



PUC – RIO

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO DE JANEIRO

CURSO DE PÓS- GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

LUCILENE MARIA RIED

RELAÇÃO ENTRE A DEPRESSÃO E A DEMÊNCIA DO TIPO ALZHEIMER



PUC - RIO

LUCILENE MARIA RIED

RELAÇÃO ENTRE A DEPRESSÃO E A DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

Este trabalho de Conclusão de Curso foi julgado e aprovado pelo Programa de Pós-Graduação da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro para obtenção do título de especialista em Avaliação Neuropsicológica.

Rio de Janeiro, RJ., 28 de setembro de 2018.

Helenice Carchat Fichman
Titulação: Avaliação Neuropsicológica
Orientadora

Profa. Helenice Carchat Fichman
Doutora
Coordenador da Pós-Graduação

RESUMO

A depressão e a demência do tipo Alzheimer (DA), são patologias significativas na saúde mental do idoso. Ambas as condições prejudicam a qualidade de vida e aumentam o comprometimento de suas atividades diárias. Pacientes deprimidos tem maior probabilidade de desenvolver a DA de início tardio e cerca de um em cada quatro pacientes com DA são co-diagnosticado com depressão maior. Geralmente a DA apresenta prognóstico ruim devido à degeneração neuronal progressiva, enquanto a depressão é basicamente reversível. Alguns estudos longitudinais relataram que a depressão é um sinal prodrômico ou pode ser tanto um sintoma prodrômico da DA como um fator de risco. Outros estudos sugerem que os sintomas depressivos parecem coincidir ou seguir o início da DA, em vez de precedê-la. No entanto, ainda permanece controverso se os sintomas depressivos representam um fator de risco para DA, se eles são um sintoma precoce de neurodegeneração, ou se são uma reação aos déficits cognitivos precoces. Uma melhor compreensão da relação entre a DA e a depressão pode ter implicações clínicas e de pesquisas importantes.

Palavras-chave: Depressão, Demência do tipo Alzheimer, Idoso.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
2 DOENÇA DE ALZHEIMER	6
3 DEPRESSÃO EM IDOSO	8
4 DEPRESSÃO E DEMÊNCIA DE ALZHEIMER.....	10
5 CONCLUSÃO	15
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17

1. INTRODUÇÃO

O presente trabalho aborda a associação entre depressão e a demência de Alzheimer (DA) em idosos. As causas da doença de Alzheimer ainda são desconhecidas, fatores genéticos e ambientais tem forte influência neuropatológica nas manifestações clínicas da patologia.

Ao longo do tempo cresce o número da população idosa no mundo, e a prevalência da demência também, atingindo cerca de 7% dos indivíduos maiores de 65 anos e 30% dos maiores de 80 anos (IBGE, 2010). Constituindo um problema de saúde pública. Tanto por sua forte associação com a desabilidade como pela morbidade e mortalidade.

De acordo com Gardner *et al.* (2017), a importância do componente vascular no declínio cognitivo vem sendo constantemente estudado. Constantes pesquisas vêm sendo feitas e têm mostrado que indivíduos com fatores de risco cardiovasculares e alterações vasculares possuem uma chance maior de desenvolverem desordens cognitivas entre elas a demência de Alzheimer (DA) (WOLTERS *et al.*, 2017).

Sintomas neuropsiquiátricos são comuns em pessoas com doença de Alzheimer (DA) particularmente sintomas depressivos, quando os sintomas de depressão ocorrem antes do desenvolvimento da DA, podem ser os primeiro sinais do processo de demência (OWNBY *et al.*, 2006).

Conforme afirma Jack *et al.* (2011), os critérios de diagnóstico atualizados recentemente para DA colocar uma ênfase maior em imagem e outra evidência de biomarcador da DA subjacente neuropatologia para identificar sintomas sintomáticos e estágios pré-assintomáticos da doença.

Pesquisa sugere que os sintomas depressivos estão frequentemente presentes nas fases de pré-clínica da DA, e pode, em alguns casos serem um fator de risco e / ou que precedem o surgimento do sintoma.

Através de breve revisão bibliográfica buscou-se contemplar o objetivo geral deste trabalho: abordar a associação entre depressão e a demência do tipo Alzheimer em idosos. E seus objetivos específicos: a) Realizar breve revisão de bibliográfica sobre depressão e demência de Alzheimer em idosos; b) Apresentar os principais sintomas e aspectos neurológicos destas patologias

quando associadas.

2. DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência. Não existe cura para esta doença, a qual se agrava progressivamente, e as anormalidades funcionais, estruturais e bioquímicas ocorrem uma ou duas décadas antes do desenvolvimento dos sintomas clínicos de demência (JACK *et al.*, 2010; SPERLING *et al.*, 2011; BATEMAN *et al.*, 2010). A doença altera lentamente as células nervosas em todas as partes do córtex cerebral e algumas das suas estruturas circundantes.

A DA é uma doença neurodegenerativa que se caracteriza, do ponto de vista macroscópico, por atrofia predominantemente cortical, mais acentuada no lobo temporal, principalmente na formação hipocampal, acompanhado de aumento difuso dos sulcos e fissuras corticais devido à redução dos giros.

De acordo com Mesulam (2000), as áreas corticais límbicas, paralímbicas e do córtex de associação são mais comprometidas desde o início, ao passo que nas áreas primárias, como o córtex motor ou o visual ou o auditivo, são poupados até as fases mais avançadas.

O autor acima afirma, que do ponto de vista microscópico, há redução do número de neurônios e de sinapses, e duas alterações que marcam a doença são as placas senis e os emaranhados neurofibrilares (ENF). As placas senis são denominadas neuríticas quando contêm neuritos fragmentos de axônios ou de dendritos em degeneração ou distróficos; quando não contêm neuritos distróficos são chamadas placas difusas.

Do ponto de vista genético, no entanto, favorece um processo de doença que gira em torno das placas amiloides (PAs), principalmente porque mutações na proteína precursora β -amilóide (A β Os) são suficientes para causar DA (FERREIRA *et al.*, 2011, MUCKE *et al.*, 2012; BENILOVA *et al.*, 2013).

Estes autores também enfatizam que o oligômero solúvel do peptídeo Oligômeros solúveis do peptídeo β -amilóide (A β Os), toxinas que se acumulam no cérebro da DA e que, supostamente, provocam falha na sinapse e perda de

memória, têm sido implicados em aspectos chave da patogênese da DA.

A doença de Alzheimer evolui de modo significativo com o avanço da idade, porém não atinge todos os idosos; afeta 1% entre 60 e 64 anos e aumenta para 25% a 50% os idosos acima de 85 anos (GREEN *et al.*, 2000).

É uma patologia com frequência associada ao envelhecimento, cujas manifestações cognitivas resultam em um declínio cognitivo progressivo. Esse declínio compromete significativamente o funcionamento ocupacional e social do indivíduo (APA, 1995).

De acordo com estimativas divulgadas pela Associação Brasileira de Alzheimer, 2015 (ABRAZ) estima-se que mais de 35 milhões de pessoas no mundo sofram com a doença de Alzheimer e, no Brasil em torno de 15 milhões de pessoas com mais de 60 anos de idade cerca de 6% têm a doença de Alzheimer, a maioria dos casos ainda não tem diagnóstico.

Geralmente, o aspecto clínico inicial é a deficiência da memória recente, mantendo preservadas as lembranças remotas até certo estágio da doença

Conforme afirma os autores Heneka *et al.* (2015) e Santos *et al.*, (2016), na prática clínica, observa-se que uma das manifestações psiquiátricas mais comuns do paciente com Alzheimer são transtornos depressivos, que também atuam como fatores de risco importantes para a doença neurodegenerativa.

Embora a DA seja frequentemente considerada doença da memória, quase todos os pacientes apresentam alterações comportamentais e psicológicas. Sintomas que acompanham a memória característica do comprometimento cognitivo (LYKETSOS *et al.*, 2011, 2002). Esses sintomas têm relevância clínica e social significativa.

O diagnóstico da DA é feito a partir de história clínica e exame neurológico. O diagnóstico clínico tem 90% de exatidão. Exames complementares devem ser solicitados sempre, de forma a afastar causas de demência secundária a outras doenças clínicas ou neurológicas.

Os exames de neuroimagem estrutural (TC e RM) frequentemente são normais em estágios iniciais da doença. A atrofia hipocampal evidente ao exame de RM pode estar presente já na fase inicial. Com a evolução da doença, a atrofia hipocampal torna-se mais proeminente, e associa-se atrofia cortical com a evolução do quadro.

3. DEPRESSÃO EM IDOSOS

A Depressão é consistentemente relatada como uma das mais prevalentes co-morbidades na DA (LYKETSOS e OLIN, 2002; STEINBERG *et al.*, 2008). Sua incidência aumenta com a progressão da DA (STEINBERG *et al.* 2008), e um diagnóstico de transtorno depressivo maior (TDM) prevê um resultado cognitivo mais pobre na vida adulta, com risco aumentado de desenvolvimento de DA (OWNBY *et al.*, 2006).

Conforme afirmam os autores Stella *et al* (2002), a prevalência da população idosa que vive na comunidade pode variar de 2 a 14%, e, na institucionalizada, esse número chega a 30%.

