

As inter-relações entre fragilidade, hemoglobina, cognição e sintomas depressivos no envelhecimento: uma análise de caminhos do estudo ELSI-Brasil

Interrelationships of frailty, hemoglobin, cognition, and depressive symptoms in aging: a path analysis of the ELSI-Brazil study

Las interrelaciones entre fragilidad, hemoglobina, cognición y síntomas depresivos en el envejecimiento: un análisis de la trayectoria de estudio ELSI-Brasil

Ligiana Pires Corona ¹

Gabriela Benatti de Oliveira ¹

Lara Vilar Fernandes ¹

Natalie Bitencourt Ramos ¹

Carolina Neves Freiria ^{1,2}

Luciana Scarlazzari Costa ¹

doi: 10.1590/0102-311XPT105124

Resumo

Este estudo objetivou avaliar as inter-relações entre anemia, depressão e cognição, bem como alguns de seus fatores associados, para compreender os caminhos até a fragilidade. Foram utilizados dados de 2.174 participantes da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde dos Idosos Brasileiros (ELSI-Brasil). Utilizou-se análise de caminhos para avaliar as relações entre variáveis exógenas (local de residência, escolaridade, número de doenças, escore de alimentação e número de dentes naturais), uma endógena (fragilidade) e três mediadoras (cognição, depressão e nível de hemoglobina). Nas análises, cognição e hemoglobina tiveram caminho negativo para fragilidade, e sintomas depressivos, positivo. Entre as variáveis exógenas, zona rural teve efeito negativo sobre hemoglobina, sintomas depressivos e fragilidade; maior escolaridade apresentou caminho positivo para cognição; número de doenças teve caminho negativo para hemoglobina, e positivo para sintomas depressivos e fragilidade; escore de alimentação apresentou caminho negativo para hemoglobina e sintomas depressivos; número de dentes teve efeito positivo na cognição e hemoglobina, e negativo na fragilidade. Dois caminhos sem efeito direto tiveram efeitos indiretos significativos – zona rural apresentou relação indireta com cognição via hemoglobina e sintomas depressivos; e escolaridade teve caminho indireto para fragilidade, mediado pelas três variáveis intermediárias. Esses resultados mostram complexas inter-relações entre fragilidade, hemoglobina, cognição e sintomas depressivos, importantes para compreender a síndrome de maneira ampla, de modo que se possa planejar medidas mais abrangentes de prevenção e intervenção.

Fragilidade; Anemia; Depressão; Modelagem de Equações Estruturais

Correspondência

L. P. Corona

Faculdade de Ciência Aplicadas, Universidade Estadual de Campinas.

Rua Pedro Zaccaria 1300, C.P. 1068, Limeira, SP 13484-350, Brasil.

ligiana.corona@fca.unicamp.br

¹ Faculdade de Ciências Aplicadas, Universidade Estadual de Campinas, Limeira, Brasil.

² Universidade São Francisco, Bragança Paulista, Brasil.



Introdução

As síndromes geriátricas, como a fragilidade, preocupam cada vez mais os profissionais da saúde, devido ao envelhecimento populacional exponencial das últimas décadas. A prevalência de fragilidade varia de acordo com o critério diagnóstico utilizado ¹. No Brasil, encontrou-se prevalência de 8,1% entre indivíduos de 60-69 anos e de 20,9% naqueles com 70 anos ou mais ². É um fator que aumenta o risco de declínio funcional e cognitivo, hospitalização, morbidade e mortalidade, e, consequentemente, piora a qualidade de vida, apresenta menor longevidade e aumento com gastos em saúde.

A fisiopatologia da fragilidade caracteriza-se por um desequilíbrio na homeostase, criando um ciclo patológico em espiral negativa de declínio funcional, proposto por Fried et al. ³, manifestado clinicamente por redução de força, fadiga, lentidão, baixa atividade física e perda de peso, compreendido como fenômeno complexo e interconectado ⁴.

A fragilidade tem sido associada à anemia ^{5,6}, à cognição ^{7,8}, à depressão ^{9,10,11}, à alimentação ^{12,13}, ao estilo de vida ^{14,15}, a doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) ¹⁶ e à sarcopenia ¹⁷, porém, até o momento, há evidências limitadas sobre as complexas relações dessas condições até a manifestação clínica da fragilidade.

A compreensão dessa complexidade pode contribuir com o desenvolvimento de ações de prevenção e tratamento da fragilidade de maneira mais ampla, assim como servir de subsídio para a criação de políticas públicas visando a melhor qualidade de vida e longevidade da população. Diante disso, o objetivo deste estudo foi avaliar as inter-relações entre anemia, depressão, e cognição, bem como alguns de seus fatores associados, para avaliar os caminhos até a fragilidade.

Métodos

Este estudo utiliza dados da linha de base do *Estudo Longitudinal de Saúde dos Idosos Brasileiros* (ELSI-Brasil), pesquisa de base domiciliar realizada em 2015-2016 com amostra nacional representativa da população com 50 anos ou mais. Detalhes metodológicos do estudo (seleção, amostra, procedimentos) estão descritos na página da internet do estudo: <https://elsi.cpqrr.fiocruz.br/> e publicações anteriores ¹⁸.

A pesquisa foi conduzida em 70 municípios nas cinco grandes regiões do Brasil, com amostra final de 9.412 participantes. Uma subamostra foi selecionada também de maneira probabilística para coleta de sangue, totalizando 2.174 pessoas. As amostras sanguíneas foram coletadas nos domicílios, preparadas e enviadas para o laboratório central para análises. Para garantir a qualidade e viabilidade das amostras, obedeceu-se a um protocolo de melhores práticas, que incluiu embalagem com gelo seco e monitoramento da temperatura durante o traslado ¹⁹.

O ELSI-Brasil foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz, Minas Gerais (CAAE 34649814.3.0000.5091), e todos os entrevistados assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participação no estudo ^{18,19}.

A principal variável desfecho é a fragilidade, definida como a somatória de cinco critérios apresentados em publicações prévias ^{2,3,4}: autorrelato da perda de peso não intencional (últimos três meses), fraqueza (força de preensão palmar no quintil inferior estratificada por sexo e quartis de índice de massa corporal – IMC), baixa velocidade de marcha (quintil superior do tempo de caminhada de três metros, estratificado por sexo e altura), exaustão (respostas a duas questões do *Questionário de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos* – CES-D, acrônimo em inglês) ^{20,21} e baixo nível de atividade física (menor quintil de gasto calórico semanal calculado a partir do questionário *Versão Abreviada do Questionário Internacional de Atividade Física* – IPAQ ²², acrônimo em inglês, estratificado por sexo).

