

O IDOSO FRÁGIL

Eduardo Ferrioli

Professor Associado, Divisão de Clínica Médica Geral e Geriatria do
Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

Departamento de Clínica Médica

CEP 14049-900 – Ribeirão Preto – SP

Telefone: (16) 6023370 – e-mail: eferriol@fmrp.usp.br

Júlio César Moriguti

Professor Associado, Divisão de Clínica Médica Geral e Geriatria do
Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

Departamento de Clínica Médica

CEP 14049-900 – Ribeirão Preto – SP

Telefone: (16) 6023370 – e-mail: moriguti@fmrp.usp.br

Paulo F. Formighieri

Médico Assistente, Divisão de Clínica Médica Geral e Geriatria do
Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP

Departamento de Clínica Médica

CEP 14049-900 – Ribeirão Preto – SP

Telefone: (16) 3911 6407 – e-mail: pfformig@usp.com.br

INTRODUÇÃO

Há cerca de 30 anos é reconhecida, por diferentes autores, a existência de um quadro de fragilização, que acomete parte dos idosos, e cujo conceito vem se modificando ao longo do tempo.

Em suas definições iniciais, o conceito de fragilidade era de natureza basicamente funcional, sendo classificados como frágeis aqueles idosos com dependências em variados graus. Assim, Woodhouse (1988) definiu como frágil o idoso dependente de outros para as atividades da vida diária e Gillick (1989) classificou como frágeis as pessoas debilitadas, que não podiam sobreviver sem o auxílio de outros.

Com o passar do tempo, e especialmente na última década, o conceito de fragilidade do idoso evoluiu para proposições de natureza não mais exclusivamente funcionais, mas, agora, de base fisiopatológica. Estudos de diversos grupos mostraram, em idosos fragilizados, a redução da reserva funcional e a disfunção de diversos sistemas orgânicos, o que reduziria, acentuadamente, a capacidade de re-estabelecimento das funções após agressões de várias naturezas, a eficiência de medidas terapêuticas e de reabilitação, a resposta dos sistemas de defesa, a interação com o meio e, em última análise, a capacidade de sobrevivência.

Com esta nova abordagem conceitual, destacaram-se sobremaneira, nos últimos anos, as proposições de Fried e colaboradores, que serão discutidas em maior detalhe ao longo deste capítulo. Em resumo, estes autores definiram a fragilidade como uma síndrome de declínio espiral de energia, embasada por um tripé de alterações relacionadas ao envelhecimento, composto por sarcopenia, desregulação neuroendócrina e disfunção imunológica. Os idosos portadores desta tríade estariam propensos à redução acentuada da massa muscular e a um estado inflamatório crônico que, se associados a fatores extrínsecos como a incidência de doenças agudas ou crônicas, a imobilidade, a redução da ingestão alimentar e outros, levariam a um ciclo vicioso de redução de energia e aumento da dependência e susceptibilidade a agressores.

A grande importância desta mudança de paradigma, passando-se de uma abordagem puramente funcional para a proposição de um mecanismo fisiopatológico comum aos estados de fragilidade do idoso, é que a partir desta nova perspectiva torna-se possível investir em pesquisas que identifiquem vias finais comuns que levem à fragilidade e intervenções que as modifiquem. Isto vem claramente acontecendo e diversos autores estudam, atualmente, os diferentes fatores de gênese da fragilidade do idoso, sendo que além da confirmação dos já relatados, outros fatores como resiliência

psicológica, estrutura de apoio social, cognição e genéticos vem sendo propostos.

Serão discutidos, nas seções seguintes, a epidemiologia da fragilidade, aspectos fisiopatológicos, diagnóstico, abordagem terapêutica e prevenção.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência e prevalência da síndrome da fragilidade variam, em diferentes estudos, em função da definição adotada para a síndrome.

