and Aging*). Ele se baseia no acúmulo de déficits, uma lista de 70 itens que engloba os domínios físico, cognitivo e psicológico (Figura 2)<sup>35</sup>.

Além do grande número de instrumentos utilizados para mensurar a fragilidade, também há variabilidade devido à natureza subjetiva de alguns desses instrumentos. A Escala de Fragilidade Clínica (EFC) do CSHA é baseada exclusivamente no julgamento de um médico sobre o estado funcional e a independência de um paciente<sup>36</sup>. Em contraste, existem muitos questionários, incluindo a escala FRAIL (fadiga, resistência, deambulação, doença, perda de peso)<sup>37</sup>, que se baseiam apenas nas respostas de um sujeito a um questionário. Para abordar limitações relacionadas a ferramentas subjetivas ou instrumentos complexos, o conjunto de ferramentas essenciais de fragilidade (EFT, do inglês *Essential Frailty Toolset*) foi desenvolvido por Afalilo et al.<sup>29</sup>. O EFT é um instrumento objetivo e parcimonioso usado para medir a fragilidade em pacientes idosos com DCV. Os componentes do instrumento incluem biomarcadores, como albumina sérica e hemoglobina, combinados com avaliação da 1) função cognitiva, usando o MEEM ou a escala Mini-Cog; e da 2) função física, usando o teste de levantar-se da cadeira (isto é, o tempo necessário para realizar cinco repetições de sentar e levantar sem usar os braços) (Figura 2). O EFT foi comparado com a escala de Fried, a escala de Fried+, a EFC, a bateria de desempenho físico de curta duração (SPPB, do inglês *Short Physical Performance Battery*), a escala de Bern e escala de Colúmbia e demonstrou habilidade superior em prever piora da incapacidade em 1 ano de pós-operatório e morte em 30 dias<sup>29</sup>. Também tem sido aplicado em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) e mostrou-se altamente prognóstico para desfechos de curto e médio prazo<sup>38</sup>. Devido à facilidade de uso e à natureza objetiva dessa ferramenta, o EFT foi incorporada à pesquisa e à prática.

A implementação de escalas de fragilidade pode ser um desafio devido ao tempo e aos recursos necessários para a medição. Portanto, muitas medidas de fragilidade de um único item são usadas, como velocidade da marcha em 5 metros e força de preensão<sup>39-41</sup>. No entanto, essas medidas podem ser substituídas para a fragilidade pré-incapacidade ou um único domínio de fragilidade e não representam a fragilidade física como um construto (Tabela 2).

Em conclusão, inúmeras ferramentas são usadas para medir a fragilidade; algumas são baseadas em um único domínio do fenótipo de fragilidade física, enquanto outras são mais abrangentes e visam a capturar a fragilidade como um construto. Essas ferramentas abrangentes podem usar muitos recursos, consumir

**TABELA 3 Intervenções contra fragilidade em pacientes com doença cardiovascular**

Tipo de intervenção	Tipo de estudo	Intervenção	Participantes	Instrumento de fragilidade usado	Desfechos
Física	ECR	Reabilitação cardíaca multicomponente <sup>55</sup>	136 pacientes com troca eletiva da valva aórtica transcatereter e subsequente reabilitação cardíaca hospitalar	Índice de Fragilidade de Schoenberger TC6M Carga máxima de trabalho em bicicleta ergométrica	Melhora da capacidade funcional, qualidade de vida e redução da fragilidade
	ECR	Treinamento de resistência e equilíbrio na reabilitação cardíaca baseada em exercício <sup>56</sup>	252 pacientes admitidos para reabilitação cardíaca precocemente após cirurgia/intervenção valvar	TC6M SPPB Teste de caminhada de 5 minutos Força (teste de uma repetição máxima para pernas)	Melhor capacidade funcional e de exercício, desempenho físico, força muscular e níveis reduzidos de fragilidade física
	ECR	Reabilitação cardíaca <sup>58</sup>	89 pacientes com doença cardiovascular ≥ 65 anos que participaram do programa de reabilitação cardíaca ambulatorial por 3 meses	Versão Japonesa do Padrão de Estudo de Saúde Cardiovascular Velocidade da marcha Força máxima de prensão Força dos membros inferiores	Redução da fragilidade e melhora da função física
	ECR	Intervenção de atividade física estruturada após reabilitação cardíaca <sup>57</sup>	140 idosos frágeis que completaram reabilitação cardíaca após cirurgia cardíaca eletiva	SPPB	Melhora da função física
	Estudo observacional	Reabilitação cardíaca <sup>56</sup>	60 pacientes submetidos a TAVR e posteriormente encaminhados para reabilitação cardíaca	TC6M Escala de classificação de doença cumulativa	Melhoras na função, autonomia e qualidade de vida
	Estudo transversal	Reabilitação cardíaca baseada em exercício <sup>102</sup>	78 pacientes submetidos a TAVR vs. 80 pacientes submetidos a SAVR	TC6M	Maior independência, mobilidade e capacidade funcional
	Estudo observacional retrospectivo	Reabilitação cardíaca <sup>103</sup>	3.277 pacientes hospitalizados por IC aguda	<i>CSHA frailty index</i> (Índice de fragilidade do CSHA)	Melhora do funcionamento físico e capacidade de exercício com desfechos favoráveis a longo prazo em pacientes frágeis com IC
	Estudo observacional	Reabilitação cardíaca com internação de 4 semanas <sup>104</sup>	160 pacientes com 75 anos ou mais encaminhados para uma unidade de reabilitação cardíaca ambulatorial após um evento coronariano agudo ou cirurgia cardíaca	TC6M Pico de torque (força) usando um dinamômetro isocinético	Melhorias em todos os domínios do desempenho físico, particularmente naqueles com desempenho inicial inferior
	Estudo piloto prospectivo	8 semanas de treinamento combinado de exercícios de resistência <sup>105</sup>	30 pacientes submetidos a TAVR	Força muscular TC6M	Melhora da capacidade de exercício, força muscular e qualidade de vida
	Estudo retrospectivo	Reabilitação cardíaca de 3 semanas <sup>62</sup>	442 pacientes após TAVR ou SAVR que foram encaminhados para reabilitação cardíaca	TC6M Teste de exercício em bicicleta	Melhor estado funcional e capacidade de exercício
	Estudo de coorte retrospectivo	Programa de reabilitação cardíaca aprimorado com apoio psicológico <sup>63</sup>	523 idosos internados com ≥75 anos em uma enfermaria de reabilitação cardíaca por doença cardíaca	Índice de Barthel	Melhora na saúde psicofísica de idosos e retardo significativo na reinternação
	Estudo observacional	Reabilitação pré-operatória domiciliar <sup>69</sup>	22 pacientes com planejamento para CRM ou valvar	Escore de Fragilidade Clínica TC6M SPPB	Melhora na pontuação de fragilidade clínica e capacidade funcional e redução no tempo de internação hospitalar
	Análise retrospectiva	Reabilitação cardíaca <sup>64</sup>	243 pacientes com doença cardiovascular que completaram o programa de reabilitação cardíaca de fase 2	Critérios de Fried	Melhora em vários domínios da função física entre pacientes frágeis, semelhante ou maior do que aquela alcançada por pacientes intermediários-frágeis e não frágeis
	Estudo observacional	Reabilitação cardíaca centrada no paciente <sup>106</sup>	160 pacientes >70 anos admitidos na unidade de reabilitação cardíaca logo após cirurgia cardíaca	Não disponível	Melhora do estado funcional objetivo e subjetivo
	Estudo retrospectivo	Programa de reabilitação cardíaca geriátrica <sup>69</sup>	58 pacientes internados por doenças cardiovasculares	Estado funcional	Melhora do estado funcional e da qualidade de vida relacionada à saúde
	Estudo retrospectivo	Reabilitação cardíaca abrangente, incluindo nutrição, exercícios físicos e medicação <sup>72</sup>	322 pacientes internados com doenças cardiovasculares	Massa muscular (índice muscular esquelético) Força muscular (força de prensão) Desempenho físico (velocidade da marcha)	Melhora da força de prensão, da velocidade da marcha, do índice de sustentação do peso da perna e da ingestão nutricional após treinamento físico em pacientes com e sem sarcopenia
	ECR	Pré-habilitação (estudo PREQUEL) <sup>51</sup>	164 pacientes que eram pré-frágeis e frágeis, aguardando CRM com ou sem reparo/substituição valvar	Escala de Fragilidade Clínica Velocidade de marcha de 5 metros <i>Essential Frailty Toolset</i>	Não publicado
	ECR	Programa personalizado de fisioterapia hospitalar <sup>73</sup>	224 pacientes de 70 a 87 anos submetidos a cirurgia cardíaca	Teste de Poma-Brasil Teste Get-Up-and-Go Mobilidade Equilíbrio Força muscular	Maior independência e mobilidade e menor tempo de internação

