

## Relação entre a doença de Alzheimer e a depressão: uma revisão bibliográfica

*Relation between Alzheimer's disease and depression: a literature review*

<sup>1</sup> Igor Dutra Braz [igor.braz@foa.org.br](mailto:igor.braz@foa.org.br)

<sup>1</sup> Maria Fernanda de Araújo Soares

<sup>1</sup> Mariana Bruno Rodrigues

<sup>1</sup> Renata Martins de Souza

<sup>1</sup> Centro Universitário de Volta Redonda- UniFOA

### Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é a patologia neurodegenerativa mais frequente associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em uma deficiência progressiva e uma eventual incapacitação. O transtorno depressivo pode estar presente em 50% dos pacientes com Alzheimer e essa relação tem sido um dos temas mais controversos na literatura científica há alguns anos. Diante disso, o objetivo da presente revisão bibliográfica é apresentar e discutir as evidências científicas disponíveis que relacionam a Doença de Alzheimer e o Transtorno Depressivo. Foi realizada uma pesquisa na literatura científica nas bases de dados on-line Lilacs, Medline, PubMed e Scielo. A pesquisa foi realizada, utilizando-se a seguinte busca: "alzheimer's disease AND depression AND risk factors AND symptoms NOT review NOT caregivers". Foram selecionados 14 artigos para esta pesquisa. Os estudos avaliados sugerem uma importante associação entre a depressão e a Doença de Alzheimer. Embora essa relação ainda não esteja completamente elucidada, constatou-se que a depressão vista como um fator de risco para o desenvolvimento de DA é a teoria mais aceita atualmente. Diante disso, ressaltamos a importância de se avaliar e de se valorizar os sintomas depressivos em um indivíduo desde os seus sinais mais precoces atuando de forma preventiva. Além disso, é recomendável que mais estudos com alto nível de evidência sejam realizados para que essa questão seja mais bem elucidada.

### Palavras-chave

Doença de Alzheimer. Depressão. Fatores de risco.

### Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disorder associated with age, whose cognitive and neuropsychiatric manifestations result in progressive disability and eventual inability. Depressive disorder may be present in 50% of Alzheimer's patients and this relationship has been one of the most controversial topics in the scientific literature for some years. Therefore, the aim of this review is to present and discuss the available scientific evidence relating AD and depression. A search of the scientific literature was performed in the online databases Lilacs, Medline, PubMed and Scielo. The research was conducted using the following search terms: "alzheimer's disease AND depression AND risk factors AND symptoms NOT review NOT caregivers". Fourteen articles were selected for this research. The evaluated studies suggest an important association between depression and Alzheimer's disease. Although it is not yet fully elucidated, it has been found that depression as a risk factor for the development of AD is the most widely accepted theory today. Given this, we emphasize the importance of assessing and valuing depressive symptoms in an individual, from its earliest signs, acting in a preventive manner. In addition, it is recommended that further studies with a high level of evidence may be conducted to further clarify this issue.

### Keywords

Alzheimer's disease. Depression. Risk factors.

### Como você deve citar?

BRAZ, Igor Dutra et al. Relação entre a doença de Alzheimer e a depressão: uma revisão bibliográfica. *Cadernos UniFOA*, Volta Redonda, n. 44, p. 171-180, dezembro 2020.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a patologia neurodegenerativa mais frequente associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em uma deficiência progressiva e uma eventual incapacitação (ZHAO; TANG, 2002; JANUS; WESTAWAY, 2001). Em geral, o primeiro aspecto clínico é a deficiência da memória recente, enquanto as lembranças remotas são preservadas até um certo estágio da doença (LINDEBOOM; WEINSTEIN, 2004). Esses sintomas são frequentemente acompanhados por distúrbios comportamentais, como agressividade, alucinações, hiperatividade, irritabilidade e depressão. Os transtornos do humor afetam uma porcentagem considerável de indivíduos que desenvolvem doença de Alzheimer, em algum ponto da evolução da síndrome demencial (Raskind MA, 2002). Em pessoas com DA, a prevalência antes dos 65 anos é inferior a 1%, mas aumenta para 5 a 10% acima dos 65 anos, chegando a 30-40% após os 85 anos. Apesar da idade ser considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento, existem outros potenciais fatores predisponentes, como trauma cranioencefálico, idade paterna, doença cardiovascular e cerebrovascular, escolaridade, uso de anti-inflamatórios e depressão.

