



Inês de Almeida Ascensão

A doença de Alzheimer e a Depressão no doente idoso

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Margarida Caramona e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Inês de Almeida Ascensão

A doença de Alzheimer e a Depressão no doente idoso

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Margarida Caramona e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Inês de Almeida Ascensão estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010137235, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro, que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 10 de julho de 2015.

X

Inês de Almeida Ascensão

Aluna

X

Prof. Dra. Maria Margarida Caramona

Orientadora



Índice

Resumo/Abstract.....	5
Introdução.....	6
A doença de Alzheimer.....	6
Tratamento do Alzheimer.....	6
Depressão.....	9
A Depressão e a doença de Alzheimer.....	10
O papel da Depressão na doença de Alzheimer.....	18
Poderão os antidepressivos serem usados profilaticamente na doença de Alzheimer?.....	19
Conclusão.....	21
Bibliografia.....	22



Lista de Abreviaturas

DA – Doença de Alzheimer

DCL – Declínio Cognitivo Ligeiro

DV – Demência Vascular

SNP – Sintomas Neuropsiquiátricos

NDMA – Receptor N-Metil-D-Aspartato

NA – Noradrenalina

5-H – Serotonina

OR – *Odds Ratio*

IC – Intervalo de Confiança

ISRS – Inibidor da Recaptação da Serotonina

NTs – *Tangles*/emaranhados Neurofibrilhares



Resumo

Existem muitas provas que sugerem que as alterações neurológicas da Doença de Alzheimer (DA) começam muito antes do declínio funcional, sendo importante a identificação dos estados precedentes da DA, relevantes para o tratamento futuro da doença, neste caso, irei incidir sobre a Depressão.

Nesta monografia será apresentada uma revisão de estudos sobre a Depressão e a DA, no doente idoso, incidindo, na dúvida sobre se a Depressão poderá funcionar como um fator de risco ou um sintoma inicial na DA.

Serão dadas informações sobre ambas as patologias e, de seguida, citados os estudos mais relevantes sobre o tema.

Abstract

There is lots of evidence that suggest neurological changes of Alzheimer's disease (AD) begin before the functional decline. So it is important to identify the prodromal states of DA because they are important for the future of the disease, and in this particular case, the focus will be on depression.

In this monograph it will be presented a review of studies about Depression's disease and Alzheimer's disease in the elderly, specifically if depression may act as a risk factor or an early symptom in Alzheimer's disease.

It will be updated both conditions, and then present the most relevant studies about the topic.



Introdução

Conforme a população envelhece, a prevalência de demência aumenta drasticamente, representando um tremendo impacto sobre a prestação de cuidados de saúde e a economia, com as suas implicações sociais devastadoras. De acordo com Paillard-Borg *et al.*, se fosse possível retardar o aparecimento de demência por um ano, isto iria reduzir a prevalência de demência em pelo menos 12 milhões de casos no mundo, numa previsão para 2050.

A identificação dos fatores de risco é, por isso, importante para o desenvolvimento de estratégias preventivas para as doenças.¹

A Depressão e sintomas de Depressão são comuns em pessoas com doença de Alzheimer (DA). Quando os sintomas de Depressão ocorrem imediatamente antes do desenvolvimento da DA, podem ser os primeiros sintomas do processo de demência. A Depressão afeta um grande número de idosos e tem sido associada a uma má função cognitiva e o seu tratamento tem sido relacionado com uma melhoria no estado funcional. Uma melhor compreensão da relação entre a DA e Depressão, pode ter, assim, implicações clínicas e de investigação, importantes.²

Através deste trabalho monográfico, pretende-se esclarecer se a Depressão que ocorre antes do início do declínio cognitivo é de alguma forma um fator de risco para o desenvolvimento futuro da DA em doentes idosos.³

A 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 até que, eventualmente, sucede a morte.

A doença altera lentamente as células nervosas em todas as partes do córtex cerebral e algumas das suas estruturas circundantes, prejudicando a capacidade da pessoa para controlar emoções, reconhecer erros e padrões, coordenar o movimento, e ter memórias. Numa última fase, a pessoa com DA perde toda a memória e funcionamento mental.

A doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência, em pessoas com 65 anos ou mais, embora possa ocorrer mais cedo.

A demência é uma perda significativa de funções cognitivas como memória, bom senso, atenção e pensamento abstrato.