Continua na próxima página

**TABELA 3** Continuação

Tipo de intervenção	Tipo de estudo	Intervenção	Participantes	Instrumento de fragilidade usado	Desfechos
	ECR	Reabilitação pré-operatória (estudo PREHAB) <sup>50</sup>	244 pacientes com ≥65 anos de idade que foram submetidos a cirurgia cardíaca eletiva e tiveram pontuações de fragilidade clínica de 4-7	Escore de Fragilidade Clínica	Em processo
	ECR	Intervenção de atividade física (ensaio clínico HULK) <sup>57</sup>	Pacientes idosos (≥70 anos) com SCA sem intercorrências no primeiro mês e que apresentaram desempenho físico reduzido	SPPB	Em processo
	Estudo de coorte retrospectivo	Mobilização precoce na UTIC <sup>54</sup>	264 pacientes com ≥60 anos internados na UTIC	Nível de função 1-4 (acamada para andar >15 m) Escala de Fragilidade Clínica de Rockwood	Melhora do estado funcional em idosos frágeis e não frágeis
	Estudo de coorte retrospectivo	Reabilitação cardíaca <sup>108</sup>	114 pacientes de cirurgia cardíaca submetidos a reabilitação cardíaca	Escala de Fragilidade Clínica Critérios de Fried modificados SPPB Índice de Fragilidade Funcional	Nenhuma mudança nos escores de fragilidade desde a linha de base até 1 ano após a cirurgia, mas com melhorias no comprometimento cognitivo e nos domínios funcionais dos critérios de fragilidade
	Ensaio clínico piloto	Reabilitação cardíaca de 6 meses (piloto RECOVER-TAVR) <sup>57</sup>	27 pacientes submetidos a TAVR	TC6M Escore de fragilidade de Fried e Edmonton	Melhora nos escores de desfecho
	ECR	Reabilitação cardíaca com treino de resistência e treino especial de equilíbrio <sup>59</sup>	173 pacientes com ≥75 anos de idade submetidos a CRM	TC6M Teste TUG Teste de força isométrica máxima	Melhoras em todas as variáveis medidas
	ECR	12 semanas de reabilitação física multidomínio (ensaio clínico REHAB-HF) <sup>109</sup>	360 pacientes com ≥60 anos internados com ICAD	SPPB	Em processo
	Estudo piloto	Reabilitação física multidomínio de 12 semanas (REHAB-HF) <sup>60</sup>	27 pacientes com ≥60 anos internados com ICAD	SPPB	Melhor pontuação na SPPB e redução da taxa de reinternação por todas as causas
	ECR	Estimulação elétrica muscular intensiva em fase aguda (ensaio clínico ACTIVE-EMS) <sup>71</sup>	Pacientes frágeis com ≥75 anos de idade com ICA	Força isométrica do quadríceps Força de prensão SPPB Velocidade da marcha TC6M Teste de substituição de símbolo de dígitos Mini-Cog Escala de funcionamento físico do MOS 36-Item Short-Form Health Survey Escore de fragilidade SARC-F	Em processo
	ECR	Atividade física estruturada vs. programa de educação em saúde (estudo LIFE) <sup>110</sup>	1.635 homens e mulheres sedentários, de 70 a 89 anos, com limitações físicas, definidas como pontuação no SPPB ≤9, mas capazes de caminhar 400 m	Incapacidade de mobilidade definida pela perda da capacidade de andar 400 m	Redução da grande incapacidade de mobilidade no programa estruturado de atividade física de intensidade moderada em comparação com um programa de educação em saúde
Farmacoterapia	ECR	Rapamicina, um inibidor de mTOR <sup>64</sup>	13 idosos em reabilitação cardíaca	Desempenho físico Fragilidade	Alguma correlação entre alguns marcadores de senescência e desempenho físico, mas nenhuma redução na fragilidade com rapamicina
	ECR	Testosterona (intramuscular) <sup>76</sup>	Homens com ≥70 anos submetidos a revascularização cardiovascular eletiva com circulação extracorpórea	Desfechos clínicos e funcionais	Em processo
	ECR	Vitamina D <sub>3</sub> <sup>72</sup>	64 pacientes com IC	TC6M Teste TUG Força muscular isocinética do joelho	Nenhuma melhora no desempenho físico para pacientes com IC apesar de um aumento robusto na 25(OH) D sérica
	ECR	Vitamina D e exercício de resistência do quadríceps (ensaio clínico FITNESS) <sup>74</sup>	243 idosos frágeis que receberam alta hospitalar	Desempenho físico	Nem a suplementação de vitamina D nem um programa domiciliar de exercícios de resistência do quadríceps de alta intensidade melhoraram os desfechos em idosos frágeis após a hospitalização
	ECR	Suplemento multinutriente rico em ácidos graxos ômega-3 (Efalex Active 50+) por 6 meses <sup>77</sup>	27 mulheres na pós-menopausa sem doença aguda (60-84 anos de idade)	Mobilidade (velocidade habitual de caminhada e velocidade de caminhada rápida) Desempenho cognitivo	Melhor cognição e mobilidade

Continua na próxima página

TABELA 3 Continuação

Tipo de intervenção	Tipo de estudo	Intervenção	Participantes	Instrumento de fragilidade usado	Desfechos
	Estudo transversal	Exposição à metformina <sup>78</sup>	763 veteranos da comunidade com $\geq 65$ anos de idade com diabetes tipo 2	Índice de fragilidade	A exposição à metformina foi associada a menor risco de fragilidade
	ECR	Metformina <sup>79</sup>	Adultos com $>65$ anos de idade pré-diabéticos e não frágeis no início do estudo	Critérios de Fried SPPB	Em processo
	ECR	Redução da medicação anti-hipertensiva (ensaio clínico OPTIMISE) <sup>85</sup>	540 adultos com $\geq 80$ anos de idade com hipertensão, que recebiam $\geq 2$ tratamentos anti-hipertensivos	Índice de fragilidade do CSHA Índice Eletrônico de Fragilidade Escala FRAIL	Sem diferenças significativas na fragilidade
	ECR	Células-tronco mesenquimais humanas alogênicas via administração intravenosa (estudo CRATUS) <sup>81</sup>	Pacientes entre 60-95 anos de idade mostrando sinais de fragilidade	Atividade (questionário CHAMPS) Mobilidade (Teste de velocidade de marcha de 4 metros e TC6M, força de preensão, SPPB) Exaustão (questionário de inventário de fadiga multidimensional)	Em processo
	ECR	Suplementação de testosterona com e sem treinamento de resistência progressiva <sup>75</sup>	167 homens idosos da comunidade com níveis basais de testosterona total baixo-normal	Desempenho funcional físico em escala contínua Força de preensão bilateral Poder extensor da perna Equipamento extensor de força de pernas Nottingham	Nenhum efeito no desempenho funcional, mas melhora na força da parte superior do corpo
	Metanálise	Suplementação de $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato <sup>83</sup>	10 ECRs incluindo 384 participantes com $\geq 50$ anos de idade	Força muscular (flexão isocinética do joelho, extensão, extensão isométrica do joelho, força de preensão, supino, leg press) Desempenho físico (TC6M, SPPB, velocidade da marcha, teste get-up-and-go)	Nenhum ou relativamente baixo impacto na melhora da força muscular ou do desempenho físico
Nutrição	ECR	Suplemento nutricional vs. treino de resistência <sup>86</sup>	100 idosos residentes em asilos	Força e tamanho muscular Velocidade da marcha Força para subir escadas	O treinamento de exercícios de resistência de alta intensidade melhora a força muscular, mas a suplementação com multinutrientes não tem efeito independente nem aditivo nesses desfechos
	ECR	Dieta, exercício, treinamento cognitivo e monitoramento de risco vascular (ensaio clínico FINGER) <sup>86</sup>	1.260 indivíduos de 60 a 77 anos de idade com escores de risco de demência CAIDE $\geq 6$ pontos e cognição em nível médio ou ligeiramente abaixo do esperado para a idade	Mudança na cognição medida por meio do escore z da bateria de testes neuropsicológicos abrangente	Maior melhora na pontuação da bateria de testes neuropsicológicos no grupo de intervenção
	Estudo de coorte prospectivo	Dieta mediterrânea <sup>93</sup>	690 pessoas vivendo na comunidade ( $\geq 65$ anos de idade)	Fragilidade definida como $\geq 2$ dos seguintes critérios: baixa força muscular, sensação de exaustão, baixa velocidade da caminhada e pouca atividade física	Maior adesão a uma dieta de estilo mediterrâneo foi associada a menores chances de desenvolver fragilidade em comparação a aqueles com menor adesão
	Metanálise	Dieta mediterrânea <sup>94</sup>	Análise de quatro estudos, incluindo um total de 5.789 idosos residentes na comunidade com idade média de $>60$ anos	Fragilidade	Maior adesão a uma dieta mediterrânea está associada a um risco significativamente menor de fragilidade incidente em idosos da comunidade
	ECR	Suplementação proteico-energética por 12 semanas <sup>90</sup>	87 idosos frágeis	Alteração do funcionamento físico SPPB Velocidade da marcha Teste TUG Força de preensão Ficar em pé apoiado em uma perna	A funcionalidade física aumentou e a SPPB permaneceu estável com a intervenção, embora tenha diminuído no grupo controle
	ECR	Cossuplementação com suplementação de creatina e proteína combinada com treinamento resistido (do estudo Pro-Elderly) <sup>87</sup>	18 participantes	Força de preensão Teste TUG Teste de tempo para ficar em pé	Proteína de soro mais creatina e proteína de soro isoladamente foram igualmente eficazes na melhora da função muscular
	ECR	Suplementação de proteína de soro <sup>88</sup>	47 idosos frágeis e hospitalizados	Força de preensão Força extensora do joelho	Melhoras na força de preensão e força extensora do joelho
	ECR	Suplemento nutricional de proteína de soro enriquecido com vitamina D e leucina por 13 semanas (estudo PROVIDE) <sup>89</sup>	380 idosos sarcopênicos primariamente independentes com pontuações na SPPB entre 4 e 9 e baixo índice de massa muscular esquelética	Força de preensão Escore na SPPB Teste de levantar da cadeira Velocidade da marcha Escore de equilíbrio Massa muscular apendicular	Melhora da massa muscular e função dos membros inferiores
	Estudo de coorte prospectivo	Padrão alimentar "prudente" caracterizado por alta ingestão de azeite e vegetais vs. padrão "ocidentalizado" com alta ingestão de pão refinado, laticínios integrais e carne vermelha e processada <sup>11</sup>	1.872 indivíduos não institucionalizados com $\geq 60$ anos de idade	Critérios de Fried	Um padrão alimentar prudente mostrou uma relação dose-resposta inversa com o risco de fragilidade, enquanto um padrão ocidentalizado teve uma relação direta com velocidade lenta da caminhada e perda de peso