Foram selecionadas três condições como possíveis mediadoras: níveis séricos de hemoglobina (mg/L), cognição (soma das memórias imediata e tardia, e fluência verbal; quanto maior, melhor) ^{23,24} e número de sintomas depressivos, identificados pela escala de depressão do CES-D (variando de 0 a 8, quanto maior o escore, maior o número de sintomas depressivos) ²¹.

As variáveis explicativas utilizadas foram: local de residência (área urbana, área rural); escolaridade (não estudou, primário, ginásio, colegial, superior); número de dentes naturais na boca (nenhum, 1-9, 10-19, ≥ 20); número de doenças (soma de 13 DCNT autorreferidas: hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia, doenças cardíacas, acidente vascular cerebral, doenças pulmonares crônicas, artrite/

reumatismo, osteoporose, problemas crônicos de coluna, câncer, insuficiência renal crônica, doenças de Parkinson ou Alzheimer); e grupos alimentares com consumo adequado (consumo de frutas/suco, verduras e carnes pelo menos cinco vezes na semana e consumo de peixe pelo menos uma vez na semana; soma variando de 0 a 4 grupos adequados).

Para as análises descritivas, utilizou-se média (erro padrão), valores mínimos e máximos e porcentagens. Para avaliar as inter-relações entre as variáveis e o escore de fragilidade, foram ajustados modelo de equações estruturais e análise de caminhos considerando cinco variáveis exógenas (local de residência, escolaridade, número de doenças, escore de alimentação e número de dentes naturais), uma endógena (fragilidade) e três mediadoras, podendo ser tanto exógenas quanto endógenas (cognição, depressão e nível de hemoglobina). Avaliou-se a adequação do modelo pelo teste qui-quadrado (erro médio quadrado de aproximação – RMSEA; valores < 0,05 indicam excelente ajuste), raiz quadrada média residual padronizada (SRMR; aceitáveis valores < 0,08), índice de Tucker-Lewis (TLI) e índice de ajuste comparativo (CFI) variam de 0 a 1; quanto mais próximo de 1, melhor o ajuste.

Os dados foram analisados utilizando o software Stata, versão 14.0 (<https://www.stata.com>), com nível de 5% de significância, utilizando pesos amostrais calculados especificamente para os que forneceram amostra sanguínea por meio do pacote *survey* para amostra complexa.

Resultados

A maior parte dos participantes do estudo ELSI-Brasil mora na área urbana e estudou até o primeiro grau (59,8%); apresenta, em média, 2,38 doenças; tem nível médio de hemoglobina de 13,71mg/dL e 1,06 componentes de fragilidade (dados não apresentados em tabela).

Os efeitos diretos entre as variáveis estão apresentados na Figura 1. Cognição e hemoglobina apresentaram caminho negativo para fragilidade, e sintomas depressivos, positivo. Entre as variáveis exógenas, zona rural apresentou efeito negativo sobre hemoglobina, sintomas depressivos e fragilidade; maior escolaridade apresentou caminho positivo para cognição; número de doenças apresentou caminho negativo para hemoglobina, e positivo para sintomas depressivos e fragilidade; escore de alimentação apresentou caminho negativo para hemoglobina e sintomas depressivos; e número de dentes teve efeito positivo na cognição e hemoglobina, e negativo na fragilidade.

A Tabela 1 contempla os efeitos totais da análise de caminhos, e a Tabela 2 apresenta os dados de efeitos indiretos observados no modelo.

Dois caminhos sem efeito direto tiveram efeitos indiretos significativos – viver na zona rural apresentou relação indireta com cognição via hemoglobina e sintomas depressivos; e escolaridade apresentou caminho indireto para fragilidade, mediado pelas três variáveis intermediárias. O modelo mostrou-se adequado com relação aos parâmetros de ajuste.

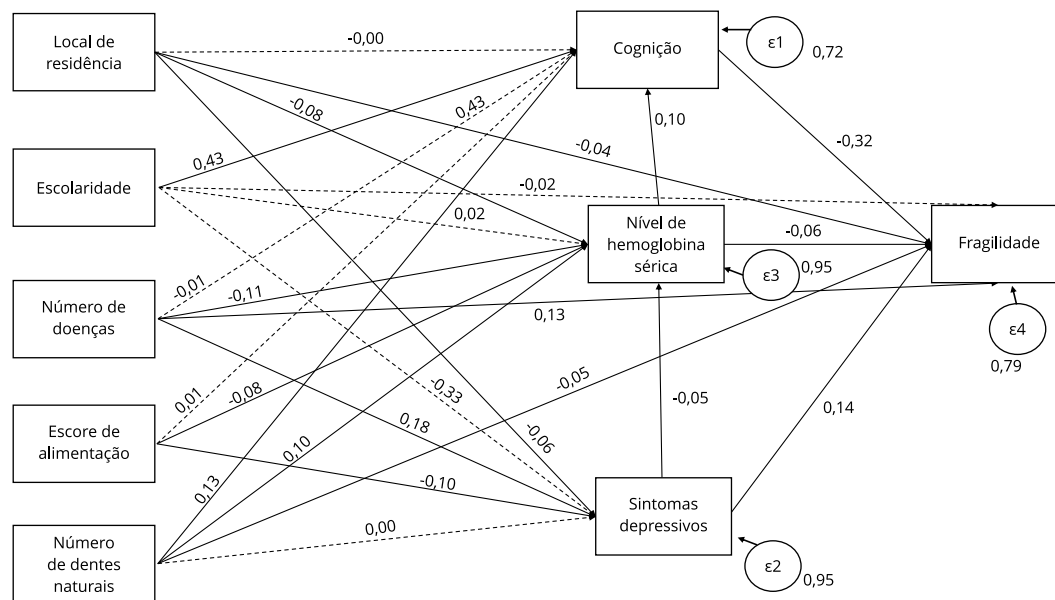
Discussão

Neste estudo, evidenciamos inter-relações entre fragilidade, hemoglobina, cognição e sintomas depressivos, e caminhos diretos e indiretos que alguns de seus determinantes clássicos apresentam. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo que mostra todos esses efeitos em uma análise única com amostra representativa da população de 50 anos ou mais do país.