Segundo os critérios diagnósticos propostos por Fried e Walston, (que serão descritos adiante), a prevalência, reproduzida por vários autores de localidades diferentes, varia de 2,5%, entre os idosos com idade entre 65 e 70 anos, a mais de 30% entre os idosos com 90 anos ou mais. Resultados preliminares de estudos realizados no Brasil, ainda em fase de publicação, sugerem níveis de incidência e prevalência semelhantes, quando adotados os mesmos critérios. Na cidade de Ribeirão Preto, segundo dados preliminares e ainda não publicados coletados por nosso grupo como parte de um projeto multicêntrico de avaliação da fragilidade entre idosos brasileiros (Rede de Pesquisa sobre Estudos da Fragilidade em Idosos Brasileiros, Rede FIBRA), a prevalência de fragilidade entre 385

idosos com média de idade 74 anos, segundo os critérios de Fried e colaboradores, foi de 7,3% entre os homens e 10% entre as mulheres.

Em diversos estudos, idosos classificados como frágeis apresentam maior taxa de hospitalização, sofrem mais quedas, apresentaram piora nas atividades de vida diária e maior mortalidade, ou seja, estudos epidemiológicos confirmam que a presença da fragilidade, conforme sua definição mais aceita atualmente, implica em desfechos negativos – o que é elemento essencial para sua classificação como síndrome.

FISIOPATOLOGIA E FATORES PREDISPONENTES

O estudo da fisiopatologia da fragilidade é dificultado pela complexidade dos sistemas envolvidos e pela coexistência freqüente de doenças agudas, crônicas e incapacidades.

Segundo a teoria proposta por Fried e colaboradores, a síndrome seria embasada na redução da atividade de eixos hormonais anabólicos, na instalação da sarcopenia e na presença de um estado inflamatório crônico subliminar (Figura 1). Estas três alterações, quando intensas o suficiente, interagiriam de forma deletéria (por exemplo, a inflamação e as alterações hormonais induzindo a sarcopenia; esta, por sua vez, diminuindo a atividade física e promovendo mais inflamação e alterações hormonais),

precipitando a ocorrência de um ciclo auto-sustentado de redução de energia, perda de peso, inatividade, baixa ingestão alimentar e sarcopenia. Diversos fatores, como doenças agudas e crônicas, alterações próprias do envelhecimento, efeito de medicamentos, quedas e outras contribuiriam para que uma pessoa idosa entrasse no ciclo de fragilidade (Figura 2).

Como afirmado anteriormente, esta teoria tem recebido boa aceitação na comunidade científica, porém diversos autores têm proposto o envolvimento de outros fatores na gênese da fragilidade. Como exemplos, Bortz propôs a importância da carga genética, estilo de vida e doenças ou lesões; Morley propôs, como fatores etiológicos da síndrome, idade, genética e nível educacional prévio, além de prejuízo cognitivo. São ainda citados como envolvidos na patogênese da fragilidade a carga alostática ao longo da vida, o acúmulo de lesões oxidativas do DNA, o declínio na capacidade de reparo, anormalidades na transcrição, deleções e mutações no DNA mitocondrial, encurtamento telomérico e alterações protéicas como glicação e oxidação. Estudo realizado por nosso grupo, ainda em fase de publicação, verificou, pela análise da expressão gênica em larga escala de idosos frágeis e grupo controle, uma série de genes diferencialmente modulados, quando comparados pacientes idosos frágeis com saudáveis. Diversas vias de processos biológicos foram demonstradas comprometidas, em especial as de reparo de lesões no

DNA, sistemas de processamento e degradação de proteínas e as vias relacionadas à resposta ao estresse.

Fica evidente, portanto, que embora existam pontos de concordância fundamentais acerca da fisiopatologia da síndrome da fragilidade, diferentes fatores envolvidos na sua patogênese ainda se encontram em investigação.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As manifestações da síndrome da fragilidade propostos por Fried e colaboradores são: perda de peso não intencional, fraqueza muscular, fadiga, redução da velocidade da marcha e redução do nível de atividade física. Estas manifestações serão discutidas em maior detalhe em “Critérios diagnósticos”.