O transtorno depressivo, considerado uma alteração de humor, pode estar presente em 50% dos pacientes com Alzheimer (LYKETSOS; OLIN, 2002), e essa relação tem sido um dos temas mais controversos na literatura científica há alguns anos. Uma das questões sobre as quais o interesse da pesquisa científica gira é a de compreender se os fenômenos depressivos são um fator de risco para o desenvolvimento de DA ou se são apenas uma manifestação comportamental dessa condição, ou seja, um sintoma inerente à doença. A compreensão da relação entre as manifestações depressivas e a DA é ainda mais complicada pela possibilidade de que a depressão possa ser um sintoma prodrômico ao mesmo tempo, antes da manifestação clínica da demência. O reconhecimento precoce dos sintomas depressivos pode, portanto, constituir um sinal de alerta e não um fator de risco da DA (QUATTROPANI, 2018).

Diante disso, definir qual a relação entre depressão e Alzheimer se torna um importante fator para prognóstico do paciente, objetivando melhor controle dos sintomas e uma melhor qualidade de vida das pessoas acometidas por essa doença. Nessa perspectiva, o objetivo da presente revisão bibliográfica é apresentar e discutir as evidências científicas disponíveis que relacionam a Doença de Alzheimer e o Transtorno Depressivo.

## 2 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa na literatura científica entre os meses de junho e outubro de 2018, nas bases de dados *on-line* Lilacs, PubMed e Scielo. A pesquisa foi realizada utilizando-se as seguintes palavras-chave: "alzheimer's disease", "depression", "risk factors", "symptoms", "review", "caregivers". Foram utilizados os operadores "AND" e "NOT", trazendo o seguinte texto: "alzheimer's disease AND depression AND risk factors AND symptoms NOT review NOT caregivers".

Os critérios de inclusão que orientaram a seleção foram: a) tipos de estudos: observacionais, longitudinais, prospectivos, retrospectivos e comparativos; b) publicações nos últimos 10 anos (2009-2019); c) publicações em português, inglês, espanhol e italiano; d) textos completos e resumos. Foram excluídos estudos que relacionaram a depressão com outras doenças neurodegenerativas além da DA.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foram encontrados 428 resultados. Realizou-se, então, uma leitura dos resumos dos trabalhos e, por não se encaixarem nos objetivos desta pesquisa, foram excluídos 342 artigos. Na sequência, uma leitura dos artigos por completo foi realizada e, após essa leitura, 72 artigos foram excluídos por não se encaixarem nos critérios de inclusão e exclusão, previamente estabelecidos. Logo, foram selecionados 14 artigos que eram relevantes para os objetivos deste estudo.

No quadro 1, apresenta-se uma sumarização dos resultados encontrados

Quadro 1 Sumarização dos resultados encontrados.

<b>FATOR DE RISCO</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Steenland et al. (2012)</li> <li>2. Burke et al. (2018)</li> <li>3. Defrancesco et al. (2017)</li> <li>4. Burke et al. (2014)</li> <li>5. Bae JB et al. (2014)</li> <li>6. Wu et al. (2013)</li> </ol>
<b>SINTOMAS</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mossaheb et al. (2012)</li> <li>2. Usman et al. (2010)</li> <li>3. Seung et al. (2017)</li> <li>4. Arbus et al. (2011)</li> </ol>
<b>PRÓDROMOS</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lu et al. (2009)</li> <li>2. Wu et al. (2009)</li> </ol>
<b>NÃO IDENTIFICADAS FORTES ASSOCIAÇÕES</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tapiainen et al. (2017)</li> <li>2. Wilson et al. (2010)</li> </ol>

Fonte: os autores

De acordo com os resultados obtidos nesta pesquisa, constatou-se que a depressão, vista como um fator de risco para o desenvolvimento de DA, é a teoria mais aceita atualmente, corroborada pelo fato de um maior número de artigo científicos publicados apontarem tal hipótese como verdadeira.

