

Hellen Katia da Silva Gouveia

**IDENTIFICAÇÃO DE BIOMARCADORES DE FRAGILIDADE COGNITIVA
EM IDOSOS DA COMUNIDADE**

Belo Horizonte

Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional/UFMG

2022

Hellen Katia da Silva Gouveia

**IDENTIFICAÇÃO DE BIOMARCADORES DE FRAGILIDADE COGNITIVA
EM IDOSOS DA COMUNIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado de Pós-Graduação da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para conclusão da Especialização em Fisioterapia com ênfase em Geriatria e Gerontologia.

Orientadora: Dra. Daniele Sirineu Pereira

Belo Horizonte

Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional/UFMG

2022

G719i Gouveia, Hellen Katia da Silva
2022 Identificação de biomarcadores de fragilidade cognitiva em idosos da comunidade.
[manuscrito] / Hellen Katia da Silva Gouveia – 2022.
24 f.: il.

Orientadora: Daniele Sirineu Pereira

Monografia (especialização) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de
Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional.
Bibliografia: f. 23-24

1. Biomarcadores. 2. Envelhecimento. 3. Fragilidade. 4. Transtornos
neurocognitivos. I. Pereira, Daniele Sirineu. II. Universidade Federal de Minas
Gerais. Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional. III. Título.

CDU: 616-053.9

**Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Carla Cristina da Silva, CRB 6: n° 1753, da
Biblioteca da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG.**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ESPECIALIZAÇÃO EM FISIOTERAPIA

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

IDENTIFICAÇÃO DE BIOMARCADORES DE FRAGILIDADE COGNITIVA EM IDOSOS DA COMUNIDADE

Hellen Katia da Silva Gouveia

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Banca Examinadora designada pela Coordenação do curso de ESPECIALIZAÇÃO EM FISIOTERAPIA, do Departamento de Fisioterapia, área de concentração FISIOTERAPIA EM GERIATRIA E GERONTOLOGIA.

Aprovada em 03 de dezembro de 2022, pela banca constituída pelos membros: Daniele Sirineu Pereira, Valdisson Sebastião Bastos e Gisele de Cássia Gomes.

Renan Alves Resende

Prof. Dr. Renan Alves Resende
Coordenador do curso de Especialização em Fisioterapia

Belo Horizonte, 03 de Janeiro de 2023

RESUMO

Introdução: O aumento da expectativa de vida a nível mundial é um alerta quanto ao perfil epidemiológico da população mais velha, agora acometida principalmente pelas doenças crônicas não transmissíveis. O declínio cognitivo é um aspecto relevante relacionado ao envelhecimento, visto que é uma condição que pode predizer demências e demais desfechos negativos em saúde. A fragilidade cognitiva (FC), definida como “uma manifestação clínica heterogênea caracterizada pela presença simultânea de fragilidade física e declínio cognitivo, caracterizada pela pontuação 0,5 no questionário Clinical Dementia Rating (CDR)” pode ser preditora de incapacidade funcional, hospitalização e morte, por isso o diagnóstico precoce dessa condição pode ser crucial para desenvolver práticas preventivas e intervenções farmacológicas ou não. A fragilidade cognitiva possui dois subtipos: fragilidade cognitiva potencialmente reversível e fragilidade cognitiva reversível. E, apesar desse construto bem definido, ainda observa-se na literatura uma grande variabilidade sobre as formas de operacionalização de FC. Dessa forma, é extremamente importante identificar biomarcadores que consigam diagnosticar precisamente a fragilidade cognitiva. O biomarcador é um “indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas a uma exposição ou intervenção terapêutica”, de acordo com o *U.S Food and Drug Administration (FDA)* e o *National Institutes of Health (NIH)*. E existem critérios definidos pela *The American Federation of Aging Research* para que o biomarcador seja considerado de envelhecimento. Quando se fala em biomarcadores relacionados ao comprometimento cognitivo, existe na literatura consenso sobre marcadores com precisão para o diagnóstico de Doença de Alzheimer (DA), entretanto, como a fragilidade cognitiva pode preceder a DA e outros tipos de demências, é extremamente pertinente identificar os biomarcadores relacionados à essa condição.

