

Um protocolo de revisão de escopo para mapear as mudanças estruturais e funcionais cerebrais em idosos com fragilidade

A scoping review protocol to map brain structural and functional changes in frailty older people

Un protocolo de revisión del alcance para mapear los cambios funcionales y estructurales del cerebro en las personas mayores con fragilidad

Recebido: 17/10/2022 | Revisado: 24/10/2022 | Aceitado: 25/10/2022 | Publicado: 30/10/2022

Gabriela Cabett Cipolli

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6966-1654>
Universidade Estadual de Campinas, Brasil
E-mail: gabicipolli@hotmail.com

Isadora Cristina Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2433-1096>
Universidade Estadual de Campinas, Brasil
E-mail: isadora.cr@hotmail.com

André Fattori

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8698-0876>
Universidade Estadual de Campinas, Brasil
E-mail: afattori@unicamp.br

Mônica Sanches Yassuda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9182-2450>
Universidade de São Paulo, Brasil
Universidade Estadual de Campinas, Brasil
E-mail: yassuda@usp.br

Resumo

O objetivo será mapear a literatura científica disponível sobre as alterações e/ou danos estruturais cerebrais em idosos frágeis. Será realizada busca da literatura publicada em inglês, português ou espanhol nas bases de dados PubMed, PubMed PMC, BVS – BIREME, Embase, SCOPUS, Cochrane, Web of Science, Proquest, PsycInfo EBSCOHOST e Ageline. Dois autores analisarão o título, resumo e textos completos para elegibilidade. As recomendações do PRISMA serão utilizadas para extração de dados dos estudos revisados, de acordo com os seguintes critérios: estudos envolvendo idosos frágeis (idade \geq 60 anos); literatura relatando as alterações estruturais e funcionais cerebrais em exames de neuroimagem; estudos realizados em ambulatório e na comunidade; estudos primários; estudos publicados em inglês, português ou espanhol. Os dados extraídos serão tabulados, juntamente com um resumo narrativo.

Palavras-chave: Revisão; Fragilidade; Cérebro; Idoso.

Abstract

The objective will be to map the available scientific literature on brain structural changes and/or damage in frail older adults. Literature published in English, Portuguese or Spanish will be searched in PubMed, PubMed PMC, BVS – BIREME, Embase, SCOPUS, Cochrane, Web of Science, Proquest, PsycInfo EBSCOHOST and Ageline databases. Two authors will review the title, abstract and full texts for eligibility. The PRISMA recommendations will be used to extract data from the reviewed studies, according to the following criteria: studies involving frail older adults (age \geq 60 years); literature reporting structural and functional brain changes in neuroimaging exams; studies carried out in clinics and in the community; primary studies; studies published in English, Portuguese, or Spanish. The extracted data will be tabulated, along with a narrative summary.

Keywords: Review; Frailty; Cerebrum; Aged.

Resumen

El objetivo será mapear la literatura científica disponible sobre cambios y/o daños estructurales cerebrales en personas mayores frágiles. La literatura publicada en inglés, portugués o español se buscará en las bases de datos PubMed, PubMed PMC, BVS – BIREME, Embase, SCOPUS, Cochrane, Web of Science, Proquest, PsycInfo EBSCOHOST y Ageline. Dos autores revisarán el título, el resumen y los textos completos para su elegibilidad. Las recomendaciones PRISMA se utilizarán para extraer datos de los estudios revisados, de acuerdo con los siguientes criterios: estudios que involucran ancianos frágiles (edad \geq 60 años); literatura que informa cambios cerebrales estructurales y funcionales en exámenes de neuroimagen; estudios realizados en clínicas y en la comunidad; estudios primarios;

estudios publicados en inglés, portugués o español. Los datos extraídos serán tabulados, junto con un resumen narrativo.

Palabras clave: Fragilidad; Revisión; Cerebro; Anciano.

1. Introdução

A fragilidade é considerada uma síndrome relacionada à idade, tendo como característica a diminuição da capacidade fisiológica em vários sistemas orgânicos (Fried et al., 2001). A fragilidade está associada ao comprometimento das atividades de vida diária, diminuição da mobilidade, risco de quedas, hospitalizações e morte precoce (Rohrman, 2020; Hoogendijk et al., 2019; Vermeiren et al., 2016; Kojima et al., 2018), sugerindo que uma das principais características da fragilidade é o declínio na função motora (Hassan, Imani, & Duque, 2019). Entretanto, o desenvolvimento de fragilidade em idosos da comunidade pode estar associado a vários fatores, incluindo idade, sexo, indicadores econômicos (Feng et al., 2017) e carga de doenças (O'Donovan et al., 2018). A prevalência de fragilidade foi demonstrada em um estudo de revisão sistemática e meta-análise. Entre os estudos que usaram as medidas de fragilidade física, a prevalência foi de 12%, em comparação com 24% para o modelo de acumulação de déficit (O'Caioimh et al., 2021).