Ainda que não determinantes da presença da fragilidade são freqüentes, entre os seus portadores, anormalidades da marcha e balanço, ocorrência de quedas, sintomas depressivos, redução da massa óssea, alterações cognitivas e déficits sensitivos. Também a vulnerabilidade a processos infecciosos ou traumáticos e a má

resposta às terapêuticas instituídas são características freqüentes desta população.

A incapacidade e a fragilidade apresentam similaridades óbvias, o que promove algum grau de confusão entre seus conceitos. No entanto, enquanto a fragilidade é um quadro necessariamente multi-sistêmico, de instalação lenta, e que promove vulnerabilidade da regulação homeostática, a incapacidade pode se instalar de forma aguda e comprometer um único sistema, como num acidente vascular cerebral que evolua para a permanência de seqüelas e que, não necessariamente, implica em instabilidade homeostática de seu portador. Neste caso, o portador da incapacidade pode não ser portador de fragilidade, exemplo que diferencia as duas condições.

Da mesma forma, a fragilidade deve ser diferenciada da presença de co-morbidades. Embora bastante freqüente com o envelhecimento, a presença de co-morbidades não necessariamente é associada à redução de reservas de múltiplos sistemas e inadequação da manutenção da homeostase frente a estímulos agressivos, o que a diferencia da síndrome de fragilidade.

Outros dois conceitos, de emprego cada vez mais freqüente, e que também devem ser diferenciados de fragilidade são a sarcopenia e a caquexia. Recentemente, foi publicado um consenso europeu que define a sarcopenia como a redução da massa muscular, relacionada ao envelhecimento, associada à redução da força e/ou função. Na

verdade, este é um conceito em evolução e ainda em disputa: pesquisadores mais “puristas” da sarcopenia insistem que esta seja definida exclusivamente pela redução da massa muscular, sendo que a perda de função ou força seriam melhor definidas como “dinapenia”. De qualquer forma, a sarcopenia pode estar presente sem os outros componentes da síndrome de fragilidade, sendo, quando coexistente, apenas um dos componentes de um processo muito mais complexo. Já a síndrome da caquexia é definida como “uma síndrome metabólica complexa, associada a doença e caracterizada pela perda de músculo, com ou sem a perda de massa gorda”. A caquexia possui várias semelhanças, em sua fisiopatologia e apresentação clínica, com a síndrome da fragilidade, como a perda de peso, redução da força e fadiga; no entanto, a caquexia é, como a própria definição deixa claro, induzida por uma doença crônica, como o câncer, a insuficiência cardíaca, a doença pulmonar obstrutiva crônica e outras, enquanto a síndrome da fragilidade incide de forma independente destes diagnósticos. Além disso, aspectos fisiopatológicos da síndrome da fragilidade não estão, necessariamente, envolvidos no desenvolvimento da caquexia.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Critérios Clínicos

Diversos autores propuseram, nas últimas décadas, critérios próprios para a definição de fragilidade, o que impede a definição de critérios universalmente aceitos ou empregados.

Rockwood e colaboradores, em 2005, propuseram uma escala de sete itens, classificando o idoso desde “gravemente frágil” (“completamente dependente de outros para as atividades da vida diária, ou terminalmente enfermo”) a “muito apto” (“robusto, ativo, energético, bem motivado e apto). Observa-se, nesta proposição, que reflete o ponto de vista defendido por este grupo, o emprego, como referido no início deste capítulo, de aspectos essencialmente funcionais para o diagnóstico da fragilidade, em oposição às propostas de Fried e colaboradores. Resumidamente, estes autores postulam que não existe, ainda, um claro mecanismo fisiopatológico comum para a fragilidade, e que a abordagem funcional torna esta condição mais direta e objetivamente detectável e abordável na prática clínica.