A depressão é uma doença que afeta milhares de pessoas em todo o mundo e pode ocorrer em qualquer fase da vida, desde a infância até a idade avançada, e representa um grave problema mental de saúde pública. Além disso, por ser uma doença altamente incapacitante, interfere, na vida pessoal, profissional, social e econômica das pessoas comprometidas com a doença (THOMPSON, C. 2010).

Os principais sintomas da depressão são causados por uma deficiência funcional nos transmissores monoaminérgicos do cérebro, noradrenalina (NA), serotonina (5-HT), e/ou dopamina (DA). A função anormal e as consequências comportamentais da depressão podem surgir a partir da alteração da síntese, armazenamento, ou da liberação de neurotransmissores, bem como da sensibilidade dos seus receptores ou das funções dos mensageiros acima citados (BRIGITTA, 2002).

Para Stella *et al.* (2002), a depressão no idoso, pode ser significativa e refere-se a uma patologia que causa alterações cognitivas (lentidão, atenção prejudicada, falhas mnemônicas, baixa fluência verbal, anomia), o diagnóstico diferencial e, é uma demanda clínica frequente na neuropsicologia. Entre esses comprometimentos cognitivos, o de funções executivas é o mais relevante (SNYDER, 2013).

Conforme Wrighte Persad (2007), o idoso pode apresentar um transtorno depressivo relativo às experiências da vida, um transtorno depressivo indicativo de um processo demencial ou a correlação de uma

demência e de uma depressão.

O neuropsicólogo pode estar especialmente atento para o fato de que, com frequência, os déficits na depressão tendem a ser menos graves do que nas demências e, no decorrer da realização das atividades propostas, os pacientes idosos com demência apresentam um esforço maior em acertar do que aqueles com depressão, ou seja, a postura na tarefa em idosos com depressão o desinteresse é maior em comparação aos sem depressão.

Segundo Mattos e Paixão Jr. (2010), idosos deprimidos tem desempenho prejudicado em atividades que exigem maior esforço cognitivo e desempenho adequado nas tarefas em que o esforço é menor. Outra questão relevante refere-se ao desempenho executivo, que é habitual ser mais comum na depressão do que na demência de Alzheimer. Os autores afirmam, ainda, que a evocação imediata em ambos os casos é deficitária, mas, ao longo do tempo, na evocação tardia, os pacientes com demência apresentam maior prejuízo do que os idosos com depressão e sem demência. Além disso, os idosos com depressão tendem a se beneficiar mais com as dicas de reconhecimento do que aqueles com depressão, além de não fornecerem respostas do tipo falso positivo na atividade de reconhecimento.

Nos idosos com depressão, as dificuldades de percepção, de praxia e de visioconstrução costumam não se manifestar, diferentemente de um quadro de doença de Alzheimer (DA) (VISSER et al (2000). Essas considerações viabilizam uma observação clínica mais apurada que oportunize a diferenciação de um quadro depressivo para um demencial. É possível considerar também que o quadro depressivo no idoso pode se apresentar de modo atípico, isto é, nem sempre as queixas de tristeza, de alterações no sono e/ou apetite, de angústia e de frustração são claramente presentes.

Segundo Caixeta (2012), alterações importantes na personalidade do idoso, transtorno de comportamento e de conduta social podem sinalizar o início de uma demência frontolateral, em que nem sempre a memória, apraxia, agnosia e habilidade visioespacial estão significativamente comprometidas, mas a linguagem (compreensão, expressão verbal e fluência) pode ser progressivamente afetada.

4. DEPRESSÃO E DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

Entender a relação entre a depressão e a Demência de Alzheimer é ainda mais complicado pela possibilidade de que a depressão possa ser um sintoma prodromático da DA, de modo que, seu aparecimento antes do reconhecimento de outros sintomas definidores de doença da DA, constitui um precursor do que um fator de risco para a doença.

. Há provas clínicas e patológicas consideráveis que apontam que os processos neuropatológicos da DA iniciam muito tempo antes do declínio funcional, sendo a identificação dos estados prévios da DA cruciais nas intervenções futuras da doença.

A demência de Alzheimer (DA) é uma síndrome caracterizada por um conjunto de sintomas e sinais manifestados pelo paciente, cuja as principais características são o prejuízo da memória, problemas de comportamento e perda das habilidades.

Nessa fase da DA surgem as primeiras dificuldades em evocar memórias, pois ataca primeiramente o hipocampo área responsável pela memória de curto e médio prazo, questões relacionadas a personalidade e comportamento também surgem nessa fase inicial, assim como alteração no ciclo do sono e uma certa dificuldade de encontrar palavras (ARGIMON, 2008, p. 70,79).