Entre os 6 estudos que determinaram a depressão como um fator de risco para o desenvolvimento do Alzheimer, três realizaram suas pesquisas com dados contidos na base denominada National Alzheimer's Coordinating Center (NACC). A NACC desenvolveu e mantém um grande banco de dados padronizados de pesquisas clínicas e neuropatológicas e fornece um recurso valioso para a pesquisa exploratória e explicativa da doença de Alzheimer. Seus dados estão disponíveis gratuitamente para todos os pesquisadores (WASHINGTON, 2010).

Dentre esses três estudos que utilizaram como base a NACC, o mais recente e o que possui maior amostra é o de Burke *et al.* (2018), com uma amostra de 12.053 pacientes. Nesse estudo, pode-se concluir que houve uma associação importante ( $p < 0,001$ ) entre indivíduos que relataram depressão nos últimos dois anos e a ocorrência de diagnóstico de DA, (HR = 2,32 [IC95%, 1,87 -2,88]), em comparação com aqueles que não foram diagnosticados com depressão. Além de avaliar a depressão como

fator de risco, tal estudo avaliou concomitantemente a influência de distúrbios do sono e ansiedade, encontrando também que tais doenças são fatores de risco para DA.

O segundo maior estudo que utilizou os dados do NACC foi o de Burke *et al.* (2016), com uma amostra de 11.453 participantes cognitivamente assintomáticos. Houve associação significativa ( $p < 0,001$ ) entre indivíduos que relataram depressão nos últimos dois anos e a ocorrência de diagnóstico de DA. Tal resultado mostra-se semelhante ao estudo do mesmo autor, porém mais recente, já citado acima (BURKE *et al.*, 2016). Além de avaliar a relação da depressão com DA, o estudo também buscou relacionar distúrbios do sono e o genótipo da apolipoproteína E (APOE) com o quadro. Os resultados foram: o risco de desenvolver a doença de Alzheimer foi oito vezes maior para aqueles com depressão recente e o homocigoto  $\epsilon_4$  (HR = 8,15 [3,70-17,95]). E, entre os  $\epsilon_4$  portadores com depressão verificada pelo médico, o risco foi dez vezes maior do que o grupo de referência (HR = 10,11 [4,43-23,09]).

Pelo fato de os dois estudos acima apresentarem metodologias parecidas, as limitações foram semelhantes, podendo ser citadas a falta de randomização da amostra, logo, a impossibilidade de generalização dos estudos e a não padronização dos conceitos de depressão. Além disso, as amostras de pacientes analisados incluíam participantes considerados cognitivamente assintomáticos. No entanto, é aceita a teoria de que o processo fisiopatológico que leva a sinais observáveis de demência da DA pode começar até 25 anos antes dos sinais clínicos observáveis (BATEMAN *et al.*, 2012), ou seja, apesar de assintomáticos, poderiam ser pacientes que já estavam iniciando um quadro de DA e iriam, invariavelmente, evoluir para essa doença.

O terceiro estudo que utilizou a NACC como fonte foi o de Steenland *et al.* (2012), obtendo uma amostra de 8.855 avaliados. Eles analisaram separadamente o papel da depressão na progressão da cognição normal para o CCL ou do CCL para a DA. Seus resultados foram: 15% dos indivíduos com cognição normal evoluíram para CCL e 38% dos indivíduos com CCL evoluíram para DA. O artigo é consistente, mas apresentou alguns vieses, como tempo de acompanhamento relativamente curto e a perda de 37% de indivíduos durante o estudo. Apesar disso, tal estudo concluiu que a depressão foi um fator de risco mais forte do que praticamente todos os fatores de risco de DA que surgiram em grandes estudos epidemiológicos como coortes bem caracterizadas.

Defrancesco *et al.* (2017) analisou dados de acompanhamento clínico e neuropsicológico de 260 pacientes com CCL atendidos na Clínica de Memória Psiquiátrica da Universidade Médica de Innsbruck e sua evolução para DA. A depressão foi avaliada usando-se a Escala de Depressão Geriátrica (GDS). Foi encontrada uma relação entre a gravidade da depressão e o risco de desenvolvimento de DA a partir de uma pontuação GDS de 15, que corresponde à depressão moderada. Também foi ressaltado que sintomas depressivos leves são frequentes em pacientes com CCL, mas não necessariamente aumentam o risco de conversão para DA. Um dos achados mais importantes desse estudo foi que um nível basal mais alto de depressão foi associado a um maior risco de conversão para DA, levando ao aumento dos níveis de depressão. Foi recomendado, nesse estudo, considerar o tratamento antidepressivo em pacientes como possível estratégia para atrasar a conversão em DA. A afirmação é importante para que se diminuam os níveis de DA na sociedade e sua mortalidade, controlando tal fator de risco. Sua principal limitação foi a ausência de um grupo controle sem CCL e sem depressão.