Existem poucos estudos que abordaram a importância do Sistema Nervoso Central (SNC) em idosos com fragilidade, apesar de diversos estudos terem estabelecido uma clara ligação entre fragilidade e cognição (Chu et al., 2021; 2019; Macuco et al., 2012; Borges et al., 2019). Por exemplo, os critérios do fenótipo da fragilidade (Fried et al., 2001) definiram a fragilidade com base na condição física da população idosa; entretanto, a fragilidade é capaz de prever a incidência de comprometimento cognitivo ou demência em poucos anos. Os cinco componentes da fragilidade (velocidade da marcha, força de preensão manual, nível de atividade física, fadiga e perda de peso) foram todos ligados a funções cognitivas, especialmente à velocidade da marcha (Chen et al., 2015). Estudo de revisão sistemática encontrou que a velocidade da marcha foi associada com a atrofia do volume cerebral total, especificamente do hipocampo (Kilgour, Todd, & Starr, 2014). Além disso, a atrofia cerebral e o aumento do acúmulo de hiperintensidades da substância branca, são associadas tanto à velocidade da marcha quanto à força de preensão manual (Kilgour, Todd, & Starr, 2014). Alguns estudos de ressonância magnética (RM) correlacionaram ainda a velocidade da marcha com os volumes cerebrais regionais da área pré-frontal, corpo caloso ou índices de atrofia cerebral e dilatação ventricular (Rosano et al., 2012). Entretanto, os mecanismos fisiopatológicos da fragilidade são complexos (Lammers et al., 2020; Clegg et al., 2013). Atualmente, alguns processos têm sido apontados para explicar o declínio concomitante, associado à idade, do volume cerebral e massa muscular força e função muscular (Kilgour, Todd, & Starr, 2014). Entretanto, a associação entre as alterações cerebrais e a fragilidade permanece desconhecida (Kant et al., 2019; Tian et al., 2020).

Atualmente, existem poucos estudos que investigaram as alterações cerebrais em idosos frágeis usando técnicas de neuroimagem. O estudo de Nishita et al. (2019) examinou as associações entre fragilidade física e volume regional de substância cinzenta em uma amostra japonesa de 835 idosos. Curiosamente, os autores não encontraram associação entre o volume de substância cinzenta e o fenótipo de fragilidade física. No entanto, a baixa força de preensão manual e a lentidão da marcha foram associadas à redução do volume de substância cinzenta no volume hipocampal e amígdala que estão associadas à mobilidade física às funções cognitivas e aos processos sociais. Mais recentemente, Noguchi-Shinohara et al. (2022) examinaram a relação entre fragilidade física e anormalidades estruturais do cérebro em 670 idosos japoneses sem déficit cognitivo. Os autores encontraram que a razão entre o volume total intracranial e o volume de hiperintensidades da substância branca foram maiores no grupo pré-frágil em relação ao grupo robusto. Os autores sugerem que o estado pré-frágil está significativamente associado à atrofia cerebral global e à hiperintensidade da substância branca.

É essencial explorar a associação entre fragilidade e regiões cerebrais em busca de uma compreensão mais aprofundada dos processos neurológicos que possam explicar tal condição clínica (Nishita et al., 2019; Dent et al., 2016).

Todavia, as pesquisas sobre a fragilidade com desfechos de neuroimagem ainda são em número limitado. Ainda, os estudos incluem diferentes avaliações de fragilidade e neuroimagem, o que dificulta comparações entre resultados sugerindo a importância de acumular evidências sobre a relação entre o diagnóstico de fragilidade e possíveis alterações cerebrais. Além disso, abordar a associação entre fragilidade física e regiões cerebrais pode estar relacionada ao próprio conceito de fragilidade, que inclui não apenas aspectos físicos, mas também cognitivos e sociais (Vellas, 2018). É essencial determinar como os componentes físicos, cognitivos e sociais da fragilidade podem contribuir no progresso da fragilidade ou até mesmo ser influenciados uns pelos outros.