De acordo com Ballone (2005), o sintoma mais comum é o déficit de memória, o qual costuma ser relatado pelo paciente em sua primeira consulta, além da deficiência com o vocabulário, alterações de humor e de comportamento, inabilidade de executar tarefas domésticas, incapacidade de julgamento, desorientação no tempo e espaço e alterações de personalidade.

A relação entre a depressão e a demência de DA pode se manifestar das seguintes maneiras: depressão na demência, onde o quadro depressivo integra o processo demencial; demência com depressão, consistindo na coexistência de ambos os quadros, sendo que a demência precede a depressão; depressão com comprometimento cognitivo, neste caso, a depressão evolui com alterações cognitivas e demência na depressão (FLORINDO *et al*, 2002).

A depressão pode evoluir para sintomas clínicos da demência e causar danos ao Hipocampo pela cascata glicocorticoide¹. Em idosos a DA e a depressão provocam atrofia cerebral em redes neurais sobrepostas. Em ambas as situações há uma diminuição no volume do hipocampo bilateral, a DA está associada com atrofia do hipocampo anterior esquerdo e bilateral e no córtex cingulado posterior bilateral. Concomitantemente, a depressão está associada com uma significativa atrofia no pre-cúneo, no giro frontal superior e no ventromedial (LUCIA *et al.*, 2017, p.334).

De acordo com Strauss e Ogrocki (1996), sintomas depressivos são observados em até 40-50% dos pacientes, enquanto transtornos depressivos acometem algo em torno de 10-20% dos casos. Tanto a depressão quanto a demência são prevalentes entre idosos, podendo aparecer em conjunto ou após um pequeno espaço de tempo.

A relação entre ambas sugere duas hipóteses de segmentos opostos: a demência acelerar o risco ou provocar o surgimento da depressão, seja ela por alteração orgânica ou pela própria reação do doente à doença e as suas consequências; a outra hipótese seria a depressão aumentar a possibilidade de demência, ou até mesmo ser uma fase prodrômica desta, manifestando-se como indicação da deterioração cognitiva.

Os sintomas neuropsiquiátricos (SNP), em particular, a Depressão, a ansiedade, a agitação, a irritabilidade e apatia são mais prevalentes e graves na DA do que em indivíduos com um nível cognitivo normal.

A depressão está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de demência (JORM, 2001; OWNBY *et al.* 2006; BYERS & YAFFE, 2011) por razões que não são claras. A explicação mais parcimoniosa é que eles compartilham mecanismos patológicos comuns, sendo a depressão uma manifestação prodrômica das mesmas patologias que eventualmente causam demência (BROMELHOFF *et al.*, 2009; PANZA *et al.*, 2010; LI *et al.*, 2011; LENOIR e Cols., 2011; BARNES *et al.*, 2012; HESER *et al.*, 2013). A pesquisa clínico-patológica geralmente não sugere uma associação entre sintomas depressivos e patologias relacionadas à demência (WILSON *et al.*, 2003; ROYALL e PALMER, 2013; WILSON *et al.*, 2014). No entanto, há evidências

¹ Cascata glicocorticoide é uma classe de hormônios esteróides caracterizada pela habilidade de se ligar com o receptor de cortisol e desencadear efeitos similares.

de que a depressão maior está associada a placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares (RAPP *et al.*, 2006), sugerindo que a depressão pode precisar atingir algum limiar de gravidade antes que sua associação com patologia relacionada à demência seja detectável.

De acordo com os autores Jost e Grossberg, 1996; Lyketsos *et al.*, 2002; Steinberg *et al.*, 2008, a depressão pode estar presente antes mesmo do declínio cognitivo se tornar evidente e nos pródromos de demência como comprometimento cognitivo leve (CCL) e comprometimento cognitivo da nodemia (CCN), nesse sentido Lyketsos *et al.* (2002), afirma que a relação de apatia e sintomas depressivos com comprometimento cognitivo leve aumentam a probabilidade de progressão para demência do tipo Alzheimer.

Nesse sentido, crescente estudo sugere que os sintomas depressivos estão frequentemente presentes nas fases de pré-emergência da DA, e pode em alguns casos servir como fator de risco e / ou - drome que prevê o surgimento do sintoma.

Outros estudos, entretanto apontam a depressão não como um fator de risco, mas como um sintoma precoce do processo neurodegenerativo da DA, defendendo uma sobreposição entre os eventos neuropatológicos que causam déficits cognitivos e aqueles *que causam sintomas indecisos depressivos* (KALES *et al.*, 2015; PANZA *et al.*, 2010; RICHARD *et al.*, 2013).