Objetivo: Realizar uma revisão narrativa da literatura, buscando identificar os biomarcadores associados a fragilidade cognitiva.

Metodologia: Foram realizadas pesquisas por artigos de interesse nas bases de dados PUBMed, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Base de Dados Biomédicos da Elsevier (EMBASE), Scientific Electronic Library (SCIELO) e Online Latin American and Caribbean Health Science Literature (LILACS)

no período de abril de 2022 a agosto de 2022.

Resultados: A busca resultou num total de 43 artigos, sendo que após análise dos critérios de inclusão e exclusão, apenas 4 artigos foram incluídos nesta revisão.

Discussão: Os estudos incluídos mostram uma grande variedade de biomarcadores. Observa-se que na literatura há uma grande carência de estudos de boa qualidade metodológica que foquem na identificação de biomarcadores específicos para a fragilidade cognitiva.

Conclusão: Os achados encontrados nesta revisão evidenciam a necessidade de padronizar a operacionalização de fragilidade cognitiva. Futuras pesquisas devem ser incentivadas a fim de esclarecer ferramentas precisas para diagnosticar FC e identificar biomarcadores que, além de fornecer o diagnóstico de FC, possam ser acessíveis e de fácil aplicabilidade.

Palavras-chave: Biomarcadores do envelhecimento. Fragilidade. Fragilidade Física. Índice de fragilidade. Fragilidade Cognitiva. Transtorno Neurocognitivo Leve. Comprometimento Cognitivo Leve. Declínio Cognitivo.

ABSTRACT

Introduction: The increase in life expectancy worldwide is an alert regarding the epidemiological profile of the older population, now affected mainly by chronic non-communicable diseases. Cognitive decline is a relevant aspect related to aging, as it is a condition that can predict dementia and other negative health outcomes. Cognitive frailty (CF), defined as “a heterogeneous clinical manifestation characterized by the simultaneous presence of physical frailty and cognitive decline, characterized by a score of 0.5 on the Clinical Dementia Rating (CDR) questionnaire” can be a predictor of functional disability, hospitalization and death, so the early diagnosis of this condition can be crucial to develop preventive practices and pharmacological or non-pharmacological interventions. Cognitive frailty has two subtypes: potentially reversible cognitive frailty and reversible cognitive frailty. And, despite this well-defined construct, there is still great variability in the literature on the ways in which CF is operationalized. Thus, it is extremely important to identify biomarkers that can accurately diagnose cognitive frailty. The biomarker is an “indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or responses to an exposure or therapeutic intervention,” according to the U.S Food and Drug Administration (FDA) and the National Institutes of Health (NIH). And there are criteria defined by The American Federation of Aging Research for the biomarker to be considered aging. When talking about biomarkers related to cognitive impairment, there is a consensus in the literature on markers with accuracy for the diagnosis of Alzheimer's disease (AD), however, as cognitive frailty can precede AD and other types of dementia, it is extremely pertinent to identify the biomarkers related to this condition.

Objective: Perform a narrative review of the literature, seeking to identify the biomarkers associated with cognitive frailty.

Methodology: Searches for articles of interest were carried out in the PUBMed, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Elsevier Biomedical Database (EMBASE), Scientific Electronic Library (SCIELO) and Online Latin American and Caribbean Health Science Literature databases (MEDLINE). LILACS) from April 2022 to August 2022.

Results: The search resulted in a total of 43 articles, and after analyzing the inclusion

and exclusion criteria, only 4 articles were included in this review.

Discussion: The included studies show a wide range of biomarkers. It is observed that in the literature there is a great lack of studies of good methodological quality that focus on the identification of specific biomarkers for cognitive frailty.

Conclusion: The findings found in this review highlight the need to standardize the operationalization of cognitive frailty. Future research should be encouraged in order to clarify precise tools to diagnose CF and identify biomarkers that, in addition to providing the CF diagnosis, may be accessible and easy to apply.