Bae *et al.* (2014) realizou seu estudo na Coreia do Sul, país com altas taxas de envelhecimento. A população base foi derivada da Pesquisa Nacional de Epidemiologia da Demência (NaSDEK), de 2008. Dos 359 sujeitos que foram convidados para a avaliação de acompanhamento, 181 foram acompanhados e 34 morreram. Pacientes diagnosticados com CCL apresentaram um risco seis vezes maior de desenvolver DA, aproximadamente. E a depressão também foi identificada como um forte fator de risco para DA em indivíduos com CCL. As principais limitações desse estudo foram o tamanho da

amostra, podendo não ser grande o suficiente e a definição de depressão por um autoquestionário, em vez de critérios formais de diagnóstico.

O estudo de Wu et al. (2013) foi diferente de todos os outros. Esse estudo avaliou 25 pacientes com depressão e 11 indivíduos de comparação que não atenderam aos critérios de diagnóstico de DA ou de comprometimento cognitivo leve amnésico. Ambos os grupos possuíam pacientes com 60 anos ou mais e uma ampla gama de fatores de risco cerebrovasculares. Foi avaliado, através do exame de imagem PET CT com 18 F-florbetapir, a presença de placa amiloide e formação de emaranhado neurofibrilar nos encéfalos dos pacientes em questão, já que estas são as principais alterações patológicas na DA. Descobriu-se que pacientes com CCL não deprimidos e não amnésicos com depressão maior ao longo da vida apresentaram valores significativamente maiores de 18F-florbetapir SUVR no córtex parietal e pré-cuneiforme, quando comparados aos indivíduos não deprimidos. Foi encontrado aumento de absorção do 18 F-florbetapir em regiões específicas do cérebro em pacientes com depressão, em relação aos indivíduos em comparação com ausência da doença. Conclui-se que esse estudo apoia uma associação entre a depressão e o risco de DA subsequente e demonstra a especificidade regional do acúmulo de amiloide em pacientes deprimidos. Suas principais limitações foram a amostra pequena e o viés de seleção.

Os mecanismos pelos quais a depressão pode causar DA são vários. Podemos citar a inflamação crônica que gera um aumento da neurodegeneração, redução da neuroproteção e do reparo neuronal e são características patológicas comuns da depressão maior e na DA (LEONARD, 2007). Outro artigo propõe que o fator neurotrófico derivado do cérebro possa ser um fator patogênico comum à DA e à depressão maior, explicando-se a associação entre os dois distúrbios (TSAI, 2003).

Avaliar se depressão é realmente um fator de risco para a DA é importante, visto que, segundo Barnes e Yaffe (2011), em sua metanálise, que assumiu a depressão como fator de risco para DA, o quadro psicológico contribuiu para a segunda maior proporção de casos de DA nos EUA e foi o quarto maior contribuidor globalmente. Diante disso, mais de 10% (quase 3,6 milhões) de casos de DA em todo o mundo e quase 15% (> 780.000) nos EUA podem ser atribuídos à depressão. Logo, esses casos poderiam ter sido evitados com o tratamento adequado dos pacientes que possuíam o quadro depressivo.

Além disso, os custos mundiais da demência foram estimados em US\$ 818 bilhões em 2015, um aumento de 35% desde 2010; e o limite de US\$ 1 trilhão seria ultrapassado até 2018 (WIMO et al., 2017). Já os custos para prevenção e tratamento da depressão, são significativamente menores, gerando um impacto, também, na economia dos países.

Outras metanálises, como Jorm (2000) e Ownby et al. (2006), corroboram a hipótese de que depressão seja um fator de risco para desenvolver DA. Uma metanálise realizada por Katon et al. (2010) avaliou se a depressão em pacientes com diabetes aumenta o risco de demência em comparação com aqueles com diabetes isoladamente, concluindo que a depressão maior em pacientes com diabetes foi associada a um aumento de 2,7 vezes no risco de demência, em relação aos pacientes com diabetes isoladamente.