Outros autores apresentam critérios mistos, porém com aceitação menos evidente. Estes critérios não serão discutidos neste capítulo, por sua grande variedade e pela falta de consenso.

Os critérios mais frequentemente empregados em estudos internacionais são adaptados a partir dos estudos de Fried e Walston, compondo cinco diferentes critérios, apresentados no Quadro 1. Idosos portadores de três ou mais desses critérios são classificados

como frágeis, idosos com um ou dois critérios, pré-frágeis e idosos sem a presença destes critérios, não frágeis. Em relação aos critérios de Fried e colaboradores, alguns pontos críticos devem ser citados. Em primeiro lugar, embora a perda de peso, a força de preensão palmar e a velocidade de marcha sejam objetivos, os critérios referentes à exaustão e à redução da atividade física não o são. Isto porque exaustão se refere a uma percepção altamente subjetiva, que nem sempre é bem compreendida pelos idosos (é perguntado ao idoso: “na última semana, o(a) senhor(a) sentiu que teve que fazer esforço para dar conta das suas tarefas habituais?” e “na última semana, o(a) senhor(a) não conseguiu levar adiante suas coisas?”); quanto ao nível de atividade física, hoje é bem determinado que os questionários de atividade física são muito pouco acurados para classificar o nível real de atividade e o gasto energético. Por isso, este critério diagnóstico de fragilidade se embasa numa variável de mensuração altamente imprecisa. Na prática, apesar do trabalho original de Fried e colaboradores adotar a *Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire*, versão curta, diferentes autores empregam questionários diferentes, como o Perfil de Atividades Humanas e o *International Physical Activity Questionnaire*, de acordo com a prática de seus serviços.

Outra questão que deve ser considerada é que, uma vez que os critérios baseados em desempenho (velocidade de marcha, força de

preensão palmar e nível de atividade física) são considerados presentes quando o idoso se encontra abaixo de um determinado percentil da população, este valor irá variar em diferentes populações. No Brasil, enquanto dados definitivos acerca dos valores de corte para nossa população são estabelecidos (este é um dos objetivos do estudo da Rede FIBRA e de outros estudos), são aplicados valores adotados nos estudos internacionais ou valores de populações locais. Os valores adotados por Fried e colaboradores, que são aplicados na maioria das pesquisas nacionais, se encontram apresentados no Quadro 2.

Em que pese estas considerações, estes critérios vêm sendo ampla e crescentemente empregados e, como afirmado anteriormente, a síndrome da fragilidade, assim definida, é preditiva de eventos adversos e desfechos negativos.

Critérios laboratoriais

Ainda que, dada a fisiopatologia da fragilidade, diversos exames laboratoriais possam estar alterados (marcadores de aumento da atividade inflamatória, redução da creatinina sérica, redução da albumina sérica, anemia, alterações hormonais), nenhum destes testes, empregados isolados ou em conjunto, permite o diagnóstico de fragilidade ou para ele contribui de forma definida.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Diversas modalidades de tratamento vem sendo propostas para a síndrome da fragilidade, mas ainda não são disponíveis tratamentos específicos para a síndrome como um todo. Tratamentos medicamentosos embasados na fisiopatologia desta condição (por exemplo, anti-inflamatórios, reposição hormonal, anabolizantes para reduzir a perda de massa muscular), embora ainda em fase de estudos, não se mostraram, isoladamente, eficazes para a terapêutica.

As intervenções atualmente propostas se baseiam, especificamente em: (1) atividade física, para promover o aumento da massa muscular; (2) suplementação alimentar, para reduzir a perda de massa magra e promover a melhoria do estado energético; (3) suplementações hormonais, buscando quebrar o ciclo da fragilidade em seus componentes relacionados à desregulação neuro-endócrina e (4) medicações de diversas naturezas, com atuação em componentes da fisiopatologia da síndrome (anti-inflamatórios, miostáticos, anabolizantes, etc.).