Continua na próxima página

**TABELA 3** Continuação

Tipo de intervenção	Tipo de estudo	Intervenção	Participantes	Instrumento de fragilidade usado	Desfechos
	Metanálise	Consumo de álcool <sup>12</sup>	Quatro estudos com 44.051 indivíduos com ≥55 anos de idade	Fragilidade	O consumo mais pesado de álcool está associado a menor fragilidade incidente em comparação com nenhum consumo de álcool entre pessoas de meia-idade e idosos da comunidade
	Estudo de coorte prospectivo	Produtos lácteos <sup>95</sup>	1.871 adultos residentes na comunidade com ≥60 anos de idade	Versão modificada dos critérios de Fried	O aumento do uso de leite ou iogurte com baixo teor de gordura foi associado a um menor risco de fragilidade, mas o consumo de leite integral ou queijo não afetou o estado de fragilidade
Cognitiva	ECR	Estimulação cognitiva e exercício físico (projeto MIND&GAIT) <sup>99</sup>	Idosos com ≥65 anos de idade apoiados pelas organizações de usuários finais do consórcio que são frágeis ou estão em risco de desenvolver fragilidade	Índice de Barthel	Em processo
	ECR	Suplementação nutricional vs. treino cognitivo vs. treino físico vs. tratamento combinado <sup>97</sup>	246 idosos pré-frágeis e frágeis da comunidade com idade média de 70 anos	Críticos de Fried	O treinamento combinado resultou em maior redução da fragilidade, seguido por intervenções físicas e, em seguida, cognitivas e nutricionais
	ECR	Exercício físico multicomponente, treinamento cognitivo, aconselhamento nutricional e promoção de apoio psicossocial (ensaio clínico WE-RISE) <sup>98</sup>	Idosos da comunidade com ≥60 anos de idade com fragilidade cognitiva	Estado de fragilidade cognitiva conforme proposto pela IANA/IAGG	Em processo
Social	ECR	Programa de treinamento físico e intervenção nutricional vs. intervenção de apoio social que incluiu treinamento cognitivo <sup>100</sup>	80 adultos pré-frágeis e frágeis da comunidade com ≥65 anos de idade	Estado de fragilidade (SHARE-FI)	Redução da fragilidade com ambas as intervenções; o apoio social por si só também resultou em melhora da fragilidade

ACTIVE-EMS = *Effects of Acute Phase Intensive Electrical Muscle Stimulation in Frail Elderly Patients With AHF*; CHAMPS = *Community Health Activities Model Program for Seniors*; CRATUS = *Allogeneic Human Mesenchymal Stem Cells (hMSC) in Patients With Aging Frailty via Intravenous Delivery*; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; ECR = ensaio clínico randomizado; FINGER = *Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*; FITNESS = *Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects*; HULK = *Physical Activity Intervention for Patients With Reduced Physical Performance After Acute Coronary Syndrome*; IC = insuficiência cardíaca; ICA = insuficiência cardíaca aguda; ICAD = insuficiência cardíaca aguda descompensada; LIFE = *Lifestyle Interventions and Independence for Elders*; MOS = *Medical Outcomes Study*; mTOR = alvo mecanístico da rapamicina (do inglês *mechanistic target of rapamycin*); OPTIMISE = *Optimising Treatment for Mild Systolic Hypertension in the Elderly*; PREHAB = *Pre-Operative Rehabilitation for Reduction of Hospitalization After Coronary Bypass and Valvular Surgery*; PREQUEL = *Prehabilitation for Improving Quality of Recovery After Elective Cardiac Surgery*; RECOVER-TAVR = *Does Cardiac Rehabilitation Improve Functional, Independence, Frailty and Emotional Outcomes Following Trans Catheter Aortic Valve Replacement?*; REHAB-HF = *Rehabilitation and Exercise Training After Hospitalization*; SAVR = reparo cirúrgico da valva aórtica; SCA = síndromes coronarianas agudas; SHARE-FI = *Frailty Instrument for Primary Care of the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe*; SPPB = bateria de desempenho físico de curta duração; TAVR = substituição valvar aórtica transcatheter; TC6M = teste de caminhada de 6 minutos; UTIC = unidade de terapia intensiva cardíaca; outras abreviações como nas Tabelas 1 e 2.

tempo e exigir treinamento adicional. Para superar essa heterogeneidade e equilibrar isso com precisão na medição da síndrome da fragilidade como um construto, o EFT pode ser usado para medir a fragilidade em pacientes idosos com DCV, o que permite uma avaliação padronizada da fragilidade na pesquisa e na prática (Figura 2).

### DESAFIOS NA MEDIÇÃO DA FRAGILIDADE DURANTE DCV AGUDA

Apesar da disponibilidade de vários instrumentos (Tabela 2), a medição da fragilidade durante a DCV aguda é um desafio. Por exemplo, a medição de domínios físicos como velocidade da marcha e força de preensão pode ser prejudicada em DCVs agudas<sup>42</sup>, podendo até ser impraticável em pacientes críticos na unidade de terapia intensiva<sup>43</sup>. Para superar esse desafio, alguns instrumentos clínicos baseados em questionários ou

simplificados foram propostos. Trabalhos anteriores mostraram que a EFC exigia apenas 3 a 5 minutos para ser preenchida, e a escala FRAIL exigia de 1 a 3 minutos para ser preenchida em situações agudas<sup>42</sup>. Enquanto a escala FRAIL é um questionário que pode ser aplicado por qualquer membro da equipe, a EFC requer experiência clínica. Embora esses questionários possam ser úteis, outros desafios durante a DCV aguda entre idosos incluem delírio, memória fraca e imprecisão nos testes físicos devido ao seu estado de acamado. Como a maioria das ferramentas de avaliação de fragilidade foi desenvolvida em ambientes ambulatoriais, alguns pesquisadores argumentam que são necessários novos instrumentos para detectar fragilidade durante a doença aguda que incorporem medidas objetivas obtidas rotineiramente em ambientes de internação, incluindo exames laboratoriais e de imagem, que podem caracterizar melhor populações idosas vulneráveis a estressores relacionados à DCV.

## REVERSIBILIDADE DA FRAGILIDADE

Um grande estudo longitudinal de transições de fragilidade entre adultos residentes na comunidade mostrou que a fragilidade é de fato um processo dinâmico. Em um período de acompanhamento de 54 meses, mais da metade dos participantes teve transições entre estados de fragilidade e, embora a maioria dessas transições tenha sido para estados de maior fragilidade, alguns pacientes transitaram para estados de menor fragilidade, indicando que a fragilidade é um processo reversível<sup>44</sup>. Xue et al.<sup>45</sup> realizaram um estudo utilizando a coorte NHATS que mediu o fenótipo de fragilidade física de Fried em diferentes intervalos ao longo do tempo e avaliou sua associação com a mortalidade. Os pesquisadores mostraram que a fragilidade é um processo dinâmico, e cerca de 60% dos participantes tiveram aumentos ou diminuições nos escores de fragilidade ao longo do tempo. Os resultados também mostraram que uma pontuação de 5 foi associada a uma taxa de mortalidade mais de 3 vezes maior do que as pontuações de 3 e 4. Escores altos, 4 e 5, também foram associados a uma menor probabilidade de reversibilidade completa da fragilidade para um escore de 0. Embora esses resultados sugiram que há um ponto de irreversibilidade, eles também indicam que a implementação de medidas para intervir na síndrome da fragilidade precocemente e não tardiamente pode ser benéfica.

## A FRAGILIDADE COMO DESFECHO

Como a fragilidade é potencialmente um estado reversível, é necessário estudar a fragilidade como um desfecho e examinar os fatores de risco subjacentes da fragilidade para que os pacientes em risco possam ser identificados precocemente e intervenções clínicas, incluindo mitigação de risco, possam ser implementadas para prevenir ou retardar o aparecimento da fragilidade no contexto da prevenção de DCV. Estudos têm demonstrado que obesidade, tabagismo, uso pesado de álcool, baixo nível socioeconômico, sexo feminino, atividade física mínima, menor escolaridade, polifarmácia, quedas, multimorbidade, isolamento social, função cognitiva prejudicada, depressão e depressão do cônjuge estão associados a um risco aumentado de desenvolvimento de fragilidade<sup>46-48</sup>. O tratamento de fatores de risco subjacentes para fragilidade pode potencialmente retardar ou prevenir a fragilidade, que, por sua vez, é um precursor dos desfechos de DCV.

## VISÃO GERAL DAS INTERVENÇÕES PARA A FRAGILIDADE

Várias intervenções foram propostas para influenciar o estado de fragilidade (Tabela 3, Ilustração

Central). Algumas intervenções, como a reabilitação cardíaca, já fazem parte do manejo da DCV, mas outras intervenções, como treinamento de resistência e equilíbrio, não são prescritas rotineiramente. Embora a maior parte da atenção tenha se concentrado na fragilidade física, existem intervenções direcionadas a outros domínios da fragilidade, incluindo cognitivo, nutricional e psicossocial. Algumas intervenções farmacológicas visando tratar a inflamação sistêmica foram propostas. Numerosos ensaios estão em andamento, e revisamos os resultados desses estudos, que apresentamos aqui.

**INTERVENÇÕES FÍSICAS.** Como a fragilidade leva a desfechos pós-operatórios ruins, há um interesse crescente em aliviar a fragilidade antes da cirurgia por meio de reabilitação pré-operatória ou pré-habilitação. Waite et al.<sup>49</sup> conduziram um pequeno estudo piloto prospectivo com 22 pacientes frágeis que haviam sido encaminhados para CRM ou cirurgia valvar. A intervenção foi um programa domiciliar que consistiu em exercícios de equilíbrio e treinamento de força e resultou na redução da fragilidade em 18% dos pacientes, juntamente com melhora no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), na velocidade da caminhada e no escore na SPPB. No Canadá, o estudo PREHAB (*Pre-Operative Rehabilitation for Reduction of Hospitalization After Coronary Bypass and Valvular Surgery*) está incluindo pacientes idosos com escores na EFC de  $\geq 4$  e  $< 7$ <sup>50</sup>. A intervenção consiste em um programa abrangente de educação e terapia de exercícios de 8 semanas com foco em aspectos físicos, psicológicos, sociais e cognitivos da doença cardíaca e da fragilidade. A intervenção é personalizada com base na realização de avaliação do estado de saúde e requer um mínimo de duas sessões de exercícios estruturados supervisionados por semana e quatro sessões educativas sobre temas como redução de fatores de risco, uso de medicamentos, fisiologia cardiovascular, cessação do tabagismo e alimentação saudável. Os desfechos de fragilidade são medidos usando os critérios modificados de Fried e o TC6M. O estudo PREQUEL (*Prehabilitation for Improving Quality of Recovery After Elective Cardiac Surgery*) está atualmente incluindo adultos submetidos a cirurgia cardíaca eletiva com pontuações na EFC de 4 a 6<sup>51</sup>. A intervenção é composta por treinamento físico estruturado de 6 a 10 semanas. Os desfechos de fragilidade estudados incluem pontuação na EFC, velocidade da marcha e pontuação no EFT.