Saczynski et al. (2010) utilizou o Framingham Heart Study, um estudo longitudinal de coorte de base populacional de 5.209 indivíduos (55% de mulheres), iniciado em 1948, para estabelecer a relação entre DA e depressão em uma coorte de acompanhamento de 17 anos. Nessa amostra de 949 participantes, a idade média foi de 79 anos (DP 5) e 63,6% eram mulheres. Os participantes deprimidos tiveram uma probabilidade de 1,5 vezes maior de desenvolver DA em comparação com aqueles que não estavam deprimidos (HR 1,76, IC 95% 1,03-3,01,  $p = 0,039$ ). Outro dado muito importante dessa pesquisa é que, quando incluídos o uso de medicamentos antidepressivos no tratamento da depressão, os participantes deprimidos tiveram um risco 50% maior de desenvolver DA em comparação aos que não estavam deprimidos, embora a associação não tenha atingido significância estatística (HR 1,57, IC 95% 0,94 -2,62,  $p = 0,082$ ).



Outra hipótese levantada por quatro artigos foi de que a depressão era um dos sintomas do quadro de DA. No estudo de Seung-Ho et al. (2017), foi encontrado uma incidência de sintomas depressivos em 13,29% dos pacientes com DA que não possuíam depressão no início do estudo, com base no julgamento clínico e, quando avaliados pelo Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), a incidência de episódios depressivos foi de 1,68%, semelhante aos resultados achados no estudo de Weiner et al. (1994), comprovando que os questionamentos a respeito da associação entre DA e depressão são antigos e estudados pela ciência há um tempo considerável. Nesse estudo, com base na análise para estimar fatores de risco individuais de desenvolvimento recente de depressão, verificou-se que, no sexo feminino, a administração de antidepressivos na linha de base afetam a depressão.

No estudo de Usman et al. (2010), foram encontrados resultados semelhantes, tendo o sexo feminino uma frequência significativamente maior que o sexo masculino, e, a julgar pela escala de classificação de Hamilton, 25% dos pacientes estavam livres de depressão, 19,7% apresentavam depressão leve, 27,6% apresentavam depressão moderada e 27,6% apresentavam depressão severa, sendo assim, foi encontrada uma incidência bem maior que nos estudos de Seung-Ho et al. (2017) e Weiner et al. (1994). Já no estudo de Mossaheb et al. (2012), foram incluídos 437 indivíduos não dementes e não deprimidos previamente, e foi feito um seguimento de 60 meses. Após esse período, constatou-se que 296 deles tinham demência possível ou provável de Alzheimer, e desses, 10,8% tinham sintomas de depressão, contra 2,2% no grupo sem demência, mostrando assim, uma significativa associação de sintomas depressivos com a demência de Alzheimer.

O último estudo foi o de Arbus et al. (2011), e nele, foram avaliados, a cada 6 meses, 312 pacientes com DA sem depressão e sem tratamento com antidepressivos por um período total de 4 anos. Para essa avaliação, foi utilizado o inventário neuropsiquiátrico (NPI). Com isso, foi encontrado uma incidência de sintomas depressivos de 17,45% pessoa/ano e também foram identificados que a duração da doença e o número de comorbidades serviram de fatores de proteção, enquanto agitação, agressão e distúrbios do sono foram fatores preditivos de sintomas depressivos.

Nos quatro estudos citados anteriormente, foi encontrada uma alta incidência de depressão, porém com intervalos de diferença significativos. Isso pode se dar ao fato de que cada estudo utilizou uma ferramenta diferente para diagnosticar os sintomas depressivos, sendo esse diagnóstico realizado por meio do julgamento clínico e do MINI, da escala de Hamilton, de um questionário do DSM-IV-TR e do inventário neuropsiquiátrico (NPI), respectivamente.