Destaca-se então a importância de realizar-se uma *scoping review* da literatura. A *scoping review* é considerada abordagem exploratória para mapear sistematicamente a literatura disponível sobre um tema, identificando os principais conceitos, teorias, fontes de evidência e lacunas de pesquisa (Peters et al., 2020; Squires et al., 2015). Esse tipo de revisão pode ser especialmente útil quando a literatura é complexa e heterogênea, quando a literatura é potencialmente relevante, vasta ou diversificada (envolvendo métodos, abordagens teóricas ou disciplinas heterogêneas) ou quando há escassez de literatura sobre o assunto (Squires et al., 2015). Embora as revisões sistemáticas normalmente se concentrem em questões mais específicas, que podem fornecer amplo corpo de evidências para o desenvolvimento de diretrizes clínicas (e recomendações) confiáveis e para apoiar a tomada de decisões clínicas (Munn et al., 2018), um estudo de escopo pode fornecer aos tomadores de decisão informações úteis sobre a natureza de um conceito e como esse conceito vem sendo investigado na literatura ao longo do tempo (Peters et al., 2020). Desta forma, o objetivo da *scoping review* é mapear e fornecer visão geral da literatura disponível sobre as alterações e/ou danos estruturais e funcionais cerebrais em indivíduos idosos frágeis. Os resultados podem ser usados para ajudar a identificar precedentes de possíveis alterações cognitivas. Os achados também podem orientar estudos futuros e informar o desenvolvimento de políticas públicas que visem melhorar a qualidade de vida dos idosos frágeis, além de estratégias preventivas mais eficientes e intervenções precoces.

2. Métodos e Análises

A presente *scoping review* será conduzida de acordo com a estrutura idealizada por Arksey, & O'Malley (2005) e posteriormente desenvolvida por Levac, Colquhoun & O'Brien (2010), e a metodologia do *Joanna Briggs Institute* (JBI) para *scoping reviews* irá ser seguida (Peters et al., 2020). Os principais estágios a serem adotados para a revisão de escopo são descritos abaixo. Será utilizado o checklist *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses scoping reviews extension* (PRISMA-ScR) para o desenvolvimento da *scoping review* (Tricco et al., 2018; Munn et al., 2018), sendo devidamente registrado no Open Science Framework (osf.io/z7r3e).

Etapa 1: identificando a pergunta de revisão de pesquisa

A seguinte questão norteadora orientará a estratégia para a busca sistemática da literatura: 'quais são as alterações e/ou danos cerebrais a níveis estruturais e funcionais em idosos frágeis?'. Esta pergunta deverá fornecer busca e revisão suficientemente abrangente da literatura disponível. A estrutura de população, conceito e contexto (PCC) recomendada pelo *Joanna Briggs Institute* para revisões de escopo será usada para determinar a questão de pesquisa e os critérios de elegibilidade.

Population

A *scoping review* deve incluir estudos envolvendo indivíduos frágeis com idade ≥ 60 anos, que realizaram exames que avaliassem a função e a estrutura cerebral e que não apresentassem demências. Todas as evidências sobre indivíduos com

fragilidade e sem demência devem ser incluídas na revisão. Além disso, as evidências coletadas dos participantes serão classificadas de acordo com o *status* de fragilidade (robusto, pré-frágil e frágil). O mapeamento completo e a descrição de todas as evidências sobre o tema serão realizados para ambos os sexos e só serão incluídos estudos com humanos. Investigações envolvendo indivíduos com idade menor do que 60 anos serão excluídos ou aqueles estudos onde houver dificuldade em destacar idosos.

Concept

O conceito de fragilidade eleito para esta revisão é de um estado de vulnerabilidade (Fried et al., 2001). Assim, a fragilidade é considerada síndrome multidimensional caracterizada pela diminuição da reserva e diminuição da resistência aos estressores, e pode colocar as pessoas idosas em alto risco de desfechos adversos à saúde, como quedas, hospitalização, incapacidade e morte precoce (Rodríguez-Mañas et al., 2012; Proietti e Cesari et al., 2020).

Context

O contexto envolve um quadro que investiga todos os indivíduos com idade ≥ 60 anos diagnosticados com a síndrome da fragilidade, com exames da função e da estrutura cerebral e que não apresentassem alterações cognitivas. Serão incluídos estudos realizados na comunidade e no ambulatório em contextos internacionais e nacionais.