Um grande estudo retrospectivo de uma intervenção física durante a hospitalização foi realizado por Harada et al.<sup>52</sup>, que estudaram o impacto de um programa abrangente de reabilitação cardíaca em pacientes internados com DCV e/ou submetidos a cirurgia cardiovascular. A intervenção consistiu em treinamento físico a partir do dia da internação. Os

pacientes submetidos a reabilitação cardíaca intra-hospitalar apresentaram diminuição do peso e do índice muscular esquelético, mas foram observadas melhoras significativas na velocidade da marcha e na força muscular avaliada pelo índice de prensão e sustentação do peso da perna. O índice de Barthel de atividades da vida diária foi aprimorado, indicando uma melhora na função física geral. Opasich et al.<sup>53</sup> estudaram o impacto de um programa de fisioterapia personalizado intra-hospitalar baseado no nível de fragilidade de cada indivíduo em comparação a um programa de fisioterapia tradicional para pacientes idosos após cirurgia cardíaca. As medidas de fragilidade, avaliadas por meio do teste *get-up-and-go*, teste de levantar-se e sentar-se na cadeira, flexão de braço e TC6M, melhoraram no grupo de intervenção, e nenhum participante do grupo de intervenção foi para casa em estado seriamente frágil. Entre os pacientes cardíacos da unidade de terapia intensiva, Goldfarb et al.<sup>54</sup> mostraram que a intervenção física com mobilização precoce resultou em melhores níveis de função em pacientes frágeis e não frágeis.

Vários estudos de reabilitação cardíaca pós-procedimento e pós-hospitalização mostraram melhorias nas medidas de fragilidade. Eichler et al.<sup>55</sup> avaliaram um programa de reabilitação cardíaca multicomponente de 3 semanas, que consistiu em educação do paciente, aconselhamento nutricional, apoio psicológico, gerenciamento de fatores de risco e treinamento físico individualizado após troca eletiva da valva aórtica transcatheter (TAVR, do inglês *transcatheter aortic valve replacement*). A intervenção resultou em melhora do TC6M, redução na proporção de pacientes frágeis e diminuição média no índice de fragilidade. Outro estudo que avaliou os efeitos da reabilitação cardíaca multidimensional após TAVR demonstrou melhora da fragilidade (medida pelo TC6M e índice de Barthel) ao final da reabilitação cardíaca, que persistiu na maioria dos pacientes no seguimento de médio prazo<sup>56</sup>. Um estudo piloto para o ensaio clínico RECOVER-TAVI (*Does Cardiac Rehabilitation Improve Functional, Independence, Frailty and Emotional Outcomes Following Trans Catheter Aortic Valve Replacement?*) mostrou que a reabilitação cardíaca após TAVR resultou em melhora na fragilidade, medida usando vários escores de fragilidade, inclusive de Fried e Edmonton<sup>57</sup>. Em um estudo sobre a adição de treinamento de resistência e equilíbrio à reabilitação cardíaca, os pacientes foram randomizados para um grupo de intervenção composto por três sessões semanais de treinamento de resistência e equilíbrio especialmente adaptados incorporados em 3 semanas de reabilitação cardíaca padrão para pacientes internados ou um grupo controle que participaram apenas da reabilitação cardíaca padrão<sup>58</sup>. Não houve diferença

estatisticamente significativa na melhora da fragilidade medida pelo TC6M e pela SPPB entre os grupos no final da intervenção, embora os pacientes que realizaram o treinamento de resistência e equilíbrio tenham apresentado níveis de fragilidade significativamente menores no seguimento de médio prazo. O treinamento diário de resistência e equilíbrio na reabilitação cardíaca também foi estudado em pacientes submetidos a CRM, e os resultados mostraram que o treinamento de resistência e equilíbrio levou a uma maior melhora na fragilidade física em comparação com a reabilitação cardíaca convencional medida usando TC6M e o teste *Timed Up and Go* (TUG)<sup>59</sup>.

A reabilitação cardíaca também provou reduzir a fragilidade em pacientes com IC. O estudo REHAB-HF (*Rehabilitation and Exercise Training After Hospitalization*) avaliou se uma intervenção progressiva de reabilitação física iniciada durante a admissão por IC aguda descompensada e continuada por 3 meses após a alta melhoraria os desfechos de fragilidade<sup>60</sup>. Entre os 349 pacientes que foram randomizados, maiores melhorias na função física, no TC6M e na qualidade de vida, juntamente com reduções na fragilidade e depressão, foram associadas ao grupo de reabilitação progressiva precoce, transitória e personalizada em comparação com o "cuidado usual"<sup>61</sup>.

Há evidências adicionais mostrando que melhorias nos domínios cognitivo e psicossocial da fragilidade estão relacionadas à reabilitação cardíaca. Um estudo retrospectivo mostrou que pacientes submetidos a troca cirúrgica da valva aórtica tiveram redução nos escores de ansiedade e depressão após reabilitação cardíaca<sup>62</sup>. Outro estudo mostrou redução da depressão e melhora do funcionamento cognitivo em todos os pacientes submetidos a reabilitação cardíaca abrangente, consistindo em um programa multidisciplinar individualizado<sup>63</sup>. O estudo piloto para o ensaio clínico RECOVER-TAVI mostrou reduções nos escores de ansiedade e depressão após reabilitação cardíaca<sup>57</sup>. Esses estudos mostram não apenas que a reabilitação cardíaca diminui a fragilidade física, mas que os benefícios se estendem à fragilidade cognitiva e psicossocial.

Os benefícios da reabilitação cardíaca se estendem a pacientes com fragilidade pré-existente. Lutz et al.<sup>64</sup> estudaram 243 pacientes encaminhados para 2 a 6 semanas de reabilitação cardíaca de fase 2, e os resultados mostraram uma redução na fragilidade medida pela velocidade da marcha, pelo teste TUG, pela força de prensão e pelo TC6M em pacientes com fragilidade intermediária e fragilidade grave. De fato, o grupo frágil experimentou maiores melhorias percentuais a partir da linha de base na velocidade da marcha, no tempo de TUG e no TC6M. Os efeitos a longo prazo da reabilitação cardíaca podem persistir após a doença cardíaca.

Macchi et al.<sup>65</sup> verificaram que 65% dos pacientes que aderiram a pelo menos atividade física leve após a reabilitação cardíaca e o grau de atividade física estavam diretamente correlacionados com o TC6M 1 ano após a reabilitação. Isso dá suporte à noção de que pode haver algumas mudanças no estilo de vida associadas à reabilitação cardíaca que têm efeitos de longo prazo na prevenção ou reversão da fragilidade (**Ilustração Central**).

Devido aos desfechos positivos do estudo LIFE-P (*Lifestyle Interventions and Independence for Elders Pilot*)<sup>66</sup>, no qual uma intervenção ambulatorial de atividade física foi avaliada na população geral de idosos frágeis, uma intervenção semelhante foi estudada na população com DCV que permaneceu frágil após reabilitação cardíaca. O estudo mostrou que a intervenção ambulatorial de atividade física de 1 ano reduziu a fragilidade medida pela SPPB<sup>67</sup>. Ushijima et al.<sup>68</sup> examinaram pacientes com DCV com  $\geq 65$  anos de idade e mostraram que um programa de reabilitação cardíaca ambulatorial de 3 meses resultou em melhora no estado de fragilidade em 87% dos pacientes para pré-frágeis (57%) ou robustos (30%), e todos os pacientes não frágeis permaneceram não frágeis durante o acompanhamento.

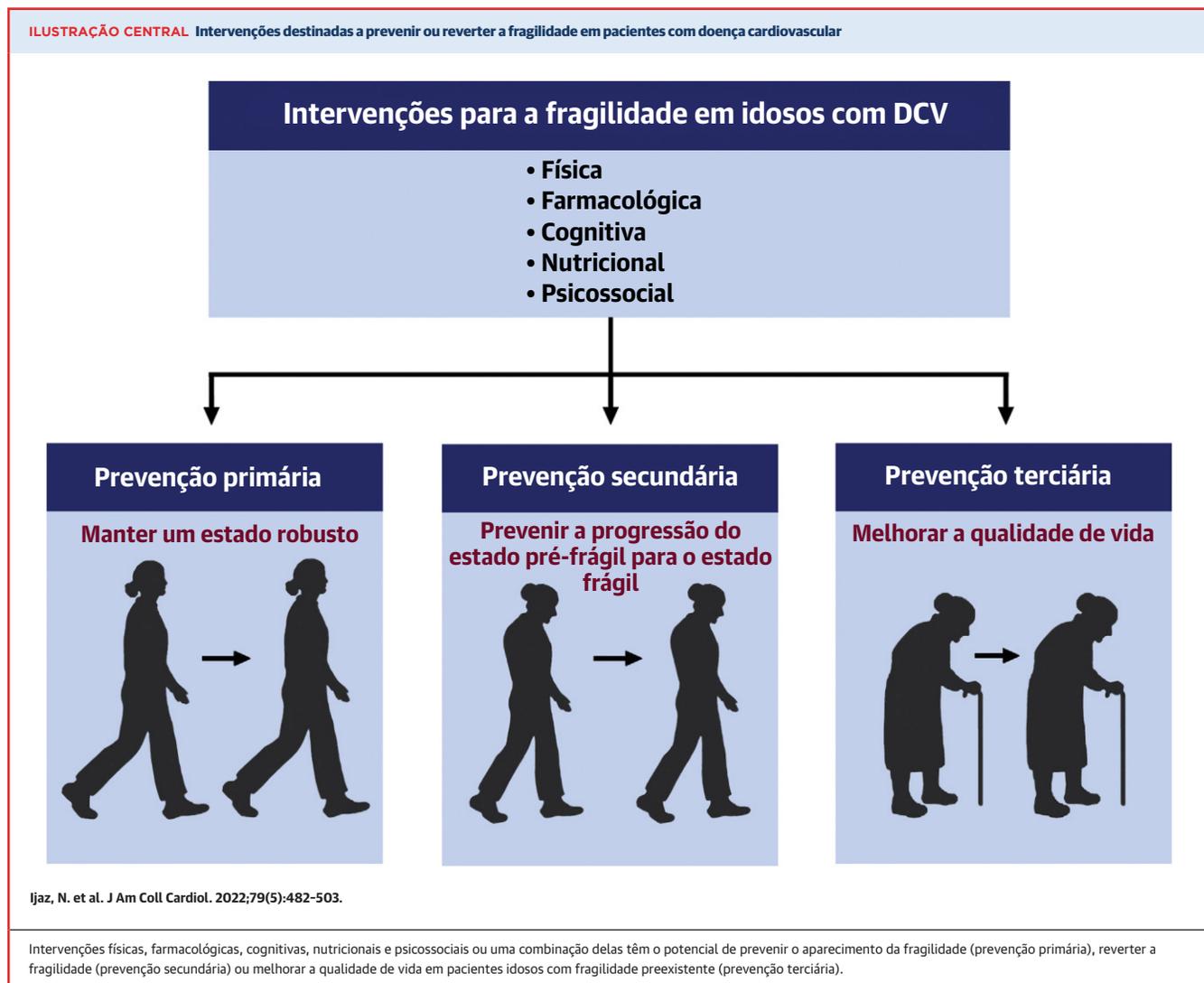
Van Dam van Isselt et al.<sup>69</sup> estudaram reabilitação geriátrica, termo cunhado pelo grupo de trabalho de Boston referindo-se a “intervenções avaliativas, diagnósticas e terapêuticas cujo objetivo é restaurar a capacidade funcional ou aumentar a capacidade funcional residual em idosos com deficiências incapacitantes”<sup>70</sup>. A intervenção abordou estrutura e função corporais, estado funcional e autogestão e foi estudada em pacientes com DCV que receberam alta para um centro de reabilitação especializado. Os resultados mostraram uma redução na fragilidade física medida pelo TC6M e índice de Barthel. A análise de subgrupos em pacientes com IC mostrou melhorias nos mesmos desfechos. Os dados mostram que o início precoce de programas de função física, seja por meio de reabilitação geriátrica ou reabilitação cardíaca, pode reverter a fragilidade em pacientes com DCV. Outras intervenções físicas que estão sob investigação incluem a estimulação elétrica muscular durante as horas de repouso, como coadjuvante da reabilitação cardíaca, para estimular e potencialmente fortalecer os músculos esqueléticos. Isso pode potencialmente transformar períodos de imobilidade associados ao declínio funcional em um tempo produtivo e, em última análise, pode influenciar o estado de fragilidade<sup>71</sup>.

**INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS.** Várias intervenções farmacológicas para influenciar a fragilidade têm sido estudadas, visando a diferentes mecanismos fisiológicos subjacentes da desregulação multissistêmica.

Como as alterações na estrutura muscular e a sarcopenia estão associadas à fragilidade, o efeito dos hormônios na fragilidade é uma área de investigação ativa. Entre os pacientes idosos com IC, o efeito da suplementação de vitamina D3 na fragilidade física medida pelo TC6M e pelo teste de força muscular isocinética do joelho foi avaliado, mas nenhuma mudança significativa no estado de fragilidade foi associada à suplementação de vitamina D durante o seguimento<sup>72-74</sup>. O tratamento com terapia de reposição de testosterona em homens mais velhos resulta em aumento da massa magra e diminuição da massa gorda, mas a suplementação de testosterona não resultou em nenhuma melhora significativa na função física, medida pelo teste de desempenho da função física. No entanto, houve uma melhora nas medidas de força da parte superior do corpo, incluindo força de preensão, supino, supino inclinado e força média da parte superior do corpo em comparação ao placebo<sup>75</sup>. Um ensaio clínico delineado para avaliar o efeito de injeções perioperatórias de testosterona nos desfechos de fragilidade após reabilitação em pacientes idosos submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio está em andamento<sup>76</sup>.

Como o comprometimento cognitivo tem sido descrito como um fator de risco para o desenvolvimento da fragilidade, tem havido interesse na farmacoterapia que pode retardar o declínio cognitivo na prevenção ou melhora da fragilidade. Há uma fraca evidência de que os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 ácido docosahexaenóico e ácido eicosapentaenóico podem ser neuroprotetores e reduzir o risco de comprometimento cognitivo. Foi realizado um estudo piloto para avaliar o impacto do suplemento Eflex Active 50+, que contém 1 g de ácido docosahexaenóico e 160 mg de ácido eicosapentaenóico, além de *Ginkgo biloba*, fosfatidilserina, alfa-tocoferol, ácido fólico e vitamina B<sub>12</sub>, em pacientes mais velhos com mais de 60 anos<sup>77</sup>. Apesar de serem associações fracas, os pacientes do grupo intervenção tiveram melhora discreta em algumas medidas de mobilidade e cognição (latência da tarefa de triagem motora e recordação de memória de reconhecimento verbal). O papel protetor dessa suplementação ainda não foi investigado em um estudo maior.

Como a fragilidade e a DCV têm uma associação bidirecional, a farmacoterapia que visa a inflamação sistêmica pode influenciar potencialmente os dois processos da doença. Uma grande proporção de pacientes com DCV tem diabetes, e a metformina, que é amplamente utilizada como tratamento para diabetes, também possui efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes. Alguns estudos de observação relataram uma associação entre a terapia com metformina e a melhora do estado de fragilidade, mas esses resultados foram obtidos de experimentos retrospectivos não randomizados<sup>78</sup>. Um



estudo controlado randomizado está em andamento para examinar os efeitos da metformina no estado de fragilidade em pacientes idosos com pré-diabetes<sup>79</sup>. Finalmente, a associação entre reparo de células-tronco endógenas prejudicadas e estado de fragilidade está sendo examinada preliminarmente por Golpanian et al.<sup>80</sup> usando células-tronco mesenquimais humanas allogênicas. Um estudo de fase 1 mostrou que as células-tronco mesenquimais humanas allogênicas são seguras e bem toleradas em participantes idosos. Embora os resultados permaneçam exploratórios devido ao pequeno tamanho da amostra (n = 15), foram relatadas melhoras no estado de fragilidade, TC6M e estado de fragilidade cognitiva medido pelo MEEM. A fase 2 do estudo está em andamento<sup>81</sup>.

Foi proposto que a via sinalizadora do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR, do inglês *mechanistic target of rapamycin*) pode influenciar a fragilidade.

O mTOR é uma enzima que é ativada por nutrientes e está envolvida na síntese de proteínas e no crescimento celular. A insulina e o fator de crescimento semelhante à insulina 1 ativam o mTOR, e baixos níveis de ambos os fatores estão associados à longevidade, indicando que a inibição do mTOR pode resultar em uma vida mais longa<sup>82</sup>. Em contraste, a estimulação da via pode levar ao anabolismo muscular e ao crescimento do músculo esquelético. Portanto, a farmacoterapia tanto na estimulação quanto na inibição da via tem sido estudada. O beta-hidroxi-beta-metilbutirato (HMB) é uma molécula que exerce efeitos *downstream* ativando o mTOR, e vários estudos avaliaram o impacto da suplementação de HMB na fragilidade. Uma metanálise de sete desses estudos mostrou que a suplementação de HMB, além do exercício físico, teve pouco ou nenhum impacto na força muscular e no desempenho físico em indivíduos idosos em comparação com apenas exercício<sup>83</sup>. A rapamicina é

um inibidor de mTOR e foi estudada por Singh et al.<sup>84</sup> em um estudo observacional de 13 pacientes com 60 anos ou mais de idade com doença arterial coronariana elegíveis para reabilitação cardíaca. A intervenção consistiu apenas na administração de rapamicina, e a fragilidade foi avaliada pela velocidade da marcha. Embora não tenha havido associação significativa entre a rapamicina e o estado de fragilidade, permanece a dúvida de saber se a rapamicina pode melhorar a função física se estudada em uma população com maior carga de fragilidade durante um período de acompanhamento mais longo.

Relevante para intervenções farmacológicas, a polifarmácia tem sido associada à fragilidade. Um grande estudo recente estudou os efeitos da redução da medicação anti-hipertensiva na fragilidade como desfecho secundário<sup>85</sup>. A redução da medicação não foi inferior aos cuidados usuais com relação ao controle da pressão arterial e, ao contrário do esperado, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no estado de fragilidade medido pelo índice de fragilidade, pela escala Morley FRAIL e pelo Índice Eletrônico de Fragilidade. Um estudo mais aprofundado da associação entre polifarmácia e fragilidade física é necessário no contexto da terapia médica direcionada por diretrizes para DCV.

**INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS.** O domínio nutricional da fragilidade também tem sido amplamente estudado, embora a maioria das intervenções nutricionais tenha sido combinada com intervenções físicas. O estudo Boston FICSIT (*Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques*) foi um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, de 10 semanas, que comparou treinamento de resistência de membros inferiores, suplemento nutricional, ambos os tratamentos ou uma atividade placebo e suplemento<sup>86</sup>. Os resultados mostraram que o treinamento de resistência melhorou a força e a mobilidade muscular, mas a suplementação nutricional, composta por uma combinação de 360 kcal de carboidrato, gordura, proteína à base de soja, vitaminas e minerais para aumentar a ingestão calórica em 20%, não surtiu efeito sobre os desfechos. No entanto, poucos estudos que avaliaram a suplementação proteica mostraram que a suplementação com proteína do soro do leite com<sup>87</sup> e sem<sup>88</sup> o treinamento de resistência pode melhorar os domínios de fragilidade por medidas de força muscular.

Vários estudos investigaram o efeito da suplementação proteica no estado de fragilidade, pois a redução da ingestão de proteína na dieta é um fator que leva à sarcopenia. O estudo PROVIDE envolveu 380 idosos com limitações leves a moderadas na função física e baixo índice de massa muscular esquelética, que foram

randomizados para um suplemento rico em proteínas com vitaminas ou um produto de controle isocalórico sem proteínas ou micronutrientes (ou seja, apenas carboidratos e gordura)<sup>89</sup>. A fragilidade foi medida através de força de preensão, SPPB, velocidade da marcha, teste de levantar-se da cadeira e equilíbrio. Os resultados mostraram que após 13 semanas, não houve diferença significativa na força de preensão ou no escore da SPPB, mas houve um ganho significativo na massa muscular medida pela massa muscular apendicular e melhora na capacidade de levantar-se da cadeira. Da mesma forma, múltiplas intervenções nutricionais não resultaram em melhora significativa no estado de fragilidade. Kim et al.<sup>90</sup> projetaram um estudo para investigar se a suplementação proteica pode ser mais benéfica em indivíduos frágeis de baixo nível socioeconômico<sup>90</sup>. A fragilidade foi medida através de desempenho funcional, SPPB, teste TUG, ficar em pé apoiado em uma perna e força máxima de preensão. O estudo encontrou melhora em várias áreas, sugerindo que uma intervenção nutricional em “pacientes idosos em risco” pode reduzir a progressão da fragilidade.