A intervenção mais bem estudada em relação à síndrome da fragilidade é a prática de atividade física. O que a literatura evidencia, em seu conjunto, é que o treinamento de força isolado pode melhorar este parâmetro mas, no conjunto, aumenta o risco de lesões e não promove a melhora global do paciente. A combinação de treinamento de força com exercícios para flexibilidade, equilíbrio

e capacidade aeróbica mostra mais benefícios nos estudos realizados até o momento que, ressalte-se, ainda são escassos.

A suplementação alimentar isolada, conquanto importante para a manutenção do estado nutricional e promoção de sua melhoria, não apresenta benefícios bem demonstrados. Sua associação à atividade física, por outro lado, apresenta evidências de benefício.

Suplementações com o hormônio de crescimento, DHEA, progestágenos e outros tratamentos hormonais não se mostraram benéficas, os efeitos colaterais suplantando, de uma maneira geral, os benefícios. A exceção relativa que se apresenta é a suplementação de testosterona, em homens frágeis que apresentam deficiência deste hormônio. Alguns estudos demonstram que, quando não contraindicada, a suplementação, associada à atividade física, apresenta efeitos benéficos para a fragilidade e a qualidade de vida. No entanto, mais estudos são necessários numa gama mais ampla de pacientes com fragilidade.

Outras medicações, para o tratamento da fragilidade, ainda se encontram em estudo, não estando indicadas, no momento, para o emprego na prática clínica.

PREVENÇÃO

Uma vez que o tratamento da síndrome da fragilidade, como se pode ver, é ainda consideravelmente limitado, a sua prevenção, quando possível, é primordial.

Embora ainda não existam preditores claros de quem evoluirá para a fragilidade com o avançar da idade, estudos recentes mostram que a avaliação funcional (por exemplo, da velocidade e qualidade da marcha), mesmo em idades mais precoces, é o melhor preditor de fragilidade futura, o que não parece se confirmar para a massa muscular em si.

A prevenção da fragilidade inclui mudanças no estilo de vida (quando indicadas), suspensão do tabagismo, da ingestão excessiva de álcool e da ingestão de drogas psicoativas, além do tratamento rigoroso de doenças crônicas e rápido de doenças agudas. Acresça-se, a estas medidas, as recomendações próprias para a promoção do envelhecimento saudável, como alimentação balanceada e diversificada, manutenção de atividade física adequada e o uso judicioso de medicamentos.

Para a prevenção secundária devem ser considerados, além dos itens anteriores, a prevenção de quedas, a correção de perdas com órteses e a reposição de vitaminas e minerais quando apropriado, além do tratamento judicioso de condições crônicas, dentro da visão integrada da Geriatria e Gerontologia.

Figura 1: Fatores predisponentes da Síndrome da Fragilidade do Idoso, de acordo com Fried e colaboradores. Adaptado de Fried e colaboradores, 2001.