Etapa 2: identificação de estudos relevantes

A estratégia de pesquisa inicial “estruturas cerebrais” e “fragilidade” foi desenvolvida em conjunto com a bibliotecária da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. As bases de dados a serem pesquisadas como parte da revisão incluem PubMed, PubMed PMC, BVS – BIREME, Embase, SCOPUS, Cochrane, Web of Science, Proquest, PsycInfo, EBSCOHOST e Ageline

Será empregada uma estratégia de busca em três etapas, a saber, uma busca inicial apenas no PubMed, seguida de análise de títulos e resumos. Uma segunda busca usando todas as palavras-chave e os termos MeSH identificados será então realizada em todas as bases de dados incluídas. Por fim, as listas de referências de todos os artigos incluídos serão verificadas para estudos adicionais relevantes. Serão elegíveis estudos publicados a partir do ano de 2001 até 2022.

Etapa 3: seleção dos estudos

Todos os registros recuperados pela pesquisa serão agrupados e inseridos no EndNote X8 (Clarivate Analytics, PA, EUA) para exclusão de duplicatas. Após essa primeira triagem de registros duplicados, os estudos serão colocados no Rayyan[®] para análise de títulos e resumos. Os títulos e resumos serão então selecionados por dois revisores independentes para avaliação de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Os artigos que atenderem aos critérios de inclusão com base no título e resumo serão recuperados na íntegra e analisados por dois revisores independentes de acordo com os critérios pré-estabelecidos. Serão excluídos os artigos cujo texto completo não esteja disponível ou documentos que não satisfaçam os critérios de inclusão, e os motivos da exclusão serão apresentados no fluxograma PRISMA. Quaisquer divergências entre as seleções dos revisores serão resolvidas por consenso ou decididas em conjunto com um terceiro revisor.

Os critérios de inclusão para a presente revisão observarão a estrutura do PCC, conforme recomendado para orientar as revisões de escopo. Estudos com as seguintes características serão considerados para a revisão:

- Estudos envolvendo idosos (idade ≥ 60 anos) [população];
- Literatura descrevendo a síndrome da fragilidade [conceito];
- Estudos envolvendo análise da função e estrutura cerebral em ambulatório ou na comunidade [contexto];

- Estudos com desenhos longitudinais, transversais, clínicos, estudos epidemiológicos;
- Estudos publicados em inglês, espanhol ou português.
- Estudos publicados em revistas que exigem revisão dos artigos por pares da área;

Serão excluídos os seguintes tipos de artigos:

- Publicações abordando intervenções para melhorar a fragilidade (alimentação, exercício físico, suplementação de hormônios, métodos de gestão);
- Resumos de eventos científicos; conferência anterior, tese ou dissertações, revisões;
- Estudos envolvendo indivíduos diagnosticados com transtornos mentais ou qualquer tipo de demência.

Etapa 4: mapeamento/gráfico de dados

Os dados serão extraídos dos artigos e incluídos em planilha do Microsoft Excel (versão 2019) por dois revisores independentes. Os dados mapeados devem incluir detalhes específicos sobre o(s) autor(es), tamanho da amostra, sexo dos participantes, data e tipo de publicação, país de origem, desenho do estudo, população, status da fragilidade, cuidados primários e cuidados comunitários, medidas de fragilidade aplicadas, método utilizado para obtenção de imagens cerebrais e resultados gerais. O modelo de planilha inicial foi concebido para garantir que todos os dados relevantes sejam extraídos para abordar as questões de revisão do estudo. A planilha será testada primeiro por dois membros independentes da equipe de revisão usando uma amostra de artigos para verificar a adequação se todas as informações relevantes para a questão de revisão foram extraídas adequadamente. A planilha inicial será então testada em mais 10 estudos e adaptada conforme necessário durante o processo de revisão, com a iteração final incluída no relatório da revisão de escopo. Quaisquer divergências entre as seleções dos revisores serão resolvidas por consenso ou decididas em conjunto com um terceiro revisor. Os autores dos artigos incluídos serão contatados para esclarecimento de qualquer informação, sempre que necessário.

Etapa 5: agrupar, resumir e relatar os resultados

Os resultados serão apresentados em forma de tabela de acordo com: i) desenho do estudo, e.g. estudo de coorte, fenomenologia; ou ii) tipo de artigo, e. revisão. A tabela pode ser posteriormente adaptada no final do processo de revisão para acomodar todos os dados relevantes. O nível e a quantidade de evidências extraídas dos estudos podem ser exibidos na forma de gráficos, mapas ou tabelas adicionais. Será produzido um resumo narrativo sintetizando os achados e fornecendo uma descrição detalhada das evidências identificadas para as questões de revisão.