A associação entre certos padrões alimentares e fragilidade foi investigada, mas houve confusão significativa e viés de seleção. A dieta mediterrânea é de grande interesse, pois tem sido associada a uma menor probabilidade de declínio cognitivo<sup>91</sup> e DCV<sup>92</sup>, possivelmente por causa de uma maior composição de antioxidantes, como equivalentes de betacaroteno, vitamina C e vitamina E, que, por meio de seus efeitos anti-inflamatórios, também podem prevenir a fragilidade. No estudo sobre envelhecimento *Invecchiare in Chianti*, Talegawkar et al.<sup>93</sup> realizaram uma análise longitudinal na qual descobriram que uma maior adesão à dieta mediterrânea estava associada a menores chances de fragilidade, conforme definido pelos critérios de Fried, juntamente com menores chances de ter baixa atividade física e velocidade de caminhada durante o acompanhamento. Uma revisão sistemática e metanálise de quatro grandes estudos de coorte prospectivos mostraram que uma maior adesão a uma dieta mediterrânea estava associada a uma fragilidade incidente significativamente menor, avaliada por versões modificadas dos critérios de fragilidade de Fried ou da escala FRAIL<sup>94</sup>.

Estudando o consumo de laticínios, Lana et al.<sup>95</sup> realizaram um estudo de coorte prospectivo com base em dados do Seniors-ENRICA (*Study on Nutrition and Cardiovascular Risk in Spain*), mostrando que, em um período de acompanhamento de 3,5 anos, aqueles que consumiram mais produtos lácteos com baixo teor de gordura apresentaram menor risco para o desenvolvimento da fragilidade. É difícil determinar quaisquer associações causais entre as intervenções nutricionais

e o estado de fragilidade devido aos significativos vieses de seleção e confusão, mas certas intervenções nutricionais (como dieta mediterrânea, suplementação de proteína combinada com intervenção física) podem ter um impacto na fragilidade em pacientes em risco de DCV.

**INTERVENÇÕES COGNITIVAS.** Intervenções cognitivas geralmente têm sido estudadas em combinação com intervenções físicas para prevenir ou retardar a fragilidade. Um dos maiores ensaios clínicos randomizados e controlados que estudam os efeitos de uma intervenção multicomponente na fragilidade cognitiva foi relatado por Ngandu et al.<sup>96</sup>. O estudo FINGER (*Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*) recrutou um total de 1.260 pacientes idosos de 60 a 77 anos de idade em risco de demência e os acompanhou por um período de 2 anos. O grupo de intervenção consistiu em quatro componentes, incluindo terapia nutricional composta por educação alimentar, programa de treinamento de exercícios físicos, treinamento cognitivo e atividades sociais. A intervenção resultou em melhora significativa no estado de fragilidade cognitiva e na bateria de testes neuropsiquiátricos, juntamente com desfechos secundários de funcionamento executivo e velocidade de processamento. Além disso, a intervenção resultou em efeitos favoráveis sobre os fatores de risco cardiovascular, como índice de massa corporal, hábitos alimentares e atividade física.

O *Singapore Frailty Intervention Trial* comparou diferentes tipos de intervenções direcionadas a domínios subjacentes da fragilidade<sup>97</sup>. O estudo foi um ensaio clínico randomizado no qual 246 participantes foram aleatoriamente designados para 12 semanas de suplementação nutricional, treinamento cognitivo, treinamento físico, tratamento combinado e controle com cuidados habituais. O treinamento cognitivo consistiu em sessões semanais de 2 horas de atividades de aprimoramento cognitivo. A fragilidade foi medida usando a definição operacional de Fried. Os resultados mostraram que a intervenção combinada foi associada a maiores chances de redução da fragilidade, seguida pela intervenção física e, em seguida, as intervenções cognitivas e nutricionais. O ensaio clínico WE-RISE (*Warga Emas-Resilient Mind and Muscle Exercise*) é um ensaio clínico controlado randomizado, cego e em andamento, cujo objetivo é examinar uma intervenção multidomínio para reverter a fragilidade cognitiva<sup>98</sup>. Consiste em um programa de exercícios multicomponentes, uma intervenção cognitiva presencial que consiste em tarefas como “encontre a diferença”, labirintos, raciocínio matricial e quebra-cabeças. A intervenção nutricional inclui aconselhamento

dietético e intervenção psicossocial que consiste em atividade em grupo. O desfecho primário estudado nesse ensaio clínico é a fragilidade cognitiva usando os critérios de Fried e uma escala de classificação clínica de demência. O objetivo do projeto MIND&GAIT é promover uma vida independente para idosos frágeis na Europa por meio de uma intervenção combinada usando tecnologia e recursos tradicionais para desenvolver e testar um programa de estimulação cognitiva, programa de exercícios físicos e plano de redução de quedas<sup>99</sup>. Espera-se que mais dados sobre intervenções cognitivas e reversão da fragilidade cognitiva estejam disponíveis nos próximos anos.

**INTERVENÇÕES PSICOSSOCIAIS.** Reconhecendo a importância dos suportes sociais na manutenção de hábitos saudáveis, Luger et al.<sup>100</sup> realizaram um estudo de intervenções não profissionais administradas por voluntários, comparando treinamento físico e intervenção nutricional com um grupo de suporte social no qual os participantes foram visitados duas vezes por semana por conhecidos durante as 12 semanas de duração do estudo. Os resultados mostraram que a fragilidade, medida pelo instrumento de fragilidade da Pesquisa de Saúde, Envelhecimento e Aposentadoria na Europa, foi reduzida em ambos os grupos. O suporte social, como um sistema de amigos, pode potencialmente desempenhar um papel na abordagem dos determinantes sociais da fragilidade.

## LACUNAS DE CONHECIMENTO

Há uma falta de consenso sobre a definição de fragilidade, o que apresenta muitos desafios para a pesquisa. Além disso, a abundância de ferramentas usadas para medir a fragilidade resultou em heterogeneidade na produção de pesquisas, o que limita a consistência e a reprodutibilidade. A ferramenta ideal de avaliação da fragilidade deve ser um método simples, quantitativo, objetivo e universalmente aceito, capaz de fornecer uma definição consistente, válida e reprodutível que possa ser usada em tempo real pelos médicos para determinar a presença ou ausência do fenótipo, como ocorre com hipertensão ou diabetes. O EFT é um instrumento promissor, simples, quantitativo, objetivo e de fácil administração, mas seu uso até o momento está limitado à medicina cardiovascular, não sendo conhecida sua aplicabilidade em outras áreas.

A maioria dos estudos de intervenções para a fragilidade usa ferramentas que medem um componente da fragilidade física (como o teste de caminhada de 6 minutos) devido à facilidade de administração. Embora o TC6M esteja correlacionado com a síndrome da fragilidade em pacientes cardíacos<sup>101</sup>, existem ferramentas e

**TABELA 4 Achados clínicos e lições para a prática clínica e futuras pesquisas**

A identificação da síndrome da fragilidade em idosos com doença cardiovascular é fundamental, e a integração de intervenções para reduzir a fragilidade deve fazer parte do manejo cardíaco abrangente para a população idosa em expansão.

A síndrome da fragilidade em pacientes idosos com doença cardiovascular pode ser medida objetivamente usando o *Essential Frailty Toolset*.

Pacientes frágeis e pré-frágeis devem ser encaminhados para intervenções como programa de reabilitação cardíaca personalizado para melhorar o estado de fragilidade e influenciar os desfechos cardiovasculares.

Experimentos randomizados em envelhecimento cardiovascular são necessários com a utilização de ferramentas consistentes de fragilidade para avaliar a eficácia e a segurança das intervenções para tratar a fragilidade.

instrumentos mais abrangentes e validados disponíveis para medir a síndrome da fragilidade (Figura 2). Ensaios clínicos futuros devem estudar se as intervenções mostram reduções na medida global denominada “síndrome da fragilidade”.

Embora existam dados que sugerem que a fragilidade pode ser revertida, ainda não se sabe se a reversão da fragilidade influencia o desenvolvimento e a progressão da DCV. São necessários mais estudos sobre intervenções que revertam a fragilidade e seus impactos nos desfechos cardiovasculares de longo prazo. Dados futuros de ensaios clínicos prospectivos em populações de idosos são necessários para delinear melhor as interações exatas entre estado de fragilidade, fatores de risco de DCV e possíveis consequências, usando métodos de avaliação de fragilidade pré-especificados e robustos. Embora exista uma forte associação entre DCV e fragilidade<sup>8,9</sup>, uma associação “causal” direta entre fragilidade e DCV ainda não está elucidada, pois a fragilidade pode teoricamente ser um epifenômeno do próprio processo de envelhecimento, o que pode resultar em níveis mais elevados de estresse oxidativo e contribuir para a DCV<sup>10</sup>. No entanto, pesquisas básicas sobre a base biológica da fragilidade mostraram que há inflamação subjacente, desregulação metabólica e coagulopatia, que estão significativamente associadas ao desenvolvimento de DCV<sup>11</sup>. Se houver uma “associação causal” entre fragilidade e DCV, então precisamos de terapias ativamente direcionadas à síndrome da fragilidade como uma entidade autônoma (Tabela 4).

## CONCLUSÕES

A fragilidade é uma síndrome relevante para a prática da medicina cardiovascular, pois cada processo de doença pode predispor a comprometimentos físicos que acabam por causar agravamento da DCV. Por causa de sua etiologia multifatorial, existem vários domínios subjacentes de fragilidade, incluindo físico, cognitivo, nutricional e psicossocial, que constituem o construto de fragilidade. Intervenções multidimensionais direcionadas a esses domínios têm sido propostas para prevenir ou reverter a fragilidade. Não há nenhum estudo convincente que demonstre uma intervenção bem-sucedida para melhorar uma medida global de fragilidade. Dados emergentes de pacientes com IC indicam que as intervenções associadas a desfechos positivos na fragilidade e na função física são multidimensionais e incluem reabilitação cardíaca personalizada. Esforços sistemáticos para integrar a avaliação da fragilidade na prática cardiovascular são necessários para melhorar a saúde geral e o bem-estar de pacientes idosos, mas ensaios clínicos para avaliar intervenções para a fragilidade em populações cardíacas específicas devem ajudar a otimizar ainda mais os cuidados cardiovasculares em idosos.