Dados consideráveis de imagem estrutural e funcional confirmam essa possibilidade, apontam que as lesões neuropatológicas nos cérebros com a DA se correlacionam com o desenvolvimento do comportamento depressivo e podem estar por trás delas. Essas patologias incluem volumes cinzentos reduzidos nos lobos frontal e temporal (SON *et al.*, 2013), regiões subcorticais lesionadas (PALMQVIST *et al.*, 2011) e redução do metabolismo da glicose / perfusão cerebral no córtex pré-frontal (HOLTHOFF *et al.*, 2005; KANG *et al.*, 2012; KATAOKA *et al.*, 2010; LEVY-COOPERMAN *et al.*, 2008; OSHIMA *et al.*, 2014; TERADA *et al.*, 2014).

Nesse aspecto, alguns pesquisadores argumentam que essas hipóteses possam ser verdade e que múltiplas vias conectam depressão e DA (BUTTERS *et al.*, 2008; GREEN *et al.*, 2003). Dada a longa escala de tempo da associação entre depressão e demência.

Acredita-se que a neuroinflamação e ativação microglial, sejam

denominadores comuns a um número de patologias relacionadas ao cérebro e que sejam fatores causais na DA e TDM.

Muitas pessoas com a doença de Alzheimer apresentam depressão, irritabilidade, apatia e perda de apetite, mas até então não se tinha reconhecido o quão cedo estes sintomas apareciam. Identificar as origens desses sintomas pode ser importante para compreender plenamente os efeitos da doença de Alzheimer no cérebro e encontrar formas de combatê-lo.

Conforme a Fundação Universitária Iberoamericana² (FUNIBER, 2017) em um recente estudo científico³ coordenado por Marcello D'Amélio da Universidade Campus Biomédico de Roma, desenvolvido em parceria com a Fundação IRCCS (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) Santa Luzia e do CNR de Roma (Consiglio Nazionale delle Ricerche), foi constatado que a depressão desencadeia o Alzheimer, sendo que a sua origem se relaciona à morte de neurônios em uma área vinculada às mudanças de humor, e não à degeneração de células presentes no hipocampo, área cerebral em que ocorrem os mecanismos da memória.

O presente estudo apontou a área tegmental ventral (ATV) como responsável pelo circuito de recompensa. É nessa área que se produz a dopamina, o neurotransmissor associado ao prazer, às mudanças de humor e à coordenação dos movimentos musculares. Este neurotransmissor controla as emoções, o prazer e a motivação para enfrentar o cotidiano. Tanto a ausência como o excesso de dopamina pode causar a depressão entre outras patologias. A explicação para o fato da doença de Alzheimer, na maioria das vezes, ser acompanhada pelo desânimo e pela depressão se deve a morte dos neurônios responsáveis pela produção de dopamina que contribuiria para que esta substância não chegue até o hipocampo, produzindo falhas que causam a perda de memória.

Dessa forma constatou-se que as mudanças de humor correlacionadas a DA não são decorrentes do surgimento da doença, mas sim sinalizadoras de um possível início da DA.

² “A depressão poderia ser a antessala para o Alzheimer, segundo um novo estudo”. Disponível em: <https://blogs.funiber.org/pt/gerontologia/2017/05/13/funiber-depressao-alzheimer>

³ Dopamine neuronal loss contributes to memory and reward dysfunction in a model of Alzheimer's disease. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ncomms14727>

Convém ainda mencionar o termo “pseudodemência depressiva”, na qual o comprometimento cognitivo é resultado do processo depressivo geralmente depressivo, nesses casos, o quadro inicial é menos insidioso do que nas demências primárias e o paciente apresenta além da disfunção cognitiva outros sintomas pertinentes à síndrome depressiva. Embora as manifestações demenciais possam regredir com o tratamento antidepressivo, os quadros de pseudodemência depressiva têm sido considerados por alguns autores como manifestações prodrômicas da síndrome demencial, com probabilidade de evoluir para DA.

Para Alvarenga e Nicolato (2013, p.118)

[...] depressão maior é uma possibilidade para demência vascular (LENOIR *et al.*, 2011) e doença de Alzheimer (DA) (SACZYNSKI *et al.*, 2010), o que torna fundamental que se aumente a atenção para que quadros depressivos tardios sejam manifestações prodrômicas de demência ou que aspectos neuroquímicos sejam o elo entre depressão tardia e demência, reforçando a necessidade de verificar a possibilidade de progressão da depressão para demência por meio de avaliação neuropsicológicas frequentes e desconstrói, em partes, o antigo conceito de pseudodemência.