A fragilidade é uma síndrome geriátrica causada por mecanismos fisiopatológicos que desregulam múltiplos sistemas, esgotando reservas e comprometendo a homeostase diante de estressores. Envolve sistemas de produção, distribuição e uso de energia, incluindo processos hormonais, imunológicos, inflamatórios e neurológicos. Assim, o ciclo de redução de oferta e demanda energética leva a uma função comprometida intra e entre sistemas. Nesse cenário, a anemia está envolvida na fisiopatologia da síndrome, pela redução da capacidade de transporte de oxigênio, que pode levar à hipóxia tecidual²⁵ e, conseqüentemente, sarcopenia, osteoporose, disfunção cardíaca e progressão de doenças renais^{26,27}. Ainda, a anemia pode contribuir para as manifestações clínicas de fraqueza e intolerância ao exercício²⁸, componentes da fragilidade.

Figura 1

Modelo das relações diretas entre variáveis na análise de caminhos.



Nota: apenas as linhas inteiriças representam associações significativas ($p < 0,05$). Categorias de referência das variáveis qualitativas – idade (50-59 anos); local de residência (urbano); escolaridade (não estudou); número de dentes naturais na boca (nenhum).

No entanto, a maioria dos trabalhos demonstra o efeito direto da anemia já instalada na síndrome de fragilidade, e não em gradiente de hemoglobina, além de serem estudos com características mais locais. No Brasil, o Estudo SABE (*Estudo Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento*) mostrou essa relação em pessoas idosas do Município de São Paulo somente – níveis mais baixos de hemoglobina foram associados ao maior número de critérios positivos para fragilidade ⁶.

Menores níveis de hemoglobina também impactam na menor capacidade cognitiva e maior chance de transtornos depressivos – isso porque a hipóxia tecidual tem efeito importante no sistema nervoso, com duas possíveis direções de associação, de causa ou consequência.

A anemia pode levar à depressão por deficiência de vitaminas como folato e vitamina B12, que diminuem a produção de S-adenosilmetionina, ou pode aumentar a produção de homocisteína. Ao mesmo tempo, a fadiga e a falta de interesse para atividades de vida diária (como fazer compras e cozinhar), comuns em indivíduos depressivos, podem afetar a qualidade da alimentação, facilitando o desenvolvimento de anemia; o apetite também pode ser severamente impactado ^{29,30,31,32}. Uma coorte de chineses demonstrou que a incidência de anemia em quatro anos de acompanhamento foi maior em indivíduos com sintomas depressivos, e quanto maior a pontuação no teste, maior a incidência de anemia ³³. Neste estudo, quanto maior o número de sintomas depressivos, menor foi a concentração de hemoglobina circulante, mas não foi possível avaliar associações causais considerando a natureza transversal dos dados.

Quanto à capacidade cognitiva, o mesmo pode ocorrer – indivíduos com comprometimento cognitivo instalado podem ter dificuldade de compra e manipulação de alimentos, alimentar-se sozinhos, pior deglutição e, portanto, alimentação deficiente, podendo desencadear anemias carenciais ³⁴. No entanto, a anemia como causa do comprometimento cognitivo é a via mais aceita. Duas revisões recentes mostraram que a anemia aumentou a incidência tanto de comprometimento cognitivo geral como demência, possivelmente pela hipóxia tecidual prolongada no tecido cerebral ^{35,36}. A depres-

Tabela 1

Efeitos totais da análise de caminhos.

Efeitos totais	Coefficiente padronizado	Erro padrão	Valor de p
Cognição			
Sintomas depressivos	-0,006	0,008	0,016
Nível sérico de hemoglobina	0,109	0,105	< 0,001
Local de residência	-0,012	0,394	0,528
Escolaridade	0,437	0,131	< 0,001
Número de doenças	-0,030	0,085	0,113
Escore alimentação	0,009	0,139	0,609
Número de dentes naturais	0,143	0,130	< 0,001
Sintomas depressivos			
Local de residência	-0,064	0,153	0,003
Escolaridade	-0,034	0,051	0,158
Número de doenças	0,187	0,033	< 0,001
Escore alimentação	-0,102	0,054	< 0,001
Número de dentes naturais	-0,005	0,050	0,819
Hemoglobina			
Sintomas depressivos	-0,059	0,012	0,008
Local de residência	-0,079	0,083	< 0,001
Escolaridade	0,024	0,028	0,318
Número de doenças	-0,124	0,018	< 0,001
Escore alimentação	-0,076	0,029	0,001
Número de dentes naturais	0,105	0,028	< 0,001
Fragilidade			
Cognição	-0,320	0,003	< 0,001
Sintomas depressivos	0,154	0,009	< 0,001
Nível sérico de hemoglobina	-0,099	0,017	< 0,001
Local de residência	-0,046	0,064	0,034
Escolaridade	-0,170	0,021	< 0,001
Número de doenças	0,182	0,014	< 0,001
Escore alimentação	-0,014	0,022	0,512
Número de dentes naturais	-0,112	0,021	< 0,001

são também se associa positivamente à fragilidade física e cognitiva ^{37,38} por diversos mecanismos fisiológicos, com alterações na função sináptica, no transporte de proteínas e na função mitocondrial.

Essa inter-relação entre as várias condições exploradas neste trabalho (fragilidade, baixa hemoglobina, depressão e cognição) parece ter em comum o *inflammaging* – estado pró-inflamatório relacionado ao envelhecimento –, que aumenta o estresse oxidativo, impactando negativamente os sistemas envolvidos ^{39,40}. A inflamação pode estar associada diretamente à fragilidade por mecanismos independentes ⁴¹, bem como à alteração na resposta eritropoiética ⁴², sendo aceita como determinante no desenvolvimento de anemia crônica em pessoas idosas ^{27,42,43}. Segundo Guralnik et al. ⁴⁴, pelo menos um terço das anemias no envelhecimento pode ser atribuído às DCNT (em especial, as renais) e/ou à inflamação.

Além disso, aspectos ambientais, sociais e demográficos, fatores de saúde e estilo de vida contribuem para a complexidade do quadro da fragilidade ^{41,45}.