**AGRADECIMENTOS.** Os autores agradecem ao Professor Tim Phelps, MS, FAMI, por sua assistência com as ilustrações médicas.

## APOIO DE FINANCIAMENTO E DIVULGAÇÕES DOS AUTORES

Os Drs. Damluji, Xue, Bandeen-Roche, Walston e Gerstenblith receberam financiamento de pesquisa do Pepper Scholars Program da Johns Hopkins University Claude D. Pepper Older Americans Independence Center, financiado pelo National Institute on Aging (P30-AG021334). O Dr. Damluji recebeu um prêmio de desenvolvimento de carreira de pesquisa orientada para o paciente do National Heart, Lung, and Blood Institute (K23-HL153771-01). Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

**CORRESPONDÊNCIA:** Dr. Abdulla A. Damluji, Johns Hopkins University School of Medicine, Inova Center of Outcomes Research, 3300 Gallows Road, Falls Church, Virginia 22042, EUA. E-mail: [abdulla.damluji@jhu.edu](mailto:abdulla.damluji@jhu.edu).

## REFERÊNCIAS

1. US Census Bureau. The older population in the United States: 2019: detailed tables, population 55 years and over by sex and age: Table 1: population by age and sex: 2019. Accessed December 8, 2021. <http://census.gov/data/tables/2019/demo/ageand-sex/2019-older-population.html>
2. Medina L, Sabo S, Vespa J. Living longer: historical and projected life expectancy in the United States, 1960 to 2060. Current Population Reports. Washington, DC: US Census Bureau; 2020.
3. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, et al. Cardiovascular risks associated with gender and aging. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2019;6:19.
4. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al, for the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8):e254–e743.
5. Kulmala J, Nykanen I, Hartikainen S. Frailty as a predictor of all-cause mortality in older men and women. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14:899–905.

6. Buurman BM, Hoogerduijn JG, de Haan RJ, et al. Geriatric conditions in acutely hospitalized older patients: prevalence and one-year survival and functional decline. *PLoS ONE*. 2011;6:e26951.
7. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging*. 2014;9:433-441.
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-M156.
9. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:255-263.
10. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:1487-1492.
11. Damluji AA, Chung SE, Xue QL, et al. Frailty and cardiovascular outcomes in the National Health and Aging Trends Study. *Eur Heart J*. 2021;42(37):3856-3865.
12. Krumholz HM. Post-hospital syndrome—an acquired, transient condition of generalized risk. *N Engl J Med*. 2013;368:100-102.
13. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381:752-762.
14. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, et al. Cognitive frailty: predementia syndrome and vascular risk factors. *Neurobiol Aging*. 2006;27:933-940.
15. Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, et al. Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging*. 2013;17:726-734.
16. Ruan Q, Yu Z, Chen M, Bao Z, Li J, He W. Cognitive frailty, a novel target for the prevention of elderly dependency. *Ageing Res Rev*. 2015;20:1-10.
17. Gobbens RJ, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. Towards an integral conceptual model of frailty. *J Nutr Health Aging*. 2010;14:175-181.
18. Bunt S, Steverink N, Olthof J, van der Schans CP, Hobbelen JSM. Social frailty in older adults: a scoring review. *Eur J Ageing*. 2017;14:323-334.
19. Bales CW, Ritchie CS. Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Annu Rev Nutr*. 2002;22:309-323.
20. Lally F, Crome P. Understanding frailty. *Postgrad Med J*. 2007;83:16-20.
21. Fontana L, Addante F, Copetti M, et al. Identification of a metabolic signature for multidimensional impairment and mortality risk in hospitalized older patients. *Aging Cell*. 2013;12:459-466.
22. Sergi G, Veronese N, Fontana L, et al. Prefrailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: the Pro.V.A. study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:976-983.
23. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:747-762.
24. Patel A, Goodman SG, Yan AT, et al. Frailty and outcomes after myocardial infarction: insights from the CONCORDANCE registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009859.
25. Llaó I, Ariza-Sole A, Sanchis J, et al. Invasive strategy and frailty in very elderly patients with acute coronary syndromes. *EuroIntervention*. 2018;14:e336-e342.
26. Yoshioka N, Takagi K, Morita Y, et al. Impact of the Clinical Frailty Scale on mid-term mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:192-198.
27. Murali-Krishnan R, Iqbal J, Rowe R, et al. Impact of frailty on outcomes after percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *Open Heart*. 2015;2:e000294.
28. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;236:283-289.
29. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, et al. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: the FRAILTY-AVR study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:689-700.
30. Metzke C, Matzik AS, Scherner M, et al. Impact of frailty on outcomes in patients undergoing percutaneous mitral valve repair. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2017;10:1920-1929.
31. O'Neill DE, Forman DE. Cardiovascular care of older adults. *BMJ*. 2021;374:n1593.
32. Pavasini R, Maietti E, Tonet E, et al. Bleeding risk scores and scales of frailty for the prediction of haemorrhagic events in older adults with acute coronary syndrome: insights from the FRASER study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33:523-532.
33. Díez-Villanueva P, Ariza-Sole A, Vidan MT, et al. Recommendations of the Geriatric Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology for the assessment of frailty in elderly patients with heart disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72:63-71.
34. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006;35:526-529.
35. Rockwood K, Rockwood MR, Mitnitski A. Physiological redundancy in older adults in relation to the change with age in the slope of a frailty index. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:318-323.
36. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173:489-495.
37. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging*. 2012;16:601-608.
38. Solomon J, Afilalo J, Morin J, et al. The Essential Frailty Toolset in older adults undergoing CABG. *Can J Cardiol*. 2019;35:525.
39. Green P, Woglom AE, Geneux P, et al. Gait speed and dependence in activities of daily living in older adults with severe aortic stenosis. *Clin Cardiol*. 2012;35:307-314.
40. Chainani V, Shahyari S, Dave K, et al. Objective measures of the frailty syndrome (hand grip strength and gait speed) and cardiovascular mortality: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2016;215:487-493.
41. Boxer RS, Wang Z, Walsh SJ, Hager D, Kenny AM. The utility of the 6-minute walk test as a measure of frailty in older adults with heart failure. *Am J Geriatr Cardiol*. 2008;17:7-12.
42. Chong E, Ho E, Baldevarona-Llego J, et al. Frailty in hospitalized older adults: comparing different frailty measures in predicting short- and long-term patient outcomes. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19:450-457.e3.
43. Falvey JR, Ferrante LE. Frailty assessment in the ICU: translation to "real-world" clinical practice. *Anaesthesia*. 2019;74:700-703.
44. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med*. 2006;166:418-423.
45. Xue QL, 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*. 2021;69:908-915.
46. Strawbridge WJ, Shema SJ, Balfour JL, Higby HR, Kaplan GA. Antecedents of frailty over three decades in an older cohort. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1998;53:59-516.
47. Ntanasi E, Yannakoulia M, Mourtzi N, et al. Prevalence and risk factors of frailty in a community-dwelling population: the HELIAD study. *J Aging Health*. 2020;32:14-24.
48. Cheong CY, Nyunt MSZ, Gao Q, et al. Risk factors of progression to frailty: findings from the Singapore Longitudinal Ageing Study. *J Nutr Health Aging*. 2020;24:98-106.
49. Waite I, Deshpande R, Baghai M, Massey T, Wendler O, Greenwood S. Home-based preoperative rehabilitation (prehab) to improve physical function and reduce hospital length of stay for frail patients undergoing coronary artery bypass graft and valve surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12:91.
50. Stammers AN, Kehler DS, Afilalo J, et al. Protocol for the PREHAB study—Pre-Operative Rehabilitation for Reduction of Hospitalization After Coronary Bypass and Valvular Surgery: a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2015;5:e007250.
51. Yau DKW, Wong MKH, Wong WT, et al. Prehabilitation for Improving Quality of Recovery After Elective Cardiac Surgery (PREQUEL) study: protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019;9:e027974.
52. Harada H, Kai H, Niiyama H, et al. Effectiveness of cardiac rehabilitation for prevention and treatment of sarcopenia in patients with cardiovascular disease—a retrospective cross-sectional analysis. *J Nutr Health Aging*. 2017;21:449-456.
53. Opasich C, Patrignani A, Mazza A, Gualco A, Cobelli F, Pinna GD. An elderly-centered, personalized, physiotherapy program early after cardiac surgery. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:582-587.
54. Goldfarb M, Afilalo J, Chan A, Herscovici R, Cercek B. Early mobility in frail and non-frail older adults admitted to the cardiovascular intensive care unit. *J Crit Care*. 2018;47:9-14.
55. Eichler S, Salzwedel A, Reibis R, et al. Multicomponent cardiac rehabilitation in patients after transcatheter aortic valve implantation: predictors of functional and psychocognitive recovery. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:257-264.
56. Zanettini R, Gatto G, Mori I, et al. Cardiac rehabilitation and mid-term follow-up after transcatheter aortic valve implantation. *J Geriatr Cardiol*. 2014;11:279-285.
57. Rogers P, Al-Aidrous S, Banya W, et al. Cardiac rehabilitation to improve health-related quality of life following trans-catheter aortic valve implantation: a randomised controlled feasibility study: RECOVER-TAVI pilot, ORCA 4, for the Optimal Restoration of Cardiac Activity group.