Keywords: Aging Biomarkers. Frailty. Physical Frailty. Frailty Index. Cognitive Frailty. Mild Neurocognitive Disorder. Mild Cognitive Impairment. Cognitive Decline.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Resultados encontrados nos artigos incluídos no estudo.....	18
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADAM10	Desintegrina e metaloproteinase
APOE	Alipoproteína E
B12	Cobalamina
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
BUN	Nitrogênio uréico no sangue
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i>
DA	Doença de Alzheimer
DHEA	Dehidroepiandrosterona
FC	Fragilidade Cognitiva
FDA	<i>U.S Food and Drug Administration</i>
HbA1c	Hemoglobina glicada
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
IGF-1	Proteína do fator de crescimento semelhante à insulina
IL-6	Interleucina
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
MDA	Malonaldeído
MMA	Ácido metilmalônico
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
P-tau	Proteína tau fosforilada
SOD	Superóxido dismutase
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral
T-tau	Proteína tau total

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	METODOLOGIA	14
2.1	Delineamento da Pesquisa	14
2.2	Procedimentos	14
3	RESULTADOS	16
4	DISCUSSÃO	19
5	CONCLUSÃO	22
	REFERÊNCIAS	23

1 INTRODUÇÃO

A expectativa de vida tem aumentado consideravelmente a nível mundial. Cada vez mais pessoas vivem além dos 60 anos de idade e, segundo dados da Organização Mundial de Saúde, é possível que tenhamos cerca de 2 bilhões de idosos até 2050, com aumento expressivo daqueles com 80 anos ou mais (MITCHELL *et al.*, 2020). O envelhecimento populacional e consequente crescimento de idosos longevos é um alerta para profissionais da saúde que devem estar capacitados para atender às demandas específicas desta população.

O envelhecimento global também mudou o perfil epidemiológico da sociedade. Hoje observa-se a prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, que, independentemente da condição socioeconômica do país, são importantes causas de morbimortalidade na velhice (MITCHELL *et al.*, 2020). Tais condições não se restringem somente às limitações físicas, mas também cognitivas.

O declínio cognitivo é um aspecto relevante relacionado ao envelhecimento, visto que é uma condição que pode predizer demências e demais desfechos negativos em saúde. A função cognitiva sofre alterações à medida que o envelhecimento avança. Embora ainda não haja definição em qual faixa etária se inicia, alguns autores afirmam que o declínio cognitivo tem seu início já na meia idade (SINGH-MANOUX *et al.*, 2012).

Em 2013 um consenso organizado pela Academia Internacional de Nutrição e Envelhecimento e a Associação Internacional de Gerontologia e Geriatria, definiu a fragilidade cognitiva como “uma manifestação clínica heterogênea caracterizada pela presença simultânea de fragilidade física e declínio cognitivo, caracterizada pela pontuação 0,5 no questionário Clinical Dementia Rating (CDR)” (KELAIDITI *et al.*, 2013). Logo depois, foram propostos dois subtipos para a fragilidade cognitiva: fragilidade cognitiva potencialmente reversível (fragilidade física/comprometimento cognitivo leve – CCL) e fragilidade cognitiva reversível (fragilidade física/declínio cognitivo subjetivo) (PANZA *et al.*, 2018). Apesar de um conceito preciso e amplamente utilizado, ainda falta um consenso sobre as formas de operacionalização e intervenção na fragilidade cognitiva (MANTOVANIA *et al.*, 2020).

A fragilidade cognitiva, independente do subtipo, pode ser preditora de doenças neurodegenerativas, além de estar associada ao aumento de incapacidade funcional, hospitalização e morte. Assim, sua identificação precoce pode nortear

profissionais da saúde na implementação de ações preventivas assertivas (PANZA *et al.*, 2018).

Devido a heterogeneidade das formas de operacionalização da fragilidade cognitiva, a identificação de biomarcadores capazes de prever essa condição é potencialmente importante para um diagnóstico precoce. Essa triagem prévia pode favorecer o delineamento de ações preventivas e intervenções farmacológicas ou não.