Em relação à área, residir na zona rural teve efeito negativo direto para sintomas depressivos, hemoglobina e fragilidade, ou seja, moradores da área rural apresentaram menor escore de depressão, menor concentração hemoglobina e menor número de componentes de fragilidade. Estudos anteriores já indicaram prevalência maior de fragilidade na área rural, como uma coorte com pessoas idosas

Tabela 2

Efeitos indiretos da análise de caminhos.

Efeitos indiretos	Mediador	Coefficiente padronizado	Erro padrão	Valor de p
Cognição				
Sintomas depressivos	Nível sérico de hemoglobina	-0,006	0,008	0,016
Local de residência	Nível sérico de hemoglobina/Sintomas depressivos	-0,008	0,058	0,002
Escolaridade	Nível sérico de hemoglobina/Sintomas depressivos	0,003	0,017	0,325
Número de doenças	Nível sérico de hemoglobina/Sintomas depressivos	-0,013	0,015	< 0,001
Escore alimentação	Nível sérico de hemoglobina/Sintomas depressivos	-0,008	0,020	0,004
Número de dentes naturais	Nível sérico de hemoglobina/Sintomas depressivos	0,011	0,020	0,001
Nível sérico de hemoglobina				
Local de residência	Sintomas depressivos	0,004	0,007	0,049
Escolaridade	Sintomas depressivos	0,002	0,002	0,213
Número de doenças	Sintomas depressivos	-0,011	0,004	0,011
Escore alimentação	Sintomas depressivos	0,006	0,003	0,021
Número de dentes naturais	Sintomas depressivos	-0,000	0,001	0,819
Fragilidade				
Sintomas depressivos	Nível sérico de hemoglobina	0,006	0,001	0,021
Nível sérico de hemoglobina	Cognição	-0,035	0,005	< 0,001
Local de residência	Nível sérico de hemoglobina/Sintomas depressivos/ Cognição	-0,000	0,023	0,950
Escolaridade	Nível sérico de hemoglobina/Sintomas depressivos/ Cognição	-0,147	0,011	< 0,001
Número de doenças	Nível sérico de hemoglobina/Sintomas depressivos/ Cognição	0,046	0,006	< 0,001
Escore alimentação	Nível sérico de hemoglobina/Sintomas depressivos/ Cognição	-0,013	0,008	0,089
Número de dentes naturais	Nível sérico de hemoglobina/Sintomas depressivos/ Cognição	-0,053	0,008	< 0,001

Medidas de adequação do ajuste pela análise de caminhos: CFI (índice de ajuste comparativo) = 0,999; TLI (índice de Tucker-Lewis) = 0,970; SRMR (raiz quadrada média residual padronizada) = 0,005; RMSEA (erro médio quadrado de aproximação) = 0,027; teste qui-quadrado para qualidade de ajuste = 0,000; razão qui-quadrado ($\chi^2/g.l.$) = 0,114. O R^2 total do modelo foi de 35%.

chinesas, com prevalência significativamente maior nas áreas rurais (12%, *versus* 5,3% áreas urbanas) ⁴⁶. Outro estudo da Coreia do Sul mostrou prevalência de 17,4% na área rural e 10,3% na urbana ⁴⁷. Xu et al. ⁴⁸, em revisão sobre o tema, levantam três principais razões para maior prevalência na zona rural: menor nível socioeconômico; acessibilidade limitada a serviços de saúde; e estilo de vida menos saudável, além de consciência limitada dos cuidados de saúde.

No entanto, outros estudos apontaram menor prevalência em áreas rurais, como na Inglaterra – na coorte do *Estudo Longitudinal do Envelhecimento Inglês* [English Longitudinal Study of Ageing] (ELSA, acrônimo em inglês), houve maior prevalência na área urbana (7,3%, *versus* 4,8% na área rural) ⁴⁹ –, e no Brasil, onde Pavarini et al. ⁵⁰ relataram prevalência de 19,6% de fragilidade em pessoas idosas cuidadoras da área urbana, *versus* 9,9% na área rural. Uma possível explicação para essa diferença é que alguns desses estudos mostraram melhor capacidade funcional dos moradores das áreas rurais ⁵⁰, por serem mais ativos fisicamente quando comparado aos do meio urbano, o que também pode explicar a menor fragilidade neste grupo. Uma hipótese adicional seria a da migração das pessoas mais frágeis para as zonas urbanas, buscando maior acesso a serviços de saúde.

Em relação à depressão, as pesquisas também não são unânimes, com resultados tanto de maior quanto de menor prevalência nas áreas rurais. Uma metanálise incluindo 18 estudos de várias regiões

do mundo descreveu prevalência de depressão significativamente maior em meios urbanos em dez estudos, e maior entre residentes rurais em três estudos (todos chineses) ⁵¹. Nos países desenvolvidos, as probabilidades de depressão foram significativamente maiores entre residentes urbanos do que rurais, mas essa associação não foi significativa nos países em desenvolvimento ⁵¹. Na pesquisa com idosos cuidadores do interior de São Paulo, os de áreas rurais tiveram melhor desempenho cognitivo, menos estresse percebido e maior nível de esperança ⁵⁰.

Quanto ao efeito negativo da zona rural na hemoglobina, estudos prévios são controversos, por vezes até no mesmo país. Dois estudos realizados no Equador, por exemplo, mostraram resultados contrastantes – um estudo da cidade de Cuenca mostrou maior prevalência de anemia entre pessoas idosas da zona rural ⁵²; já Orces ⁵³ descreveu maior prevalência na zona urbana, analisando dados do Estudo SABE Equador, discutindo que a maior taxa de envelhecimento populacional observada no meio urbano em relação à zona rural pode explicar essa diferença. Outra consideração que poderia ajudar a explicar uma maior prevalência urbana é que a poluição do ar pode ser diretamente associada a piores níveis de hemoglobina ⁵⁴. Nossa hipótese é que os menores níveis de hemoglobina na zona rural sejam explicados pelas piores condições sociodemográficas dos moradores, refletindo maior insegurança alimentar e pior acesso à saúde.

A escolaridade teve caminho direto positivo para cognição e negativo para fragilidade, e caminho negativo indireto para fragilidade via hemoglobina, cognição e sintomas depressivos. Essa variável foi adicionada ao modelo visando controle, já que escolaridade é um dos principais determinantes de saúde conhecidos na literatura, e sua relação com todos esses desfechos é bem estabelecida tanto em estudos internacionais como brasileiros ^{55,56,57,58,59}.