Assim sendo, idosos deprimidos que apresentam déficits cognitivos significativos como parte dos quadros depressivos têm grandes possibilidades de evoluir para demência, mesmo aqueles que obtêm remissão dos sintomas demenciais após o tratamento bem sucedido da depressão.

Nesse sentido Lenoir *et al.* (2011, p.118), enfatiza que a depressão maior é um fator de risco para demência vascular e doença de Alzheimer (DA). Ainda complementando, crescente estudo sugere que a depressão maior especifica da DA a taxa de prevalência encontrada foi de 47% de acordo com o CID-10 e 34,8% de acordo com DSM-V. Os sintomas depressivos estão presentes nos estágios iniciais da DA e podem, em alguns casos, servir como um fator de risco ou sinal que precede o surgimento de sintomas cognitivos.

De acordo com Benoit *et.al.* (2012, p. 325-334) mencionam que diferentes estudos de corte tem sido importante para comprovar que a depressão é um dos sintomas comportamentais mais frequente na DA.

Nesse sentido Jr., *et al.* (2011, p.257-262) colocam uma ênfase maior na evidência de imagem e outros biomarcadores da neuropatologia da DA

para identificar tanto os estágios de pré-demência sintomáticos como assintomáticos da doença.

5. Conclusão

Através do levantamento bibliográfico realizado compreendeu-se que sintomas de depressão estão presentes nos estágios iniciais da Demência do tipo Alzheimer e podem, em alguns casos, ser um sinalizador que precede o surgimento de sintomas cognitivos. É pertinente salientar que sintomas psiquiátricos são bastante prevalentes na população idosa, fazendo-se necessário um bom diagnóstico com intuito de oferecer um cuidado qualificado como meio de prevenção.

Nesse sentido dada a crescente ênfase nas intervenções nos estágios iniciais da progressão da DA são imprescindíveis estudos longitudinais adicionais de efeito à longo prazo no tratamento da depressão geriátrica para fornecerem mais informações sobre se sintomas de humor representam um fator de risco modificável para a AD. Entender a relação entre depressão e DA é ainda mais complexo pela possibilidade de que a depressão possa ser um sintoma prodromico da DA, de modo que seu aparecimento antes do constitui um precursor do que um fator de risco para a doença. Sintomas depressivos são frequentemente associados a DA em vários estágios de progressão da doença e sua presença pode ter implicações clínicas significativas para morbidade. Os sintomas de depressão estão associados ao desenvolvimento da doença de Alzheimer, principalmente, se ocorrer antes da patologia, podendo representar sintomas precoces de demência. Conforme assevera Lyketsos e org. (2002), os sintomas neuropsiquiátricos e, em particular, os sintomas depressivos, também são bastante prevalentes na DA.

Além disso, se o individuo tiver um histórico de depressão, terá maior probabilidade de futuramente desenvolver a DA, e se possuir sintoma depressivo concomitantemente declínio cognitivo, há uma possibilidade ainda maior da conversão para DA. Depressão é realmente um prognóstico para demência, pois ter um nível mais elevado de sintomas de depressão está associado a um declínio mais rápido na capacidade de pensamento e de

memória. Desse modo, é de suma importância direcionar, prevenir ou tratar a depressão e as suas causas, pois poderá ajudar potencialmente as pessoas a manterem as suas capacidades cognitivas e de memória no processo de envelhecimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVARENGA, J.; NICOLAT, R. **Saúde mental e envelhecimento**. In: MALLOY-DINIZ, LEANDRO F; FUENTES, DANIEL; COSENZA, RAMON, F (Orgs). **Neuropsicologia do envelhecimento: uma abordagem multidimensional**. Porto Alegre: Artmed, 2013. p. 118.

AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION–APA. (1995). **Presidential task force on the assessment of age-consistent memory decline and dementia: Guidelines for the evaluation of dementia and age-related cognitive decline**. Disponível em: <[http://www.scrip.org/\(S\(351jmbntvnsjt1aadkposzje\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=138910](http://www.scrip.org/(S(351jmbntvnsjt1aadkposzje))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=138910)>

ARGIMON, L.I.I. **Contribuições na Avaliação neuropsicológica na investigação da Doença de Alzheimer**. Disponível em: Revista De Saúde. Passo Fundo, v. 5, n. 1, p. 70-79, 2008..

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER (ABRAZ). **Manual de Controle Social** 2015. Disponível em: http://www.editorarealize.com.br/revistas/cneh/trabalhos/TRABALHO_EV05_4_MD4_SA10_ID2087_10102016172137.pdf

BRIGUITTA, B. **Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment**. *Dialogues in clinical Neuroscience* 2002. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181668>>

BALLONE, GJ.; MOURA, EC - **Demências** - in. PsiquWeb, Internet, disponível em: < www.psiqweb.med.br>, revisto em 2008. Acesso em 28.07.2018.