Há três disfunções cerebrais que são características da doença de Alzheimer:

- **Placas** - A proteína beta-amilóide acumula-se, formando nódulos de placa amilóide, entre as células nervosas. Altos níveis desta proteína beta-amilóide estão associados a níveis reduzidos do neurotransmissor acetilcolina. A acetilcolina é componente do sistema colinérgico, que é essencial para a memória e aprendizagem e é progressivamente destruído na doença de Alzheimer.
- **Tangles** - Emaranhados neurofibrilares são os restos de macrotúbulos danificados, que constituem a estrutura de suporte, que permite o fluxo de nutrientes através dos neurónios. Uma das principais características destas fibras entrelaçadas é uma forma anormal da proteína tau, que na sua versão normal ajuda a manter os neurónios saudáveis.
- **Perda de conexões das células nervosas** - As placas e nódulos levam os neurónios a perder as conexões entre si e a morrer. A morte neuronal leva o tecido cerebral a atrofiar.

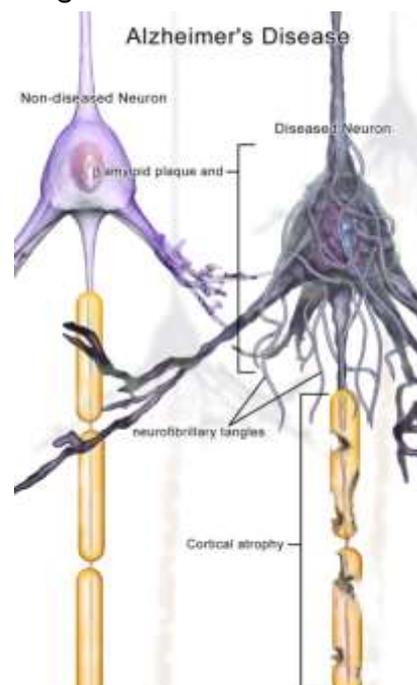


Figura 1.
Fonte: Blausen gallery 2014.

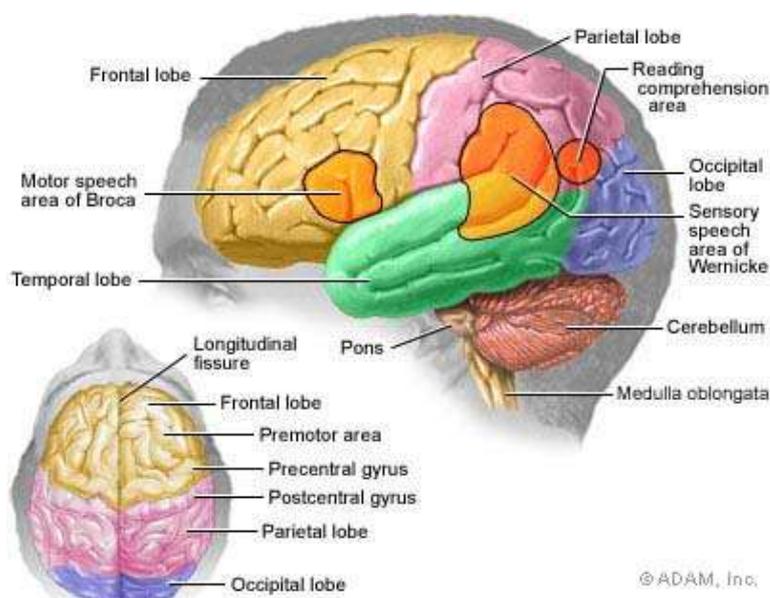


Figura 2. Funções das áreas cerebrais.
Fonte: NY Times Health.



Os sintomas iniciais da doença de Alzheimer são, muitas vezes, ignorados, porque se assemelham a sinais de envelhecimento natural. No entanto, a perda de memória extrema ou outras alterações cognitivas que perturbam a vida normal, não são sinais típicos de envelhecimento.

Os idosos que começam a notar uma perda de memória leve e persistente de acontecimentos recentes, podem ter uma condição chamada Declínio Cognitivo Ligeiro (DCL). O DCL sabe-se que é um sinal significativo da fase precoce de Alzheimer em pessoas idosas.

Alguns estudos recentes sugerem que indivíduos mais velhos que sofrem de tais anomalias de memória leve, podem mais tarde desenvolver a doença de Alzheimer.⁴

Fase inicial de Alzheimer	Fase intermédia de Alzheimer	Fase avançada de Alzheimer
<ul style="list-style-type: none"> • Estado de distração ou falta de atenção. • Esquecer-se de compromissos. • Pequenas alterações notadas por familiares próximos. • Alguma confusão em ambientes que não sejam familiares. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dificuldade acrescida em recordar informações recentes. • Confusão crescente num número maior de situações. • Problemas na fala. • Iniciar repetidamente a mesma conversa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Maior agressividade ou passividade. • Alguma perda de auto-consciência. • Défice cognitivo debilitante. • Personalidade abusiva, ansiosa ou paranóica.