De acordo com o *U.S Food and Drug Administration* (FDA) e o *National Institutes of Health* (NIH), a definição de biomarcador pode ser dada como “indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas a uma exposição ou intervenção terapêutica” (FDA-NIH, 2016). Para *The American Federation of Aging Research* os critérios para um biomarcador de envelhecimento são os seguintes: “1. Deve-se prever a taxa de envelhecimento e, portanto, ser um melhor preditor de tempo de vida do que a idade cronológica; 2. Deve refletir e monitorar os processos fisiológicos subjacentes ao envelhecimento; 3. Ser uma medida repetível, discreta e inofensiva; 4. E deve ser testável em modelos animais.” (JHONSON, 2006).

Até então, o que se sabe a respeito de biomarcadores relacionados à cognição envolvem as proteínas beta-amilóide, tau total (T-tau) e tau fosforilada (P-tau) que têm precisão no diagnóstico da doença de Alzheimer e comprometimento cognitivo leve (MOLINUEVO *et al.*, 2014). Entretanto como a fragilidade cognitiva pode nos dizer sobre o risco aumentado para diversos tipos de demência, se torna pertinente identificar biomarcadores para essa condição.

Diante da relevância dos desfechos negativos em saúde, comprometimento da qualidade de vida e gastos em saúde pública gerados pela condição de fragilidade cognitiva, esse trabalho tem como objetivo identificar os biomarcadores associados a fragilidade cognitiva em idosos a partir de uma revisão narrativa da literatura.

2 METODOLOGIA

2.1 Delineamento da Pesquisa

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre os biomarcadores associados a fragilidade cognitiva.

2.2 Procedimentos

Foi realizada uma pesquisa por artigos de interesse nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), via PubMed, Base de Dados Biomédicos da Elsevier (EMBASE), Scientific Electronic Library (SCIELO) e Online Latin American and Caribbean Health Science Literature (LILACS) no período de abril de 2022 a agosto de 2022. Para a busca foram utilizadas as seguintes palavras chaves e suas combinações: *aging biomarkers, biomarkers of aging, frailty, physical frailty, frailty index, cognitive frailty, mild neurocognitive disorder, mild cognitive impairment, cognitive decline*.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos nesta revisão artigos na língua inglesa ou portuguesa, sem restrição de data de publicação. Para critérios de inclusão, foram utilizados:

- Estudos observacionais, longitudinais ou transversais.
- Participantes com idade igual ou acima de 60 anos residentes na comunidade.
- Apresentar a definição de fragilidade cognitiva, conforme Academia Internacional de Nutrição e Envelhecimento e a Associação Internacional de Gerontologia e Geriatria (2013).

Foram excluídos artigos que não trouxeram uma definição clara de fragilidade cognitiva, relatos de experiência, editoriais e estudos de caso.

Seleção dos Estudos

Os artigos foram avaliados inicialmente com base nas informações fornecidas pelo título e resumo. Em seguida foi realizada a leitura de texto completo para verificação dos critérios de inclusão.