- Pilot Feasibility Stud. 2018;4:185.
58. Tamuleviciute-Prasciene E, Beigiene A, Thompson MJ, Balne K, Kubilius R, Bjarnason-Wehrens B. The impact of additional resistance and balance training in exercise-based cardiac rehabilitation in older patients after valve surgery or intervention: randomized control trial. *BMC Geriatr.* 2021;21:23.
  59. Busch JC, Lillou D, Wittig G, et al. Resistance and balance training improves functional capacity in very old participants attending cardiac rehabilitation after coronary bypass surgery. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:2270-2276.
  60. Reeves GR, Whellan DJ, O'Connor CM, et al. A novel rehabilitation intervention for older patients with acute decompensated heart failure: the REHAB-HF pilot study. *J Am Coll Cardiol HF.* 2017;5:359-366.
  61. Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, et al. Physical rehabilitation for older patients hospitalized for heart failure. *N Engl J Med.* 2021;385(3):203-216.
  62. Voller H, Salzwedel A, Nitardy A, Buhler H, Treszl A, Wegscheider K. Effect of cardiac rehabilitation on functional and emotional status in patients after transcatheter aortic-valve implantation. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22:568-574.
  63. Balestroni G, Panzeri A, Omarini P, et al. Psychophysical health of elderly inpatients in cardiac rehabilitation: a retrospective cohort study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020;56:197-205.
  64. Lutz AH, Delligatti A, Allsup K, Afialo J, Forman DE. Cardiac rehabilitation is associated with improved physical function in frail older adults with cardiovascular disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40:310-318.
  65. Macchi C, Polcaro P, Cecchi F, et al. One-year adherence to exercise in elderly patients receiving postacute inpatient rehabilitation after cardiac surgery. *Am J Phys Med Rehabil.* 2009;88:727-734.
  66. LIFE Study Investigators, Pahor M, Blair SN, et al. Effects of a physical activity intervention on measures of physical performance: results of the Lifestyle Interventions and Independence for Elders Pilot (LIFE-P) study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:1157-1165.
  67. Molino-Lova R, Pasquini G, Vannetti F, et al. Effects of a structured physical activity intervention on measures of physical performance in frail elderly patients after cardiac rehabilitation: a pilot study with 1-year follow-up. *Intern Emerg Med.* 2013;8:581-589.
  68. Ushijima A, Morita N, Hama T, et al. Effects of cardiac rehabilitation on physical function and exercise capacity in elderly cardiovascular patients with frailty. *J Cardiol.* 2021;77(4):424-431.
  69. van Dam van Iselt EF, van Wijngaarden J, Lok DJA, Achterberg WP. Geriatric rehabilitation in older patients with cardiovascular disease: a feasibility study. *Eur Geriatr Med.* 2018;9:853-861.
  70. Boston Working Group on Improving Health Care Outcomes Through Geriatric Rehabilitation. Proceedings from the conference. May 16-18 1996. *Med Care.* 1997;35:JS1-JS133.
  71. Tanaka S, Kamiya K, Matsue Y, et al. Effects of acute phase intensive electrical muscle stimulation in frail elderly patients with acute heart failure (ACTIVE-EMS): rationale and protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Clin Cardiol.* 2017;40:1189-1196.
  72. Boxer RS, Kenny AM, Schmotzer BJ, Vest M, Fiutem JJ, Pina IL. A randomized controlled trial of high dose vitamin D3 in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol HF.* 2013;1:84-90.
  73. Boxer RS, Dauser DA, Walsh SJ, Hager WD, Kenny AM. The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:454-461.
  74. Latham NK, Anderson CS, Lee A, et al. A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:291-299.
  75. Hildreth KL, Barry DW, Moreau KL, et al. Effects of testosterone and progressive resistance exercise in healthy, highly functioning older men with low-normal testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1891-1900.
  76. Maggio M, Nicolini F, Cattabiani C, et al. Effects of testosterone supplementation on clinical and rehabilitative outcomes in older men undergoing on-pump CABG. *Contemp Clin Trials.* 2012;33:730-738.
  77. Strike SC, Carlisle A, Gibson EL, Dyal SC. A high omega-3 fatty acid multinutrient supplement benefits cognition and mobility in older women: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71:236-242.
  78. Baskaran D, Aparicio-Ugarriza R, Ferriguerra J, Milyani R, Florez H, Ruiz JG. Is there an association between metformin exposure and frailty? *Gerontol Geriatr Med.* 2020;6:2333721420924956.
  79. Espinoza SE, Musi N, Wang CP, et al. Rationale and study design of a randomized clinical trial of metformin to prevent frailty in older adults with prediabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75:102-109.
  80. Golpanian S, DiFede DL, Khan A, et al. Allogeneic human mesenchymal stem cell infusions for aging frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72:1505-1512.
  81. Golpanian S, DiFede DL, Pujol MV, et al. Rationale and design of the Allogeneic Human Mesenchymal Stem Cells (hMSC) in Patients With Aging Frailty via Intravenous Delivery (CRATUS) study: a phase I/II, randomized, blinded and placebo controlled trial to evaluate the safety and potential efficacy of allogeneic human mesenchymal stem cell infusion in patients with aging frailty. *Oncotarget.* 2016;7:11899-11912.
  82. Stallone G, Infante B, Prisciandaro C, Grandalano G. mTOR and aging: an old fashioned dress. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2774.
  83. Courel-Ibanez J, Vetrovsky T, Dadova K, Pallares JG, Steff M. Health benefits of b-hydroxy-b-methylbutyrate (HMB) supplementation in addition to physical exercise in older adults: a systematic review with meta-analysis. *Nutrients.* 2019;11(9):2082.
  84. Singh M, Jensen MD, Lerman A, et al. Effect of low-dose rapamycin on senescence markers and physical functioning in older adults with coronary artery disease: results of a pilot study. *J Frailty Aging.* 2016;5:204-207.
  85. Sheppard JP, Burt J, Lown M, et al. Effect of antihypertensive medication reduction vs usual care on short-term blood pressure control in patients with hypertension aged 80 years and older: the OPTIMISE randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;323:2039-2051.
  86. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med.* 1994;330:1769-1775.
  87. Collins J, Longhurst G, Roschel H, Gualano B. Resistance training and co-supplementation with creatine and protein in older subjects with frailty. *J Frailty Aging.* 2016;5:126-134.
  88. Niccoli S, Kolobov A, Bon T, et al. Whey protein supplementation improves rehabilitation outcomes in hospitalized geriatric patients: a double blinded, randomized controlled trial. *J Nutr Gerontol Geriatr.* 2017;36:149-165.
  89. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16:740-747.
  90. Kim CO, Lee KR. Preventive effect of protein-energy supplementation on the functional decline of frail older adults with low socioeconomic status: a community-based randomized controlled study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68:309-316.
  91. Fearf C, Samieri C, Rondeau V, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA.* 2009;302:638-648.
  92. Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, Estruch R, et al. Benefits of the Mediterranean diet: insights from the PREDIMED study. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58:50-60.
  93. Tategawkar SA, Bandinelli S, Bandeen-Roche K, et al. A higher adherence to a Mediterranean-style diet is inversely associated with the development of frailty in community-dwelling elderly men and women. *J Nutr.* 2012;142:2161-2166.
  94. Kojima G, Avgerinou C, Iliffe S, Walters K. Adherence to Mediterranean diet reduces incident frailty risk: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66:783-788.
  95. Lana A, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. Dairy consumption and risk of frailty in older adults: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:1852-1860.
  96. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385:2255-2263.
  97. Ng TP, Feng L, Nyunt MS, et al. Nutritional, physical, cognitive, and combination interventions and frailty reversal among older adults: a randomized controlled trial. *Am J Med.* 2015;128:1225-1236.e1.
  98. Murukesu RR, Singh DKA, Shahar S, Subramaniam P. A multi-domain intervention protocol for the potential reversal of cognitive frailty: "WE-RISE" randomized controlled trial. *Front Public Health.* 2020;8:471.
  99. Apostolo J, Couto F, Bobrowicz-Campos E, et al. An interregional, transdisciplinary and good practice-based approach for frailty: the Mind&Gait project. *Transl Med UniSa.* 2019;19:11-16.
  100. Luger E, Dorner TE, Haider S, Kapan A, Lackinger C, Schindler K. Effects of a home-based and volunteer-administered physical training, nutritional, and social support program on malnutrition and frailty in older persons: a

randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17:671.e9-671.e16.

**101.** Boxer R, Kleppinger A, Ahmad A, Annis K, Hager D, Kenny A. The 6-minute walk is associated with frailty and predicts mortality in older adults with heart failure. *Congest Heart Fail.* 2010;16:208-213.

**102.** Russo N, Compostella L, Tarantini G, et al. Cardiac rehabilitation after transcatheter versus surgical prosthetic valve implantation for aortic stenosis in the elderly. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21:1341-1348.

**103.** Kamiya K, Sato Y, Takahashi T, et al. Multidisciplinary cardiac rehabilitation and long-term prognosis in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2020;13:e006798.

**104.** Baldasseroni S, Pratesi A, Francini S, et al. Cardiac rehabilitation in very old adults: effect of baseline functional capacity on treatment effectiveness. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64:1640-1645.

**105.** Pressler A, Christle JW, Lechner B, et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life after transcatheter aortic valve implantation: a randomized pilot trial. *Am Heart J.* 2016;182:44-53.

**106.** Mazza A, Camera F, Maestri A, et al. [Elderly patient-centered rehabilitation after cardiac surgery]. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2007;68:36-43.

**107.** Tonet E, Maietti E, Chiaranda G, et al. Physical activity intervention for elderly patients with reduced physical performance after acute coronary syndrome (HULK study): rationale and design of a randomized clinical trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18:98.

**108.** Kimber DE, Kehler DS, Lytwyn J, et al. Preoperative frailty status is associated with cardiac rehabilitation completion: a retrospective cohort study. *J Clin Med.* 2018;7(12):560.

**109.** Reeves GR, Whellan DJ, Duncan P, et al. Rehabilitation Therapy in Older Acute Heart Failure Patients (REHAB-HF) trial: design and

rationale. *Am Heart J.* 2017;185:130-139.

**110.** Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:2387-2396.

**111.** Leon-Munoz LM, Garcia-Esquinas E, Lopez-Garcia E, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. Major dietary patterns and risk of frailty in older adults: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2015;13:11.

**112.** Kojima G, Liljas A, Iliffe S, Jivraj S, Walters K. A systematic review and meta-analysis of prospective associations between alcohol consumption and incident frailty. *Age Ageing.* 2018;47:26-34.

---

**PALAVRAS-CHAVE** envelhecimento, doença cardiovascular, fragilidade, intervenções, idoso