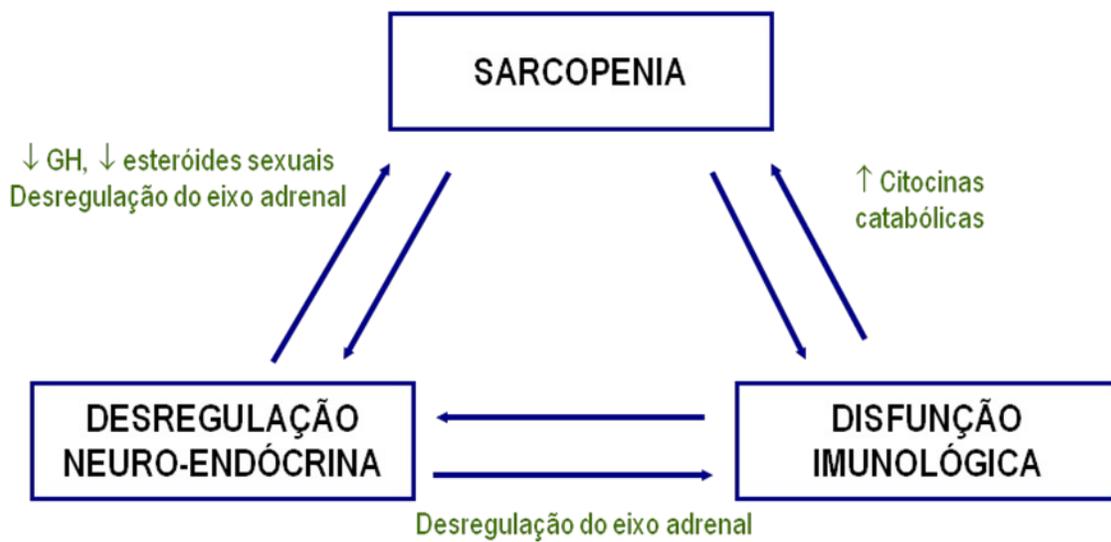
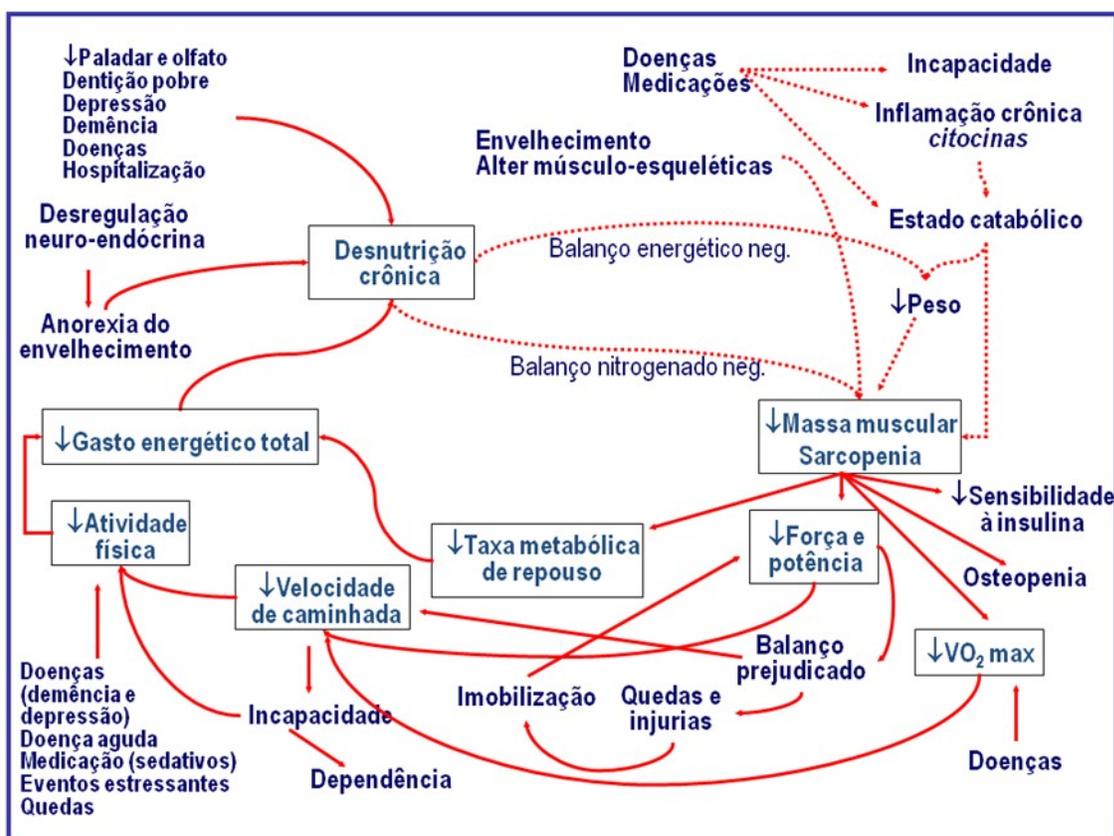