Encontramos efeito negativo direto do escore de alimentação nos sintomas depressivos e hemoglobina, e caminhos indiretos para cognição e hemoglobina, mediados por sintomas depressivos. Alimentação inadequada pode ter relação dupla com cognição e sintomas depressivos. Este estudo avança a discussão por dois fatores: primeiro, usamos um escore para quatro grupos alimentares (frutas/suco, verduras, carnes e peixe), superando análises isoladas e avaliando a diversidade alimentar. Segundo, identificamos um caminho indireto do menor escore de alimentação para pior cognição via sintomas depressivos, não significativo nos caminhos diretos, revelando inter-relação entre essas condições não captada em análises tradicionais. Apesar de a ingestão alimentar inadequada ser apontada como um dos principais fatores de risco para a síndrome, já que está diretamente relacionada à desnutrição e perda de peso ^{3,60}, nosso instrumento não é capaz de medir adequação proteica e calórica, o que pode ter enfraquecido a relação e não apresentado efeito significativo.

Nesse sentido, o número de dentes também teve efeito positivo direto para cognição, hemoglobina e fragilidade, bem como caminhos indiretos para cognição e fragilidade. A saúde oral é um importante determinante da cognição em seus diversos domínios, como apontado em revisão recente ⁶¹. Uma coorte de 13 anos com pessoas mais velhas na China (*Pesquisa Longitudinal Chinesa sobre Longevidade Saudável* – CLHLS, acrônimo em inglês) destacou que ter mais dentes associou-se a uma melhor função cognitiva; ademais, a interação entre número de dentes e tempo foi significativa – participantes com mais dentes apresentaram ritmo mais lento de declínio cognitivo do que aqueles com menos dentes após controlar outras covariáveis ⁶².

Também já foi explorada a relação de dentição e fragilidade, novamente, pela má nutrição ser um dos principais fatores de risco para a síndrome. Outra publicação, com dados do Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição (NHANES, acrônimo em inglês), dos Estados Unidos, no período de 2011-2014, relatou que para cada dente adicional, o risco relativo de fragilidade foi de 0,99 (IC95%: 0,98-0,99) ⁶³. Uma metanálise recente também revelou associação negativa entre número de dentes e fragilidade – idosos com menos de 20 dentes enfrentam risco maior de fragilidade em comparação aos com 20 dentes ou mais ⁶⁴.

Ainda nesse sentido, a relação entre dentição e anemia poderia ser explicada pela ingestão nutricional deficiente, mas também por uma série de outros mecanismos, muitos deles com características de “ciclo vicioso”, como doenças associadas a ambas condições, como câncer, infecção por HIV, sangramento gengival, abuso de álcool e tabaco, entre outras; a anemia também pode piorar as manifestações de doenças orais, como parte de seus sinais clínicos, como glossite, aftas recorrentes, infecções por *Candida* e estomatite angular ^{65,66}. Dessa forma, a análise da relação entre essas duas condições deve ser feita de maneira cuidadosa e, se possível, em um plano de cuidado individualizado.

Finalmente, o número de DCNT foi negativamente associado à hemoglobina, e positivamente aos sintomas depressivos e fragilidade, e, apesar de não mostrar caminho direto para cognição, teve efeito indireto via hemoglobina e sintomas depressivos. A multimorbidade pode ser associada à depressão por inúmeros mecanismos, desde *inflammaging* até pelas limitações impostas pelas doenças ⁶⁷. Assim, também era esperado o caminho para fragilidade – os autores do fenótipo de fragilidade aqui estudado afirmam que a multimorbidade é um estressor relevante para a desregulação da homeostase, aumentando o risco de fragilidade ^{68,69,70}.

A redução da hemoglobina em pessoas idosas com DCNT também é explicada na literatura, podendo ser atribuída a doenças diversas, diagnosticadas ou não, além de inflamação, hipogonadismo, hematopoiese comprometida, entre outros fatores ^{71,72}.

Em relação ao caminho indireto negativo significativo do número de doenças para melhor cognição, a literatura parece inconsistente. Inúmeros trabalhos mostraram a multimorbidade como fator de risco para declínio cognitivo, principalmente devido ao estresse oxidativo ⁷³. No entanto, outros estudos relataram que essa relação é mediada por fatores de confusão ou de linha causal. Aarts et al. ⁷⁴ estudaram uma população adulta com envelhecimento normal e concluíram que a simples contagem das condições não foi significativa. Dados do NHANES 1999-2002 demonstraram que a associação entre multimorbidade e cognição perdeu significância quando se considerava aqueles que atingiam as recomendações mínimas de prática de atividade física, que parecia modular a relação ⁷⁵. Assim, nossos resultados vão nesse sentido, pois a relação aqui descrita foi modulada pelos sintomas depressivos e hemoglobina.

Esses resultados devem ser interpretados considerando limitações. É um estudo transversal; “efeito” e “caminho” indicam apenas uma associação estatística, não causalidade. Variáveis importantes não foram incluídas no modelo devido à inviabilidade de considerar todas as características dos questionários. Variáveis de estilo de vida, como fumo e alcoolismo, não foram consideradas devido à falta de interações consistentes, mas podem ser relevantes na história da fragilidade. Entre os pontos fortes do estudo, trata-se de um modelo único e inovador que conseguiu identificar a inter-relação de quatro fatores – cognição, hemoglobina, depressão e fragilidade – em uma grande amostra, representativa de adultos mais velhos brasileiros, com rigor metodológico da coleta e manejo dos dados.

Em termos de saúde coletiva, a observação de que alguns fatores podem ser associados à fragilidade tanto diretamente como mediados por outras condições é importante para compreender a síndrome e suas diversas facetas, de modo que se possa propor medidas mais amplas de prevenção e intervenção, considerando o fornecimento de condições básicas de vida, como acesso à saúde e educação, manutenção de hábitos saudáveis como variedade alimentar, controle das DCNT e cuidados com a saúde bucal.