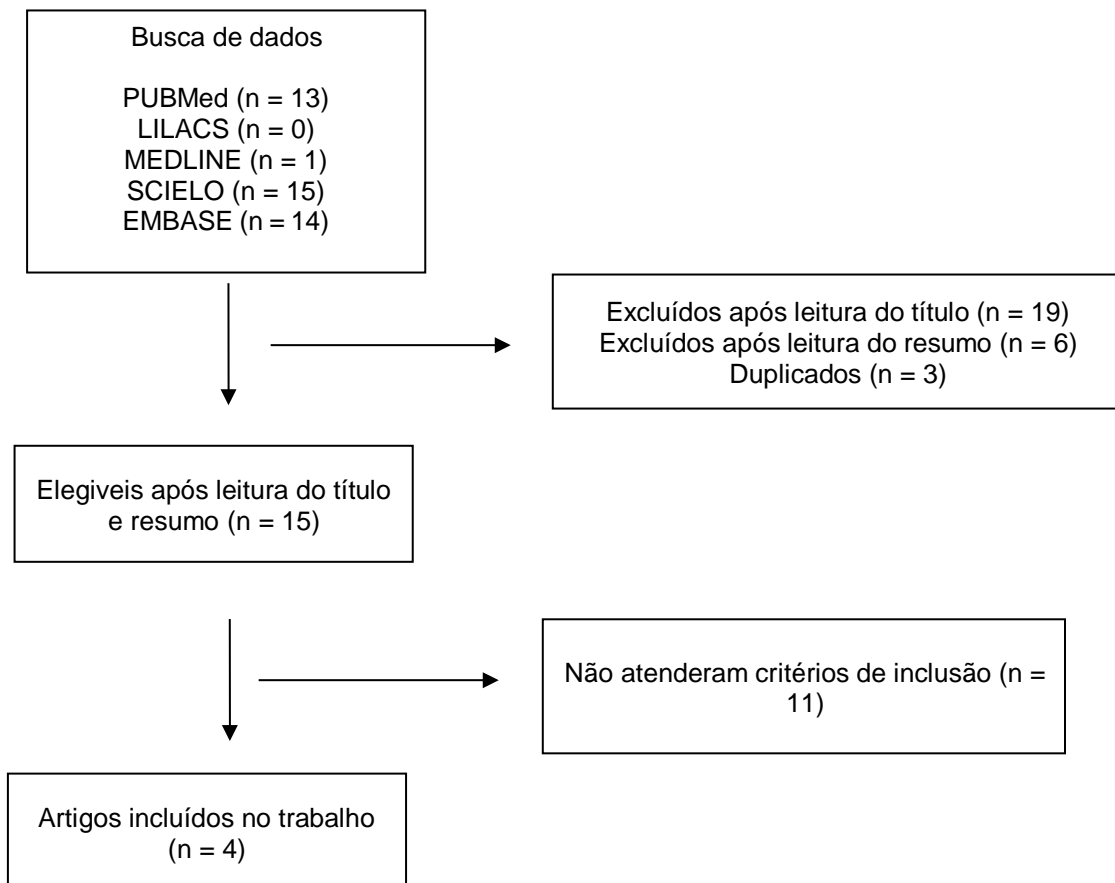
Extração de dados

Para análise dos estudos incluídos na revisão, foram extraídos os dados sobre: autor e ano de publicação, tipo de desenho do estudo, definição de fragilidade cognitiva, o objetivo do estudo e os biomarcadores analisados.

3 RESULTADOS

A busca resultou num total de 43 artigos, sendo que 25 deles foram excluídos após a leitura do título ou resumo, foram encontrados 3 artigos duplicados. Sendo assim, 15 artigos foram considerados potencialmente elegíveis, mas após a leitura na íntegra, apenas 4 artigos atenderam aos critérios de inclusão.

Figura 1 Fluxograma de busca na literatura



Fonte: elaboração própria.

Neste trabalho foram incluídos estudos publicados entre 2018 e 2021. Houve uma grande heterogeneidade na identificação desses biomarcadores, mostrando que, apesar das descobertas científicas relacionadas à fragilidade cognitiva, ainda não existe consenso sobre os biomarcadores mais adequados para diagnosticar essa condição. A dosagem de biomarcadores pode ser eficaz para determinar diversas condições de saúde, entretanto é necessário uma melhor compreensão acerca do conceito de biomarcador e da sua confiabilidade para identificar uma condição específica de saúde.

A tabela 1 mostra os resultados dos estudos incluídos, sendo os dados distribuído de acordo com nome dos autores e ano de publicação, objetivo e os relatos de biomarcadores associados à fragilidade cognitiva.