3. Relevância e Disseminação

O objetivo desta revisão de escopo é mapear as evidências, desde a operacionalização da síndrome da fragilidade, das alterações/ danos cerebrais em indivíduos com 60 anos ou mais com diagnóstico de fragilidade. As alterações/danos na função e na estrutura cerebral estão atualmente sendo investigadas por pesquisadores em todo o mundo. Ainda não se sabe quais alterações/danos cerebrais são mais comuns em idosos frágeis sem demências. Os resultados desta revisão podem ajudar a identificar as principais estruturas e funções cerebrais prejudicadas em idosos com fragilidade, podendo contribuir para o desenvolvimento de políticas públicas e intervenções voltadas para a melhoria tanto da qualidade de vida quanto da fragilidade dos idosos. Além disso, os achados podem ajudar a identificar lacunas na literatura e servir para orientar futuros estudos sobre o tema. Os resultados da revisão de escopo serão submetidos para publicação em um periódico revisado por pares.

Referências

- Arksey, H & O'Malley, L (2005) Scoping studies: towards a methodological framework, *International Journal of Social Research Methodology*, 8 (1), 19-32. <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>
- Chen, W. T., Chou, K. H., Liu, L. K., Lee, P. L., Lee, W. J., Chen, L. K., Wang, P. N., & Lin, C. P. (2015). Reduced cerebellar gray matter is a neural signature of physical frailty. *Human brain mapping*, 36(9), 3666–3676. <https://doi.org/10.1002/hbm.22870>
- Chu, N. M., Bandeen-Roche, K., Tian, J., Kasper, J. D., Gross, A. L., Carlson, M. C., & Xue, Q. L. (2019). Hierarchical Development of Frailty and Cognitive Impairment: Clues Into Etiological Pathways. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 74(11), 1761–1770. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz134>
- Chu, N. M., Xue, Q. L., McAdams-DeMarco, M. A., Carlson, M. C., Bandeen-Roche, K., & Gross, A. L. (2021). Frailty—a risk factor of global and domain-specific cognitive decline among a nationally representative sample of community-dwelling older adult U.S. Medicare beneficiaries. *Age and ageing*, 50(5), 1569–1577. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab102>
- Clegg, A., Young, J., Iliffe, S., Rikkert, M. O., & Rockwood, K. (2013). Frailty in elderly people. *Lancet (London, England)*, 381(9868), 752–762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62167-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62167-9)
- Dent, E., Kowal, P., & Hoogendijk, E. O. (2016). Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *European journal of internal medicine*, 31, 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.03.007>
- Feng, Z., Lugtenberg, M., Franse, C., Fang, X., Hu, S., Jin, C., & Raat, H. (2017). 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*, 12(6), e0178383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178383>
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., McBurnie, M. A., & Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 56(3), M146–M156. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>
- Hassan, E. B., Imani, M., & Duque, G. (2019). Is Physical Frailty a Neuromuscular Condition?. *Journal of the American Medical Directors Association*, 20(12), 1556–1557. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.10.019>
- Hoogendijk, E. O., Afilalo, J., Ensrud, E.E., Kowal, P., Onder, G., Fried, L. (2019) Frailty: implications for clinical practice and public health. *The Lancet* 394, 1365-1375.
- Kiiti Borges, M., Oiring de Castro Cezar, N., Silva Santos Siqueira, A., Yassuda, M., Cesari, M., & Aprahamian, I. (2019). The Relationship between Physical Frailty and Mild Cognitive Impairment in the Elderly: A Systematic Review. *The Journal of frailty & aging*, 8(4), 192–197. <https://doi.org/10.14283/jfa.2019.29>
- Kilgour, A. H., Todd, O. M., & Starr, J. M. (2014). A systematic review of the evidence that brain structure is related to muscle structure and their relationship to brain and muscle function in humans over the lifecourse. *BMC geriatrics*, 14, 85. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-14-85>
- Kojima, G., Iliffe, S., & Walters, K. (2018). Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Age and ageing*, 47(2), 193–200. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx162>
- Lammers, F., Zacharias, N., Borchers, F., Mörgeli, R., Spies, C. D., & Winterer, G. (2020). Functional Connectivity of the Supplementary Motor Network Is Associated with Fried's Modified Frailty Score in Older Adults. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 75(12), 2239–2248. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz297>
- Levac, D., Colquhoun, H., & O'Brien, K. K. (2010). Scoping studies: advancing the methodology. *Implementation science : IS*, 5, 69. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>
- Macuco, C. R., Batistoni, S. S., Lopes, A., Cachioni, M., da Silva Falcão, D. V., Neri, A. L., & Yassuda, M. S. (2012). Mini-Mental State Examination performance in frail, pre-frail, and non-frail community dwelling older adults in Ermelino Matarazzo, São Paulo, Brazil. *International psychogeriatrics*, 24(11), 1725–1731. <https://doi.org/10.1017/S1041610212000907>
- Munn, Z., Peters, M.D.J., Stern, C. *et al.* Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol* 18, 143 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0611-x>
- Nishita, Y., Nakamura, A., Kato, T., Otsuka, R., Iwata, K., Tange, C., Ando, F., Ito, K., Shimokata, H., & Arai, H. (2019). Links Between Physical Frailty and Regional Gray Matter Volumes in Older Adults: A Voxel-Based Morphometry Study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 20(12), 1587–1592.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.09.001>
- Noguchi-Shinohara, M., Ono, K., Yuki-Nozaki, S., Iwasa, K., Yokogawa, M., Komai, K., Thyreau, B., Tatewaki, Y., Taki, Y., Shibata, M., Ohara, T., Hata, J., Ninomiya, T., & Yamada, M. (2022). Association of the prefrailty with global brain atrophy and white matter lesions among cognitively unimpaired older adults: the Nakajima study. *Scientific reports*, 12(1), 12129. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16190-7>
- O'Caomh, R., Sezgin, D., O'Donovan, M.R., Molloy, D. W., Clegg, A., Rockwood, K., & Liew, A. (2021). Prevalence of frailty in 62 countries across the world: a systematic review and meta-analysis of population-level studies, *Age and Ageing*, 50 (1), 96–104, <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa219>
- O'Donovan, M. R., Sezgin, D., Liew, A., & O'Caomh, R. (2019). Burden of disease, disability-adjusted life years and frailty prevalence. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 112(4), 261–267. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy291>
- Peters, M., Marnie, C., Tricco, A. C., Pollock, D., Munn, Z., Alexander, L., McInerney, P., Godfrey, C. M., & Khalil, H. (2020). Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBI evidence synthesis*, 18(10), 2119–2126. <https://doi.org/10.11124/JBIES-20-00167>