Colaboradores

L. P. Corona colaborou na concepção do estudo, análise e interpretação dos dados e redação; e aprovou a versão final. G. B. Oliveira colaborou na interpretação dos dados e redação; e aprovou a versão final. L. V. Fernandes colaborou na interpretação dos dados e redação; e aprovou a versão final. N. B. Ramos colaborou na redação; e aprovou a versão final. C. N. Freiria colaborou na análise e interpretação dos dados e revisão; e aprovou a versão final. L. S. Costa colaborou na análise e interpretação dos dados e revisão; e aprovou a versão final.

Informações adicionais

ORCID: Ligiana Pires Corona (0000-0001-5298-7714); Gabriela Benatti de Oliveira (0000-0003-0327-6646); Lara Vilar Fernandes (0000-0003-3431-4393); Natalie Bitencourt Ramos (0009-0007-7922-6297); Carolina Neves Freiria (0000-0002-1493-3202); Luciana Scarlazzari Costa (0000-0001-5928-1378).

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Ministério da Saúde, e à Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) pelo apoio financeiro.

Referências

1. Ofori-Asenso R, Chin KL, Mazidi M, Zomer E, Ilomaki J, Zullo AR, et al. Global incidence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e198398.
2. Andrade JM, Duarte YAO, Alves LC, Andrade FCD, Souza Junior PR, Lima-Costa MF, et al. Perfil da fragilidade em adultos mais velhos brasileiros: ELASI-Brasil. *Rev Saúde Pública* 2018; 52 Suppl 2:17s.
3. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M146-57.
4. Duarte YAO, Nunes DP, Andrade FB, Corona LP, Brito TRP, Santos JLF, et al. Frailty in older adults in the city of São Paulo: prevalence and associated factors. *Rev Bras Epidemiol* 2019; 21 Suppl 2:e180021.
5. Esquinas-Requena JL, García-Nogueras I, Hernández-Zegarra P, Atienzar-Núñez P, Sánchez-Jurado PM, Abizanda P. Anemia y fragilidad en ancianos españoles. Estudio FRADEA. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2021; 56:129-35.
6. Pires Corona L, Drumond Andrade FC, Oliveira Duarte YA, Lebrão ML. The relationship between anemia, hemoglobin concentration and frailty in Brazilian older adults. *J Nutr Health Aging* 2015; 19:935-40.
7. Ellwood A, Quinn C, Mountain G. Psychological and social factors associated with coexisting frailty and cognitive impairment: a systematic review. *Res Aging* 2022; 44:448-64.
8. Borges MK, Canevelli M, Cesari M, Aprahamian I. Frailty as a predictor of cognitive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2019; 6:26.
9. Lenardt MH, Falcão AS, Hammerschmidt KSA, Barbiero MMA, Leta PRG, Sousa RL. Sintomas depressivos e fragilidade física em pessoas idosas: revisão integrativa. *Rev Bras Geriatr Gerontol* 2021; 24:e210013.
10. Marconcin P, Barak S, Ferrari G, Gouveia ER, Nascimento MM, Willig R, et al. Prevalence of frailty and its association with depressive symptoms among european older adults from 17 countries: a 5-year longitudinal study. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19:14055.
11. Soysal P, Veronese N, Thompson T, Kahl KG, Fernandes BS, Prina AM, et al. Relationship between depression and frailty in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2017; 36:78-87.
12. Dominguez LJ, Donat-Vargas C, Sayon-Orea C, Barberia-Latasa M, Veronese N, Rey-Garcia J, et al. Rationale of the association between Mediterranean diet and the risk of frailty in older adults and systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol* 2023; 177:112180.
13. Duan Y, Qi Q, Cui Y, Yang L, Zhang M, Liu H. Effects of dietary diversity on frailty in Chinese older adults: a 3-year cohort study. *BMC Geriatr* 2023; 23:141.