Outros dois estudos estabelecem que a depressão se apresenta como pródromo da Doença de Alzheimer. O estudo longitudinal de Lu et al. (2009) revela que os sintomas depressivos são preditivos de progressão do Comprometimento Cognitivo Leve amnésico (CCLa) para o diagnóstico clínico de DA. Após o controle de outros fatores de risco clínicos importantes para DA, como a idade, função cognitiva, status da APOE, associou-se cada ponto de aumento no Inventário de Depressão de Beck (BDI) a 3% de aumento do risco de desenvolver DA. No entanto, mesmo com informações coerentes, o estudo apresenta como vieses a exclusão de pacientes com sintomas depressivos clinicamente significativos e a amostra predominantemente caucasiana, que limita a generalização dos resultados para outros grupos étnicos. Além disso, declaram a propensão a vieses de seleção no nível geral de saúde e educação que podem não ser representativos da maioria das populações da comunidade.

Já os resultados do estudo de Wu et al. (2013), sugerem que a depressão de início tardio pode ser o pródromo ou o início precoce da manifestação clínica da DA, e que, dentro da amostra de pacientes com depressão, naqueles que possuem a APOE4, há o aumento do risco de declínio da memória episódica e da DA. Entretanto, afirmam que é necessário ampliar o tamanho da amostra e realizar outro estudo de acompanhamento para afirmar que os achados relatados para pacientes com depressão de

início tardio estão relacionados à progressão da DA e que podem ser utilizados como biomarcadores para um diagnóstico mais precoce da DA.

Apesar do posicionamento dos estudos acima, dois estudos não encontraram fortes associações entre DA e depressão. O primeiro deles foi de **Wilson et al. (2010)**, que relatou um aumento quase imperceptível dos sintomas depressivos durante 6 a 7 anos de observação antes do diagnóstico, afastando a ideia de que poderia ser um sintoma prodromico da DA, e nenhuma alteração durante 2 a 3 anos de observação após o diagnóstico. Além disso, o estudo mostra que a medida que a DA se desenvolve, a falta de memória e do controle executivo atrapalham a continuidade dos estados de humor e sua capacidade de regular o comportamento, sugerindo, então, que a DA poderia eventualmente diminuir o diagnóstico dos sintomas depressivos, que colabora com a ideia apresentada no estudo de **Holtzer et al. (2005)** Li, Meyer e Thornby (2001).

Um outro estudo de Tapiainen et al. (2017) identificou que a depressão estava associada a maior risco de DA, porém essa associação desapareceu, quando a janela de 10 anos foi aplicada. Esses resultados podem ser devidos ao diagnóstico incorreto de sintomas prodromicos da DA como distúrbios mentais e comportamentais ou por alguns dos casos que foram diagnosticados como DA, na verdade sejam formas de demências mistas (DA e doença de corpúsculo de Lewy), que apresentam sintomas como delírios e alucinações, que podem ter sido erroneamente diagnosticadas como alterações mentais.

De fato, a maioria das evidências científicas sugerem que a depressão seja um fator de risco para o desenvolvimento de Doença de Alzheimer. Entretanto, todos os estudos avaliados nesse trabalho que sugeriram essa hipótese, em suas conclusões, ressaltaram a necessidade da realização de novos estudos a respeito do tema. Isso se dá pelas dificuldades encontradas em realizar pesquisas buscando respostas para essa associação.

Entre os obstáculos, podemos citar a necessidade de estudos longos, visto que a DA é uma doença crônica que acomete, principalmente, idosos acima de 65 anos, e, por isso, as pesquisas nessa área se tornam de alto custo. Além disso, pacientes com uma clínica de depressão mais exuberante dificultam a avaliação da função cortical, impedindo a apuração concreta dos quadros progressivos de demência e, associado a isso, os pacientes em processo de demência dificultam a avaliação do quadro psicológico. Outro fator importante a se observar é que, em alguns estudos já citados, a amostra foi pouco expressiva, impedindo a generalização dos resultados para a população mundial.

#### **4 CONCLUSÃO**

Os estudos avaliados sugerem uma importante associação entre a depressão e a Doença de Alzheimer, embora essa relação ainda não esteja completamente elucidada. Dessa forma, partindo do pressuposto de que a teoria mais difundida é relacionada à depressão como um fator de risco para a DA, ressaltamos a importância de se avaliar e de se valorizar os sintomas depressivos em um indivíduo, desde os seus sinais mais precoces. Uma vez que o Brasil está entre os países com altas taxas de indivíduos depressivos, o ideal seria atuar de forma preventiva, em uma tentativa de impedir ou, ao menos, retardar o surgimento da DA.