Figura 2. O ciclo da fragilidade, conforme proposto por Fried e colaboradores. Observe-se a existência de um ciclo central, em que a redução da massa e força muscular se associam a redução da atividade física e redução da ingestão alimentar que, por sua vez, precipitam piora da massa e força muscular. Vários fatores (“entradas”) precipitam e perpetuam este ciclo vicioso. Adaptado de Fried e colaboradores, 2001.



Quadro 1. Critérios de fragilidade, conforme Fried e colaboradores. A presença de três critérios classifica um idoso como frágil, a presença de um ou dois, como pré-frágil e, a ausência de critérios como não-frágil. Adaptado de Fried e colaboradores, 2001.

- **Redução da força de preensão palmar**
 - abaixo do percentil 20 da população, corrigido por gênero e índice de massa corporal.
- **Redução da velocidade de marcha**
 - abaixo do percentil 20 da população, em teste de caminhada de 4,6m, corrigido por gênero e estatura.
- **Perda de peso não intencional**
 - Acima de 4,5 kg referidos ou 5% do peso corporal, se medido, no último ano
- **Sensação de exaustão**
 - Auto-referida (Questões do questionário CES-D)
- **Atividade física baixa**
 - Abaixo do percentil 20 da população, em kcal/semana (Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire, versão curta)

Quadro 2. Valores de corte para a força de preensão palmar (kg) e velocidade de marcha adotados por Fried e colaboradores (2001) para a determinação da positividade destes dois critérios diagnósticos da Síndrome da Fragilidade. Adaptado de Fried e colaboradores, 2001.

FORÇA DE PREENSÃO PALMAR (FPP)			
HOMENS		MULHERES	
IMC (kg.m ⁻²)	FPP (kg)	IMC (kg.m ⁻²)	FPP (Kg)
≤ 24,0	≤ 29	≤ 23,0	≤ 17
24,1 a 26,0	≤ 30	23,1 a 26,0	≤ 17,3
26,1 a 28,0	≤ 30	26,1 a 29,0	≤ 18
> 28,0	≤ 32	> 29,0	≤ 21
VELOCIDADE DA MARCHA (TEMPO PARA PERCORRER 4,6m)			
HOMENS		MULHERES	
Altura (cm)	Tempo (s)	Altura (cm)	Tempo (s)
≤ 173	≥ 7	≤ 159	≥ 7
> 173	≥ 6	> 159	≥ 6

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARANTES PMM, ALENCAR MA, DIAS RC, et al. Atuação da fisioterapia na síndrome de fragilidade: revisão sistemática. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, v. 13, p.365-375, 2009.

BANDEEN-ROCHE K, XUE QL, FERRUCCI L, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *Journal of Gerontology Series A, Medical Sciences* v. 61, p. 262-266, 2006.

BARZILAY JI, BLAUM C, MOORE T, et al. Insulin Resistance and Inflammation as Precursors of Frailty: *The Cardiovascular Health Study*. *Archives of Internal Medicine* v.167, p. 635-641, 2007.

BERGMAN H, FERRUCCI L, GURALNIK J, HOGAN DB, et al. Frailty: An Emerging Research and Clinical Paradigm—Issues and Controversies. *Journal of Gerontology Series A, Medical Sciences Sci* v. 62, p. 731-737, 2007.

BORTZ WM. The physics of frailty. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 41, p. 1004-1008, 1993.

BORTZ WM. A conceptual framework of frailty: a review. *Journal of Gerontology Series A, Medical Sciences*, v.57, p.M283-288, 2002.

CAMPBELL AJ, BUCHNER DM. Unstable disabilities and the fluctuations of frailty. *Age and Ageing*, v.26, p.315-318, 1997.