14. Sharma PK, Reddy BM, Ganguly E. Frailty syndrome among oldest old individuals, aged ≥ 80 years: prevalence & correlates. *J Frailty Sarcopenia Falls* 2020; 5:92-101.
15. Zhao W, Hu P, Sun W, Wu W, Zhang J, Deng H, et al. Effect of physical activity on the risk of frailty: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022; 17:e0278226.
16. Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A, Marzetti E, Lattanzio F, Roller-Wirnsberger R, et al. Frailty and multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2019; 74:659-66.
17. De Breij S, Van Hout HPJ, De Bruin SR, Schuster NA, Deeg DJH, Huismans M, et al. Predictors of frailty and vitality in older adults aged 75 years and over: results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Gerontology* 2021; 67:69-77.
18. Lima-Costa MF, Andrade FB, Souza Jr. PRB, Neri AL, Duarte YADO, Castro-Costa E, et al. The Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil): objectives and design. *Am J Epidemiol* 2018; 187:1345-53.
19. Lima-Costa MF, Mambrini JVM, Souza-Junior PRB, Andrade FB, Peixoto SV, Vidigal CM, et al. Nationwide vitamin D status in older Brazilian adults and its determinants: the Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI). *Sci Rep* 2020; 10:13521.
20. Orme JG, Reis J, Herz EJ. Factorial and discriminant validity of the Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D) scale. *J Clin Psychol* 1986; 42:28-33.
21. Batistoni SST, Neri AL, Cupertino APFB. Validade da escala de depressão do Center for Epidemiological Studies entre idosos brasileiros. *Rev Saúde Pública* 2007; 41:598-605.
22. Matsudo S, Araujo T, Matsudo V, Andrade D. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fís Saúde* 2012; 6:5-18.
23. Castro-Costa E, Lima-Costa MF, Andrade FB, Souza Junior PRB, Ferri CP. Cognitive function among older adults. *Rev Saúde Pública* 2018; 52 Suppl 2:4s.
24. Seixas BV, Macinko J. Distinct domains of childhood disadvantage and cognitive performance among older Brazilians: evidence from ELSI-Brazil. *SSM Popul Health* 2023; 22:101416.
25. Cesari M, Penninx BWJH, Lauretani F, Russo CR, Carter C, Bandinelli S, et al. Hemoglobin levels and skeletal muscle: results from the InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59:249-54.
26. Chaves PHM, Ashar B, Guralnik JM, Fried LP. Looking at the relationship between hemoglobin concentration and prevalent mobility difficulty in older women. Should the criteria currently used to define anemia in older people be reevaluated? *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1257-64.
27. Roy CN. Anemia in frailty. *Clin Geriatr Med* 2011; 27:67-78.
28. Morley JE. Frailty: diagnosis and management. *J Nutr Health Aging* 2011; 15:667-70.
29. Onder G, Penninx BWJH, Cesari M, Bandinelli S, Lauretani F, Bartali B, et al. Anemia is associated with depression in older adults: results from the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60:1168-72.
30. Pan W-H, Chang Y-P, Yeh W-T, Guei Y-S, Lin B-F, Wei I-L, et al. Co-occurrence of anemia, marginal vitamin B 6, and folate status and depressive symptoms in older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2012; 25:170-8.
31. Corona LP, Duarte YAO, Lebrão ML. Prevalence of anemia and associated factors in older adults: evidence from the SABE Study. *Rev Saúde Pública* 2014; 48:723-31.
32. Macedo BG, Dias PPR, Camara HS, Antunes CMF. Anemia in the elderly: neuropsychiatric repercussions. *Adv Aging Res* 2017; 6:11-6.
33. Liu C, Zhou R, Peng X, Zhu T, Wei W, Hao X. Relationship between depressive symptoms and anemia among the middle-aged and elderly: a cohort study over 4-year period. *BMC Psychiatry* 2023; 23:572.
34. Noma T, Kayo G, Kabayama M, Gondo Y, Yasumoto S, Masui Y, et al. Lower cognitive function as a risk factor for anemia among older Japanese women from the longitudinal observation in the SONIC study. *Geriatr Gerontol Int* 2023; 23:334-40.
35. Kim H-B, Park B, Shim J-Y. Anemia in association with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2019; 72:803-14.
36. Kung W-M, Yuan S-P, Lin M-S, Wu C-C, Islam MM, Atique S, et al. Anemia and the risk of cognitive impairment: an updated systematic review and meta-analysis. *Brain Sci* 2021; 11:777.
37. Fabrício DM, Chagas MHN, Diniz BS. Frailty and cognitive decline. *Transl Res* 2020; 221:58-64.
38. Brown PJ, Rutherford BR, Yaffe K, Tandler JM, Ray JL, Pott E, et al. The depressed frail phenotype: the clinical manifestation of increased biological aging. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016; 24:1084-94.
39. Deng M-G, Liu F, Liang Y, Wang K, Nie J-Q, Liu J. Association between frailty and depression: a bidirectional Mendelian randomization study. *Sci Adv* 2023; 9:eadi3902.
40. Salinas-Saavedra M, Febrimarsa, Krasovec G, Horkan HR, Baxevanis AD, Frank U. Senescence-induced cellular reprogramming drives cnidarian whole-body regeneration. *Cell Reports* 2023; 42:112687.
41. Sciacchitano S, Carola V, Nicolais G, Sciacchitano S, Napoli C, Mancini R, et al. To be frail or not to be frail: this is the question – a critical narrative review of frailty. *J Clin Med* 2024; 13:721.
42. Wacka E, Wawrzyniak-Gramacka E, Tylutka A, Morawin B, Gutowicz M, Zembron-Lacny A. The role of inflammation in age-associated changes in red blood system. *Int J Mol Sci* 2023; 24:8944.

43. Vanasse GJ, Berliner N. Anemia in elderly patients: an emerging problem for the 21st century. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010:271-5.
44. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104:2263-8.
45. Feng Z, Lugtenberg M, Franse C, Fang X, Hu S, Jin C, et al. Risk factors and protective factors associated with incident or increase of frailty among community-dwelling older adults: a systematic review of longitudinal studies. *PLoS One* 2017; 12:e0178383.
46. Seo Y, Kim M, Shim H, Won CW. Differences in the association of neighborhood environment with physical frailty between urban and rural older adults: the Korean Frailty and Aging Cohort Study (KFACS). *J Am Med Dir Assoc* 2021; 22:590-7.e1.
47. Jang IY, Jung HW, Lee CK, Lee YS, Kim KIL, Kim KW, et al. Rural and urban disparities in frailty and aging-related health conditions in Korea. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64:908-11.
48. Xu R, Li Q, Guo F, Zhao M, Zhang L. Prevalence and risk factors of frailty among people in rural areas: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021; 11:e043494.
49. Sinclair DR, Maharani A, Chandola T, Bower P, Hanratty B, Nazroo J, et al. Frailty among older adults and its distribution in England. *J Frailty Aging* 2022; 11:163-8.
50. Pavarini SCI, Neri AL, Brígola AG, Ottaviani AC, Souza EN, Rossetti ES, et al. Elderly caregivers living in urban, rural and high social vulnerability contexts. *Rev Esc Enferm USP* 2017; 51:e03254.
51. Purtle J, Nelson KL, Yang Y, Langellier B, Stankov I, Diez Roux AV. Urban-rural differences in older adult depression: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Am J Prev Med* 2019; 56:603-13.
52. Sanmartín-Calle YA, Mesa-Cano IC, Ramírez-Coronel AA, Reiban-Espinoza EA. Demographic and clinical characteristics associated with anemia in the older adult. *Pro Sciences: Revista de Producción, Ciencias e Investigación* 2021; 5:248-56.
53. Orces CH. Prevalence of anemia among older adults residing in the Coastal and Andes mountains in Ecuador: results of the SABE Survey. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2017; 2017:4928786.
54. Honda T, Pun VC, Manjourides J, Suh H. Anemia prevalence and hemoglobin levels are associated with long-term exposure to air pollution in an older population. *Environ Int* 2017; 101:125-32.
55. Neri AL, Yassuda MS, Araújo LF, Eulálio MC, Cabral BE, Siqueira MEC, et al. Metodologia e perfil sociodemográfico, cognitivo e de fragilidade de idosos comunitários de sete cidades brasileiras: Estudo FIBRA. *Cad Saúde Pública* 2013; 29:778-92.
56. Kollia N, Caballero FF, Sánchez-Niubó A, Tyrovolas S, Ayuso-Mateos JL, Haro JM, et al. Social determinants, health status and 10-year mortality among 10,906 older adults from the English longitudinal study of aging: the ATHLOS project. *BMC Public Health* 2013; 18:1357.
57. Perez FP, Perez CA, Chumbiauca MN. Insights into the social determinants of health in older adults. *J Biomed Sci Eng* 2022; 15:261-8.
58. Pérez RA, Tejada CAO, Triaca LM, Bertoldi AD, Santos AMA. Socioeconomic inequality in health in older adults in Brazil. *Dialogues Health* 2022; 1:100009.
59. Tan V, Chen C, Merchant RA. Association of social determinants of health with frailty, cognitive impairment, and self-rated health among older adults. *PLoS One* 2022; 17:e0277290.
60. Sandoval-Insausti H, Pérez-Tasigchana RF, López-García E, García-Esquinas E, Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P. Macronutrients intake and incident frailty in older adults: a prospective cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71:1329-34.
61. Nangle MR, Riches J, Grainger SA, Manchery N, Sachdev PS, Henry JD. Oral health and cognitive function in older adults: a systematic review. *Gerontology* 2019; 65:659-72.
62. Li J, Xu H, Pan W, Wu B. Association between tooth loss and cognitive decline: a 13-year longitudinal study of Chinese older adults. *PLoS One* 2017; 12:e0171404.
63. Hakeem FF, Bernabé E, Sabbah W. Association between oral health and frailty among American older adults. *J Am Med Dir Assoc* 2021; 22:559-63.e2.
64. Zhang X-M, Cao S, Teng L, Xie X, Wu X. The association between the number of teeth and frailty among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Research Square* 2023; 14 aug. <https://www.researchsquare.com/article/rs-3244685/v1>.
65. Kossioni A. The association of poor oral health parameters with malnutrition in older adults: a review considering the potential implications for cognitive impairment. *Nutrients* 2018; 10:1709.
66. Antoniadou M, Varzakas T. Breaking the vicious circle of diet, malnutrition and oral health for the independent elderly. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021; 61:3233-55.
67. Skou ST, Mair FS, Fortin M, Guthrie B, Nunes BP, Miranda JJ, et al. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers* 2022; 8:48.
68. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet* 2019; 394:1365-75.
69. Fried LP, Cohen AA, Xue Q-L, Walston J, Bandeen-Roche K, Varadhan R. The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. *Nat Aging* 2021; 1:36-46.
70. Howlett SE, Rutenberg AD, Rockwood K. The degree of frailty as a translational measure of health in aging. *Nat Aging* 2021; 1:651-65.