Tabela 1 Resultados encontrados nos artigos incluídos no estudo

Ano/autor	Objetivos	Biomarcadores associados à fragilidade cognitiva
Vatanabe <i>et al.</i> , 2021	Avaliar se os níveis plaquetários e plasmáticos de ADAM10 poderiam estar relacionados comprometimento cognitivo leve e fragilidade física.	ADAM10 (desintegrina e metaloproteinase).
Malek Rivan <i>et al.</i> , 2019	Identificar fragilidade cognitiva e fatores associados como biomarcadores, ingestão alimentar, função física e estado biopsicossocial.	Superóxido dismutase (SOD); Malonaldeído (MDA); Danos ao DNA (% momento de cauda e densidade da cauda); Vitamina D; Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF); Telomerase.
Panza <i>et al.</i> , 2018	Refinar a estrutura para definição de fragilidade cognitiva, analisando diferentes modelos e ferramentas de triagem e diagnóstico, bem como os biomarcadores e mecanismos neurobiológicos.	Marcadores inflamatórios (proteína C reativa – PCR e interleucina – IL-6); Marcadores do acúmulo de amiloide e neurodegeneração ou lesão neuronal; Alipoproteína E (APOE).
Sargent <i>et al.</i> , 2018	Examinar fatores biológicos e genômicos para comprometimento cognitivo e fragilidade.	Esse estudo dividiu os biomarcadores em subtipos: Marcadores inflamatórios – o estudo cita vinte marcadores neuroinflamatórios, mas explica a correlação de apenas quatro deles com comprometimento cognitivo, são eles: Molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), Interleucina-6 (IL-6), Fator de Necrose Tumoral (TNF-alfa), Dehidroepiandrosterona (DHEA). Marcadores de laboratório – baixos níveis de vitamina D, albumina total e selênio (marcadores nutricionais); colesterol total elevado, triglicerídeos, LDL, proteína do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), glicose, resistência à insulina, HbA1c (marcadores cardiovasculares / endócrinos); creatinina elevada, depuração de creatinina, nitrogênio uréico no sangue (BUN), glóbulos brancos (WBC), diminuição da hemoglobina, hematócrito, deficiência de cobalamina (B12) e aumento do ácido metilmalônico (MMA) e baixos níveis de testosterona total (marcadores hematológicos / renais). Marcadores de proteína – Sirtuína-1 e Cistatina-C

Fonte: elaboração própria.

4 DISCUSSÃO

Essa revisão teve o objetivo de identificar na literatura os biomarcadores que podem ser utilizados para o diagnóstico de fragilidade cognitiva em idosos comunitários. Há uma escassez de estudos que investiguem esses marcadores e os poucos estudos incluídos nessa revisão mostraram uma grande variedade de biomarcadores. Esses achados podem estar relacionados à dificuldade na definição do que é de fato um biomarcador, pouco conhecimento sobre sua aplicabilidade e limitações para a finalidade de diagnosticar a fragilidade cognitiva.

Didaticamente, os estudos dividiram os biomarcadores em subtipos: biomarcadores inflamatórios, biomarcadores de proteína, biomarcadores de laboratório e outros biomarcadores.

Quanto aos biomarcadores inflamatórios, foi observado que o estado inflamatório crônico pode estar relacionado com a condição de fragilidade cognitiva (PANZA, *et al.*, 2018), pelo aumento de marcadores, como a proteína C reativa e interleucina – 6. A molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) também foi referida como um marcador inflamatório (SARGENT *et al.*, 2018) e foi observado seu aumento relacionado com o comprometimento cognitivo. Além disso, essa molécula pode estar ligada ao aumento na produção de IL-6 e TNF-alfa, favorecendo uma cascata pró-inflamatória. Ainda nesse contexto, o hormônio Dehidroepiandrosterona (DHEA) foi apontado como um marcador inflamatório e que sua interação com os demais marcadores, pode favorecer o comprometimento cognitivo. A literatura já demonstrou que as concentrações do DHEA foram menores em indivíduos com Doença de Alzheimer quando comparados à um grupo controle. (ALDRED; MECOCCI, 2010)

Em relação aos marcadores de proteína, a Sirtuina-1 foi associada ao aumento da expressão do gene ADAM10 (SARGENT *et al.*, 2018). A relação da ADAM10 com comprometimento cognitivo já havia sido explorada anteriormente na literatura, sendo observado que seus níveis estão reduzidos em idosos com Doença de Alzheimer (PERON *et al.*, 2018). Níveis plaquetários e plasmáticos de ADAM10 foram ligados ao diagnóstico de comprometimento cognitivo leve, mas não foi capaz de identificar fragilidade cognitiva (VATANABE *et al.*, 2021). Esses achados reforçam a relação dessa proteína com o declínio cognitivo, apesar de não ser eficaz para diagnosticar a fragilidade cognitiva propriamente dita. Uma vez que o comprometimento cognitivo leve é um dos componentes da fragilidade cognitiva, esse biomarcador pode ser útil

para o rastreio de indivíduos com potencial para evoluir para fragilidade cognitiva.