BARNES LL, Wilson, RS. *et al*. **Effects of early-life adversity on cognitive decline in older African Americans and whites**. *Neurology*., 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3578376/>>

BATEMAN, RJ. *et al*. **Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease**. *NEnglJMed*. 2012. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1202753>>

BENILOVA, I.; KARRAN, E.; DE STROPPER, B.; **The toxic Abeta oligomer and Alzheimer's disease: an emperor in need of clothes**. *Nat Neurosci*., 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22286176>>

BENOIT, M. *et al* . **Apathy and depression in mild Alzheimer's disease: a cross-sectional study using diagnostic criteria**. *J. Alzheimers*. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22543849>>

BYERS, AL; YAFFE, K. *et al.* **Depression and risk of developing dementia.** *Nature ReviewNeurology*, 2011. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrneurol.2011.60>>

BROMMELHOFF, JÁ.; GATZ, M.; JOHANSSON, B. MC.; ARDLER, JJ.; FRATIGLIONI, L.; PEDERSEN, NL., 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19485655>>

BUTTERS, M. A. *et al.* **Pathways linking late-life depression to persistente cognitive impairment and dementia.** *Dialogues Clin. Neurosci*, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18979948>>

CAIXETA, L., TEIXEIRA L.A. **Neuropsicologia Geriatrica: Neuropsiquiatria Cognitiva em Idoso.** Porto Alegre: Artmed, 2012.

ENKA, M.T.; GOLENBOCK, D.T.; LATZ, E. **Imunidade inata na doença de Alzheimer doença.** *Nat. Immunol*, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ni.3102>>.

FERREIRA, S.T.; Klein, W.L. **The Ab oligomer hypothesis for synapse failure and memory loss in Alzheimer's disease.** *Neurobiol. Learn Mem*, 2011. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2011.08.003>.>

FLORINDO, S. *et al.* **Depressão no Idoso: Diagnóstico, Tratamento e Benefícios da Atividade Física.** Vol. 8, pp. 91-98, Rio Claro: Mortriz 2002.

GARDNER, H. *et al.* **Ultrasound markers of carotid atherosclerosis and cognition: the Northern Manhattan Study.** *Stroke*. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28630235>>

GREEN, R.C. *et al.* **Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study.** *Arch. Neurol*, 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/archneur.60.5.753>>.

HESER, K. *et al.* **Age of major depression onset, depressive symptoms, and risk for subsequeute dementia: results of the German Study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe)** *Psychological Medicine*, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1017/S0033291712002449>>.

HOLTHOFF, V.A. *et al.* **Regional cerebral metabolism in early Alzheimer's disease with clinically significant apathy or depression.** *Biol. Psychiatry*, 2005. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705358>>

ICHARD, E. *et al.* **Late depression, mild cognitive impairment and dementia.** *Jama neuro*, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.603>>

JACK, CR. Jr.; WISTE, HJ.; VEMURI, P.; *et al.* **Brain beta-amyloid measure and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-toprogression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease.** *Brain*, 2010. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20935035>>.

_____, CR. Jr.; ALBERT, MS.; KNOPMAN, DS. *et al.* **Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement*, 2011, p. 257, 262. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514247>>

JORM, AF. **History of depression as a risk factor for dementia: an updated review.** *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11990888>>

JOST, B. C.; GROSSBERG, G. T. **The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study.** *Journal of the American Geriatrics Society*, 1996. Disponível em:

< <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1996.tb02942.x>>

KALES, H.C. *et al.* **Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia**, 2015. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20935035>>.

KANG, JY. *et al.* 2012. **Abnormalities of regional cerebral blood flow associated with apathy and depression in Alzheimer's disease.** *Alzheimer Dis Assoc. Disord*, 2012. Disponível em:

< <http://dx.doi.org/10.1097/WAD.0b013e318231e5fc>>.

KATO-KATAOKA, A. *et al.* **Soybean-Derived Phosphatidylserine Improves Memory Function of the Elderly Japanese Subjects with Memory Complaints.** *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 2010. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2966935/>>

LENOIR, H. *et al.* **Tzourio C. Depression history, depressive symptoms, and incident dementia: the 3C Study.** *Journal of Alzheimer's Disease*, 2011. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26237627> >.

LEVY, Cooperman.; N. *et al.* **Frontal lobe hypoperfusion and depressive symptoms in Alzheimer diseases**, 2008. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2441884/>>.

LI, G. *et al.* **Temporal relationship between depression and dementia: Findings from a large communitybased 15-year follow-up study.** *Archives of General Psychiatry*, 2011, 68, 970-77. Disponível em: <

<http://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.86>>

LYKETSOS, C. G.; LOPEZ, O.; JONES, B. **Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study**, 2002. Journal of the American Medical Association, Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12243634>>.