71. Girelli D, Marchi G, Camaschella C. Anemia in the elderly. *Hemasphere* 2018; 2:e40.
72. Guralnik J, Ershler W, Artz A, Lazo-Langner A, Walston J, Pahor M, et al. Unexplained anemia of aging: etiology, health consequences, and diagnostic criteria. *J Am Geriatr Soc* 2022; 70:891-9.
73. Kadambi S, Abdallah M, Loh KP. Multimorbidity, function, and cognition in aging. *Clin Geriatr Med* 2020; 36:569-84.
74. Aarts S, van den Akker M, Tan FES, Verhey FRJ, Metsemakers JFM, van Boxtel MPJ. Influence of multimorbidity on cognition in a normal aging population: a 12-year follow-up in the Maastricht Aging Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26:1046-53.
75. Loprinzi PD. Multimorbidity, cognitive function, and physical activity. *Age (Dordr)* 2016; 38:8.

Abstract

This study analyzed the interrelationships of anemia, depression, and cognition, as well as some of their associated factors to understand the paths to frailty. Data from 2,174 baseline participants of the Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil) were used. Path analysis was used to assess the relationships of exogenous variables (place of residence, education level, number of diseases, diet score, and number of natural teeth), one endogenous variable (frailty), and three mediators (cognition, depression, and hemoglobin level). Cognition and hemoglobin level showed a negative path to frailty, while depressive symptoms showed a positive path. Among the exogenous variables, rural area had a negative effect on hemoglobin, depressive symptoms, and frailty; a higher education level showed a positive path to cognition; number of diseases showed a negative path to hemoglobin and a positive path to depressive symptoms and frailty; diet score showed a negative path to hemoglobin and depressive symptoms; number of teeth had a positive effect on cognition and hemoglobin and a negative effect on frailty. Two paths without direct effects had significant indirect effects – rural area showed an indirect relationship with cognition via hemoglobin and depressive symptoms; and education level showed an indirect path to frailty, mediated by the three intermediate variables. These results show complex interrelationships of frailty, hemoglobin, cognition, and depressive symptoms, which help understand the syndrome in a broad way and support the planning of more comprehensive prevention and intervention measures.

Frailty; Anemia; Depression; Structural Equation Modeling

Resumen

Este estudio tuvo como objetivo evaluar las interrelaciones entre la anemia, la depresión y la cognición, así como algunos de sus factores asociados, para comprender las trayectorias hacia la fragilidad. Se utilizaron datos de 2.174 participantes de la línea de base del Estudio Longitudinal sobre la Salud de Ancianos Brasileños (ELSI-Brasil). El análisis de la trayectoria se utilizó para evaluar las relaciones entre las variables exógenas (lugar de residencia, nivel de estudios, número de enfermedades, puntuación de alimentación y número de dientes naturales), una endógena (fragilidad) y tres mediadores (cognición, depresión y nivel de hemoglobina). Los análisis mostraron que la cognición y la hemoglobina tuvieron una trayectoria negativa para fragilidad; y que los síntomas depresivos presentaron una trayectoria positiva. Entre las variables exógenas, las áreas rurales tuvieron un efecto negativo sobre la hemoglobina, los síntomas depresivos y la fragilidad; mayor nivel de estudios tuvo una trayectoria positiva para la cognición; el número de enfermedades tuvo una trayectoria negativa para la hemoglobina, y positiva para los síntomas depresivos y la fragilidad; la puntuación de alimentos tuvo una trayectoria negativa para la hemoglobina y los síntomas depresivos; el número de dientes tuvo un efecto positivo sobre la cognición y la hemoglobina; y negativo sobre la fragilidad. Dos trayectorias sin efecto directo tuvieron efectos indirectos significativos: las áreas rurales mostraron una relación indirecta con la cognición a través de la hemoglobina y los síntomas depresivos; y el nivel de estudios tuvo una trayectoria indirecta para fragilidad mediada por las tres variables intermedias. Estos resultados muestran interrelaciones complejas entre la fragilidad, la hemoglobina, la cognición y los síntomas depresivos, elementos importantes para comprender el síndrome de una manera amplia, de modo que se puedan promover medidas de prevención e intervención más integrales.

Fragilidad; Anemia; Depresión; Modelado de Ecuaciones Estructurales

Recebido em 10/Jun/2024
Aprovado em 02/Dez/2024