A apolipoproteína E também está relacionada com maior probabilidade para desenvolvimento de demências (PANZA *et al.*, 2018). O mecanismo que explica a relação da APOE com o declínio cognitivo ainda não foi elucidado. É hipotetizado que o gene da APOE possui três alelos (E2, E3 e E4) e que o alelo E4 é um fator de risco para a Doença de Alzheimer (CHEN *et al.*, 2018)

Sobre biomarcadores de laboratório, estudo de Sargent *et al.* (2018) cita diversos marcadores que foram classificados como laboratoriais. Dentre eles, estão marcadores nutricionais, cardiovasculares e endócrinos. Todos esses biomarcadores possuem relação com comprometimento cognitivo. Entretanto, ainda não é claro se essa predisposição acontece de formas combinadas ou isoladamente, ou qual marcador influencia mais no processo da fragilidade cognitiva. Apesar do estudo de Sargent *et al.* (2018) ampliar a investigação dos diversos subtipos de biomarcadores, esses autores não exploraram todos os marcadores que foram citados.

Outros biomarcadores também foram pesquisados. O estudo de RIVAN *et al.*, 2019 concluiu que malonaldeído e a telomerase podem ser utilizados para identificar fragilidade cognitiva. Esse estudo observou que no grupo acometido pela fragilidade cognitiva a atividade do MDA estava aumentada. Esse biomarcador é utilizado para mensurar estresse oxidativo, na literatura a relação do estresse oxidativo com o comprometimento cognitivo já foi bem explorada. O estresse oxidativo está ligado à perda sináptica e morte neuronal. Já a Telomerase apresentou atividade diminuída no grupo cognitivamente frágil, o encurtamento dos telômeros está intimamente relacionado com a Doença de Alzheimer e outras demências (GUO; YU, 2019).

O envelhecimento por si só já indica um fator de risco não modificável para o declínio cognitivo (MANTOVANIA *et al.*, 2020). O estudo de RIVAN *et al.* (2019) demonstrou que a cada aumento de um ano na idade aumenta-se a chance de incidência de fragilidade cognitiva, dessa forma, identificar os indivíduos com fragilidade cognitiva pode favorecer a implementação de estratégias preventivas em saúde, já que a condição de FC aumenta a suscetibilidade para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas.

Embora o conceito de fragilidade cognitiva tenha sido amplamente utilizado desde 2013, ainda não existe um padrão de operacionalização dessa condição. Assim, a importância de identificar os biomarcadores que podem determinar essa

condição. Observa-se que na literatura há uma grande carência de estudos de boa qualidade metodológica que foquem seus esforços na identificação de biomarcadores exclusivos para a fragilidade cognitiva.

Algumas limitações devem ser pontuadas: o número reduzido de estudos na literatura, a inexistência de um padrão para o conceito de biomarcador e dos critérios para que seja considerado um biomarcador do envelhecimento, a variação dos subtipos de biomarcadores (inflamatórios, cardiovasculares, de proteína, etc) e a escassez de ensaios clínicos randomizados foram fatores que limitaram as conclusões sobre o desfecho deste estudo.

5 CONCLUSÃO

Os achados encontrados nesta revisão evidenciam a necessidade de padronizar a operacionalização de fragilidade cognitiva. Levando em consideração que o envelhecimento é um fator de risco para a FC, os biomarcadores capazes de diagnosticar essa condição devem atender aos critérios de biomarcadores de envelhecimento propostos pela *The American Federation of Aging Research*. Futuras pesquisas devem ser incentivadas a fim de esclarecer ferramentas precisas para diagnosticar FC e identificar biomarcadores que, além de fornecer o diagnóstico de FC, possam ser acessíveis e de fácil aplicabilidade.