Além disso, é recomendável que estudos dessa natureza sejam estimulados em nosso país e desenvolvidos com suporte das agências fomentadoras de pesquisa, visto que o manejo de pacientes com DA é complexo e que os custos para o tratamento e suporte são muito elevados, causando um impacto econômico expressivo.

## REFERÊNCIAS

SMALL E MAYEUX, SCOTT E RICHARD. **Doença de Alzheimer**. In: Merritt, tratado de neurologia / editoria de Lewis P. Rowland, Timothy A. Pedley; [revisão técnica José Luiz de Sá Cavalcanti, tradução Fernando Diniz Mundim]. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders - DSM-5**. 5th.ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013.

ARBUS, Christophe. **Incidence and predictive factors of depressive symptoms in Alzheimer's disease: the REAL-FR study**. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21968854>. Acesso em: 28 fev. 2019.

BAE, Jong Bin et al. **Incidence of and Risk Factors for Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment in Korean Elderly**. 2015. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/366555>. Acesso em: 04 mar. 2019.

BARNES, Deborah; YAFFE, Kristine. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. **The Lancet Neurology**, [s.l.], v. 10, n. 9, p.819-828, set. 2011. Elsevier BV. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(11\)70072-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(11)70072-2). Acesso em: 04 mar. 2019.

BATEMAN, Randall J. et al. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, [s.l.], v. 367, n. 9, p.795- 804, 30 ago. 2012. **Massachusetts Medical Society**. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1202753>. Acesso em: 04 mar. 2019.

BURKE, Shanna L. et al. **Psychosocial risk factors and Alzheimer's disease: the associative effect of depression, sleep disturbance, and anxiety**. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29077487>. Acesso em: 25 fev. 2019.

BURKE, Shanna L. et al. **Associations between depression, sleep disturbance, and apolipoprotein E in the development of Alzheimer's disease: dementia**. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27020605>. Acesso em: 26 fev. 2019.

DEFRANCESCO, Michaela et al. **Severity of Depression Impacts Imminent Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease**. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28731429>. Acesso em: 27 fev. 2019.

HOLTZER, R.; SCARMEAS, N.; WEGESIN, D. J.; ALBERT, M.; BRANDT, J.; DUBOIS, B.; HADJIGEORGIOU, G. M.; STERN, Y. Depressive Symptoms in Alzheimer's Disease: Natural Course and Temporal Relation to Function and Cognitive Status. **Journal of the American Geriatrics Society**, 53: 2083-2089. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.00535.x

JANUS C.; WESTAWAY, D. **Transgenic mouse models of Alzheimer's disease**. *Physiol Behav*. 2001. 73(5):873-86. J.B. Bae et al. Incidence of and Risk Factors for Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment in Korean Elderly. **Demencia And Geriatric Cognitive Disorders**. Seoul, p. 105-115. 11 nov. 2014. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/366555>&gt;. Acesso em: 01 out. 2019.

JORM, A. F. Is Depression a Risk Factor for Dementia or Cognitive Decline? **Gerontology**, [s.l.], v. 46, n. 4, p.219-227, 2000. S. Karger AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000022163>. Acesso em: 01 out. 2019.



KATON, Wayne J. et al. Comorbid Depression Is Associated with an Increased Risk of Dementia Diagnosis in Patients with Diabetes: A Prospective Cohort Study. **Journal of General Internal Medicine**. P. 423-429. 28 jan. 2010.

LEONARD, Brian E.. Inflammation, Depression and Dementia: Are they Connected? *Neurochemical Research*, [s.l.], v. 32, n. 10, p.1749-1756, 20 ago. 2007. **Springer Science and Business Media LLC**. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-007-9385-y>. Acesso em: 01 out. 2019.

LINDEBOOM J.; WEINSTEIN H. Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. **Eur J Pharmacol**. 2004;490(1-3):83-6.

LU, Po-huang et al. **Donepezil delays progression to AD in MCI subjects with depressive symptoms**. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2697965/>. Acesso em: 28 fev. 2019.

LYKETSOS, Constantine G.; SHEPPARD, Jeannie-Marie E.; STEELE, Cynthia D. et al. Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of Sertraline in the Treatment of Depression Complicating Alzheimer's Disease: Initial Results From the Depression in Alzheimer's Disease Study. **American Journal of Psychiatry**, v. 157, n. 10, p. 1686–1689, 2000.