CESARI M, LEEUWENBURGH C, LAURETANI F, et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study1–3. *American Journal of Clinical Nutrition* v. 83, p. 1142–1148, 2006.

CLARK BC, Manini TM. Sarcopenia ≠ Dynapenia. *Journal of Gerontology, Series A, Medical Sciences*, v. 8, p. 829-834, 2008.

COHEN HJ. In search of the underlying mechanisms of frailty. *Journal of Gerontology, Series A, Medical Sciences*, v.55, p. M706-708, 2000.

CRUZ-JENTOFT AJ, BAEYENS JP, BAUER JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, v. 39, p. 412-423, 2010.

DAYHOFF N, SUHRHEINRICH J, WIGGLESWORTH J, et al. Balance and muscle strength as predictor of frailty among older adults. *Journal of Gerontological Nursing*, v. 24, p.18-27, 1998.

EVANS WJ. Functional and metabolic consequences of sarcopenia. *Journal of Nutrition*, v.127(Suppl. 5), p.998S-1003S, 1997.

EVANS WJ, MORLEY JE, ARGILÉS J, et al. Cachexia: a new definition. *Clinical Nutrition*, v. 27, p. 793-799, 2008.

EVANS WJ, PAOLISSO G, ABBATECOLA AM. Frailty and muscle metabolism dysregulation in the elderly. *Biogerontology*, v. 11, 527-536, 2010.

FERRUCCI L, CAVAZZINI C, CORSI A, et al. Biomarkers of frailty in older persons. *Journal of Endocrinology Investigation*, v.25, p. 10-15, 2002.

FRIED LP, TANGEN CM, WALSTON J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *Journal of Gerontology Series A, Med Sciences*, v. 56, p. M146-156, 2001.

FRIED LP, WALSTON J. Frailty and “failure to thrive”. In: Hazzard; 4th ed, MacGraw-Hill; p. 1387-1402, 2003.

GILLICK M. Pinning down frailty. *Journal of Gerontology Series A Medical Sciences*, v. 56, p.M134-135, 2001.

HERMAN SD, LIU K, TIAN L et al. Baseline lower extremity strength and subsequent decline in functional performance at 6-year follow-up in persons with lower extremity peripheral arterial disease. *Journal of the American Geriatrics Society* v. 57, p. 2246-2252, 2009.

HODES RJ. Frailty and disability: can growth hormone or other trophic agents make a difference? *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 42, p. 1208-1211, 1994.

KRESSIG RW, WOLF SL, SATTIN RW, et al. Associations of demographic, functional, and behavioral characteristics with activity-related fear of falling among older adults transitioning to frailty. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 49, p. 1456-1462, 2001.

LARSON EB. Exercise, functional decline and frailty. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 39, p. 635-636, 1991.

MORLEY J. Developing novel therapeutic approaches to frailty. *Current Pharmaceutical Design*, v. 15, p. 3384-3395, 2009.

ROCKWOOD K, FOX RA, STOLEE P et al. Frailty in elderly people: an evolving concept. *Canadian Medical Association Journal*, v. 15, p. 489-495, 1994.

ROCKWOOD K, SONG X, MACKNIGHT C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Canadian Medical Association Journal*, v. 30, p. 489-496, 2005.

SPEECHLEY M, TINETTI M. Falls and injuries in frail and vigorous community elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 39, p.46-52, 1991.

WAHLQVIST ML, SAVIAGE GS. Interventions aimed at dietary and lifestyle changes to promote healthy aging. *European Journal of Clinical Nutrition*, v.54 (Suppl 3), p. S148-156, 2000.

WALSTON J, HADLEY EC, FERRUCCI L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 54, p. 991-1001, 2006.

WOODHOUSE KW, O'MAHONY MS Frailty and ageing. *Age and ageing*, v. 26, p. 245-246, 1997.