REFERÊNCIAS

- ALDRED, S.; MECOCCHI, P. 'Decreased dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) concentrations in plasma of Alzheimer's disease (AD) patients'. **Arch Gerontol Geriatr.** 2010 Jul-Aug;51(1):e16-8. doi: 10.1016/j.archger.2009.07.001. Epub 2009 Aug 8. PMID: 19665809.
- CHEN, Y. *et al.* 'Apolipoprotein E: Structural Insights and Links to Alzheimer Disease Pathogenesis'. **Neuron.** 2021 Jan 20;109(2):205-221. doi: 10.1016/j.neuron.2020.10.008. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33176118; PMCID: PMC7931158.
- FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016-. FDA-NIH Biomarker Working Group. 2016 Jan 28 [Updated 2021 Jan 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338449/> Co-published by National Institutes of Health (US), Bethesda (MD).
- GUO, Y.; YU, H. 'Leukocyte Telomere Length Shortening and Alzheimer's Disease Etiology'. **J Alzheimers Dis.** 2019;69(3):881-885. doi: 10.3233/JAD-190134. PMID: 31156167.
- JOHNSON, TE. 'Recent results: biomarkers of aging'. **Exp Gerontol.** 2006 Dec;41(12):1243-6. doi: 10.1016/j.exger.2006.09.006. Epub 2006 Oct 30. PMID: 17071038.
- KELAIDITI, E. *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 Sep;17(9):726-34. doi: 10.1007/s12603-013-0367-2. PMID: 24154642.
- MALEK RIVAN, NF. *et al.* 'Cognitive frailty among Malaysian older adults: baseline findings from the LRGS TUA cohort study'. **Clin Interv Aging.** 2019 Jul 25;14:1343-1352. doi: 10.2147/CIA.S211027. PMID: 31413555; PMCID: PMC6663036.
- MANTOVANI, E. *et al.* 'Towards a Redefinition of Cognitive Frailty'. **J Alzheimers Dis.** 2020;76(3):831-843. doi: 10.3233/JAD-200137. PMID: 32568197; PMCID: PMC7504985.
- MITCHELL, E.; WALKER, R. 'Global ageing: successes, challenges and opportunities'. **Br J Hosp Med (Lond).** 2020 Feb 2;81(2):1-9. doi: 10.12968/hmed.2019.0377. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32097073.
- MOLINUEVO, JL. *et al.* 'The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative'. **Alzheimers Dement.** 2014 Nov;10(6):808-17. doi: 10.1016/j.jalz.2014.03.003. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25150736.
- PANZA, F. *et al.* 'Different Cognitive Frailty Models and Health- and Cognitive-related Outcomes in Older Age: From Epidemiology to Prevention'. **J Alzheimers Dis.** 2018;62(3):993-1012. doi: 10.3233/JAD-170963. PMID: 29562543; PMCID:

PMC5870024.

PERON, R. *et al.* 'Alpha-Secretase ADAM10 Regulation: Insights into Alzheimer's Disease Treatment'. **Pharmaceuticals (Basel)**. 2018 Jan 29;11(1):12. doi: 10.3390/ph11010012. PMID: 29382156; PMCID: PMC5874708.

SARGENT, L. *et al.* 'Shared biological pathways for frailty and cognitive impairment: A systematic review'. **Ageing Res Rev.** 2018 Nov;47:149-158. doi: 10.1016/j.arr.2018.08.001. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30102995; PMCID: PMC6376483.

SINGH-MANOUX, A. *et al.* Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. **BMJ.** 2012 Jan 5;344:d7622. doi: 10.1136/bmj.d7622. PMID:22223828; PMCID: PMC3281313.

VATANABE, IP. *et al.* 'ADAM10: Biomarker of mild cognitive impairment but not of cognitive frailty. **Experimental Gerontology**, Volume 149, 2021, 111303, ISSN 0531-5565, <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111303>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556521000784>).