WEINER, M.F.; EDLAND, S. D.; LUSZCZYNSKA, H. **Prevalence and incidence of major depression in Alzheimer's disease**. 1994. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8010355>. Acesso em: 01/10/ 2019.

MOSSAHEB, Nilufar et al. **Are Specific Symptoms of Depression Predictive of Alzheimer's Dementia?** 2011. Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/jcp/article/Pages/2012/v73n07/v73n0719.aspx>. Acesso em: 06 mar. 2019.

NOVAIS, Filipa; STARKSTEIN, Sergio. Phenomenology of Depression in Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 47, n. 4, p. 845–855, 2015.

OLIN, Jason T.; SCHNEIDER, Lon S.; KATZ, Ira R.; et al. Provisional Diagnostic Criteria for Depression of Alzheimer Disease. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 10, n. 2, p. 125–128, 2002.

OWNBY, Raymond L. et al. **Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis**. 2006. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/209578>. Acesso em: 05 maio 2018.

QUATTROPANI, Maria Catena et al. **L'origine della depressione nella malattia di Alzheimer: una revisione della letteratura**. 2018. Disponível em: [http://www.rivistadipsichiatria.it/articoli.php?archivio=yes&vol\\_id=2866&id=28920](http://www.rivistadipsichiatria.it/articoli.php?archivio=yes&vol_id=2866&id=28920). Acesso em: 04 maio 2018.

RASKIND M.A. **Alzheimer's disease: treatment of noncognitive behavioural abnormalities**. In: Bloom FE, Kupper DJ. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995. p. 1427-35.

RYU, Seung-ho et al. **Incidence and Course of Depression in Patients with Alzheimer's Disease**. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440429/>. Acesso em: 26 fev. 2019.

SACZYNSKI, J.S. et al. Depressive symptoms and risk of dementia: The Framingham Heart Study. **American Academy Of Neurology**. Boston, p. 35-41. 06 jul. 2010. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/75/1/35/tab-figures-data>&gt;. Acesso em: 01 out. 2019.

STEENLAND, Kyle et al. **Late-Life Depression as a Risk Factor for Mild Cognitive Impairment or Alzheimer's Disease in 30 US Alzheimer's Disease Centers**. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3729228/>. Acesso em: 02 mar. 2019.

TAPIAINEN, Vesa et al. **Hospital-treated mental and behavioral disorders and risk of Alzheimer's disease: A nationwide nested case-control study**. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28388490>. Acesso em: 03 mar. 2019.

TSAI, Shih-jen. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between major depression and Alzheimer's disease?. **Medical Hypotheses**, [s.l.], v. 61, n. 1, p.110-113, jul. 2003. Elsevier BV. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0306-9877\(03\)00141-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0306-9877(03)00141-5). Acesso em: 01 out. 2019.

USMAN et al. **Severity and risk factors of depression in Alzheimer's disease**. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20642926>. Acesso em: 05 mar. 2019.

WASHINGTON. THE NIA ALZHEIMER'S DESEASE CENTERS PROGRAM. **National Alzheimer's Coordinating Center**. 2010. Disponível em: <https://www.alz.washington.edu/>. Acesso em: 01 out. 2019.

WILSON, Robert S. **Temporal course of depressive symptoms during the development of Alzheimer disease**. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2906401/>. Acesso em: 06 mar. 2019.

WIMO, Anders et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. **Alzheimer's & Dementia**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.1-7, jan. 2017. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2016.07.150>. Acesso em: 01 out. 2019.

WU, Kuan-yi et al. **Increased brain amyloid deposition in patients with a lifetime history of major depression: evidenced on 18F-florbetapir (AV-45/Amyvid) positron emission tomography**. 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00259-013-2627-0>. Acesso em: 28 fev. 2019.

WU, Di et al. Abnormal functional connectivity of the default mode network in remitted late-onset depression. **Journal Of Affective Disorders**, [s.l.], v. 147, n. 1-3, p.277-287, maio 2013. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.019>. Acesso em: 01 out. 2019.

ZHAO, Q.; TANG, X.C. Effects of huperzine A on an acetylcholinesterase isoforms in vitro: comparison with tacrine, donepezil, rivastigmine and physostigmine. **Eur J Pharmacol**. 2002;455 (2-3):101-7.