Proietti M., Cesari M. (2020) Frailty: What Is It?. In: Veronese N. (eds) Frailty and Cardiovascular Diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1216. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-33330-0_1

Rodríguez-Mañas, L., Féart, C., Mann, G., Viña, J., Chatterji, S., Chodzko-Zajko, W., Gonzalez-Colaço Harmand, M., Bergman, H., Carcaillon, L., Nicholson, C., Scuteri, A., Sinclair, A., Pelaez, M., Van der Cammen, T., Beland, F., Bickenbach, J., Delamarche, P., Ferrucci, L., Fried, L. P., Gutiérrez-Robledo, L. M., ... FOD-CC group (Appendix 1) (2013). Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 68(1), 62–67. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls119>

Rohrmann S. (2020). Epidemiology of Frailty in Older People. *Advances in experimental medicine and biology*, 1216, 21–27. https://doi.org/10.1007/978-3-030-33330-0_3

Rosano, C., Sigurdsson, S., Siggeirsdottir, K., Phillips, C. L., Garcia, M., Jonsson, P. V., Eiriksdottir, G., Newman, A. B., Harris, T. B., van Buchem, M. A., Gudnason, V., & Launer, L. J. (2010). Magnetization transfer imaging, white matter hyperintensities, brain atrophy and slower gait in older men and women. *Neurobiology of aging*, 31(7), 1197–1204. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.08.004>

Squires, J.E., Graham, I.D., Hutchinson, A.M. *et al.* Identifying the domains of context important to implementation science: a study protocol. *Implementation Sci* 10, 135 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13012-015-0325-y>

Tian, Q., Williams, O. A., Landman, B. A., Resnick, S. M., & Ferrucci, L. (2020). Microstructural Neuroimaging of Frailty in Cognitively Normal Older Adults. *Frontiers in medicine*, 7, 546344. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.546344>

Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garrity, C., Lewin, S., ... Straus, S. E. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of internal medicine*, 169(7), 467–473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>

Vellas, B. (2018). White book on frailty, New York, NY: IAGG, 2018

Vermeiren, S., Vella-Azzopardi, R., Beckwée, D., Habbig, A. K., Scafoglieri, A., Jansen, B., Bautmans, I., & Gerontopole Brussels Study group (2016). Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(12), 1163.e1–1163.e17. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.09.010>