_____, C. G. *et al.* **Neuropsychiatry symptoms in Alzheimer's disease. Dementia of Alzheimer's disease. Alzheimer's and dementia the journal of the Alzheimer's Association**. 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.2410>>.

LUCIA, M.C.S.; MIOTO E. C.; SCAF, M. **Neuropsicologia Clínica**, 2ª ed. Rio de Janeiro: Roca, p. 334, 2017.

MESULAM, M.M.; **Principles of Behavioral and Cognitive Neurology**, 2ª ed. Oxford University, 2000.

MATTOS, P.; PAIXÃO, J.; C.M. **Avaliação Cognitiva de Idosos: envelhecimento e comprometimento cognitivo**. In: Malloy-Diniz, D. Fuentes, P. Mattos, N. Abreu. (Orgs.), *Avaliação neuropsicológica*. Porto Alegre Artmed, 2010.

MUCKE, L. *et al.* **High-level neuronal expression of abeta 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: Synaptotoxicity without plaque formation**. *Journal of Neuroscience*, 2000, 20, 4050–4058. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21914486>>.

NYDER, HR. **Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review**, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642228>>.

OSHIMA, E. *et al.* **Hipoperfusão do lobo frontal esquerdo e sintomas depressivos em Pacientes com doença de Alzheimer que tomam inibidores da colinesterase**. *Psiquiatria Res. Neuroimagem*, 2014, 224, 319-323. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns>>.

OWNBY, RL.; CROCCO, E.; ACEVEDO, JOHN V.; LOEWENSTEIN, D. **Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis**. *Archives of General Psychiatry*, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16651510>>.

PALMQVIST, S. *et al.* **Association between subcortical lesions and behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease**, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22343788>>.

PANZA, F. *et al.* **Late depression, mild cognitive impairment and**

dementia: possible continuum? I am. J. Geriatr. Psychiatry, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2014.10.008>>.

RAPP, MA. *et al.* **Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression.** *Archives of General Psychiatry*, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18239198>>.

ROYALL, DR.; PALMER, R. **Alzheimer's disease pathology does not mediate the association between depressive symptoms and subsequent cognitive decline.** *Alzheimer's&Dementia*, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154050>>

SANTOS, Le.; BECKMAN, D.; FERREIRA, ST. **Microglial dysfunction connects depression and Alzheimer's disease**, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26612494>>.

SACZYNSKI, JS.; BEISER, A.; AUERBACH, S.; WOLF, PA.; AU. R. **Depressive symptoms and risk od dementia: the Framingham heart Study**, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20603483>>

SON, J.H.; HAN, D.H.; MIN, K.J.; KEE, B.S. **Correlation between gray matter volume in the temporal lobe and depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease.** *Neurosci. Lett.* 2013, 548, 15–20. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2013.05.021>>

SPERLING, RA. *et al.* **Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.** 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514248>>.

STELLA, F.; GOBBI, S.; CORAZZA, DI.; COSTA, JLR. **Depressão no idoso: diagnóstico, tratamento e benefícios da atividade física.** Motriz. 2002.

STEINBERG, M. *et al.* **Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study.** 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17607801>>.

STRAUS, ME.; OGROKI, PK. **Conformation of na association between Family history of affective disorder and the depressive syndrome in alzheimer's disease.** *Am J Psychiatry*, 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8831446>>

TERADA, S. *et al.* **Depressive symptoms and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease.** *Psychiatry. Res*, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24296273>>

THOMPSON, C. – Affective disorders.. **The Instruments of Psychiatric Research**. London, John Wiley & Sons Ltd., 2010.

VISSER, P.J. *et al.* **Distinction between preclinical Alzheimer's disease and depression**, 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811539>.

WILSON, RS. *et al.* **Depressive symptoms, clinical AD, and cortical plaques and tangles in older persons**. *Neurology*, 2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581672>

_____, RS.*et al* **Clinical-pathologic study of depressive symptoms and cognitive decline in old age**. *Neurology*, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25080520>.

_____, RS. *et al.* Depression as a risk factor for dementia: Link is independent of dementia-related brain changes. *Science daily*, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedaily.com/releases/2014/07/140730161525.htm>

WOLTERS, FJ. *et al.* **Cerebral perfusion and the risk of Dementia: a PopulationBased Study**. *Circulation*, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

WRIGHT, S.L., & PERSAD, C. **Distinguishing between depression and dementia in older neuropathological correlates**. *Journal Geriatric Psychiatry and Neurology*, 2007, 20 (4), 189-98.