Tabela 1. Estádios da Doença de Alzheimer.⁵

Tratamento

Ainda não foi encontrada uma cura definitiva para a DA. A maioria dos medicamentos utilizados para tratar a DA, e aqueles sob investigação, visam retardar a progressão da doença.

Atualmente há dois tipos de medicamentos para tratar os sintomas cognitivos da DA, os inibidores da colinesterase e os antagonistas do receptor N-Metil-D-Aspartato (NDMA).

Os inibidores da colinesterase atuam diretamente nas sinapses nervosas, impedindo a hidrólise da acetilcolina pelas colinesterases, aumentando assim os níveis de acetilcolina. A acetilcolina é essencial no processo de memorização, os seus baixos níveis provocam o esquecimento característico na DA.⁶ Os inibidores da colinesterase mais prescritos são o donepezilo, a rivastigmina e a galantamina.

A Memantina atua como antagonista do recetor NDMA, permitindo deste modo proteger da estimulação excessiva provocada pelo neurotransmissor glutamato, que em excesso conduz á morte dos neurónios. Alguns estudos indicam que a Memantina pode ajudar a melhorar ligeiramente a função cognitiva e a retardar a progressão da DA em pelo menos um ano.⁴

A Depressão

A Depressão é uma doença que afeta centenas de milhões de pessoas em todo o mundo. Pode ocorrer em qualquer idade, desde a infância até á idade avançada, e representa um custo enorme para a sociedade, pois causa sofrimento grave e perturbação da vida pessoal. Se não for devidamente tratada, pode ser fatal.

O estado psicopatológico envolve uma tríade de sintomas, tristeza, anedonia, e baixa energia ou fadiga. Outros sintomas, como sono, distúrbios psicomotores, sentimentos de culpa, baixa autoestima, tendências suicidas, distúrbios autonómicos e gastrointestinais, estão também presentes.

A Depressão não é apenas uma desordem homogénea, mas um fenómeno complexo, que tem muitos subtipos e provavelmente mais do que uma etiologia.

Esta doença inclui uma predisposição para distúrbios de humor episódicos e muitas vezes progressivos, com diferenças de sintomatologia que variam de leve a sintomas graves, com ou sem características psicóticas, e interações com outros transtornos psiquiátricos e somáticos.

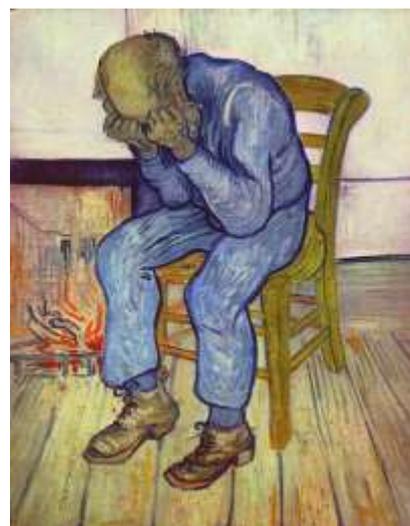


Figura 3. “No limiar da eternidade” de Van Gogh, 1888.



Os principais sintomas da Depressão devem-se a 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 libertação de neurotransmissores, bem como da sensibilidade dos seus recetores ou das funções dos mensageiros acima referidos.⁷

A Depressão e a Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é um problema de saúde em crescimento, com uma prevalência estimada de 33 milhões de pessoas, em todo o mundo.

Há provas clínicas e patológicas consideráveis que dizem que os processos neuropatológicos da DA começam muitos anos antes do declínio funcional, sendo a identificação dos estados prévios da DA cruciais nas intervenções futuras da doença.

O estado prévio mais estudado é o Declínio Cognitivo Ligeiro (DCL), em que os doentes têm queixas e/ou provas evidentes de défices de memória, na ausência de declínio funcional relevante.

Dado que os indivíduos com DCL são uma população-alvo para intervenção preventiva, é importante identificar as variáveis clínicas que podem ser usadas para predizer o prognóstico de DCL.

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

Dada a elevada prevalência de SNP, na Doença de Alzheimer e Declínio Cognitivo Ligeiro, é possível que estes sejam preditores da progressão de DCL para DA.

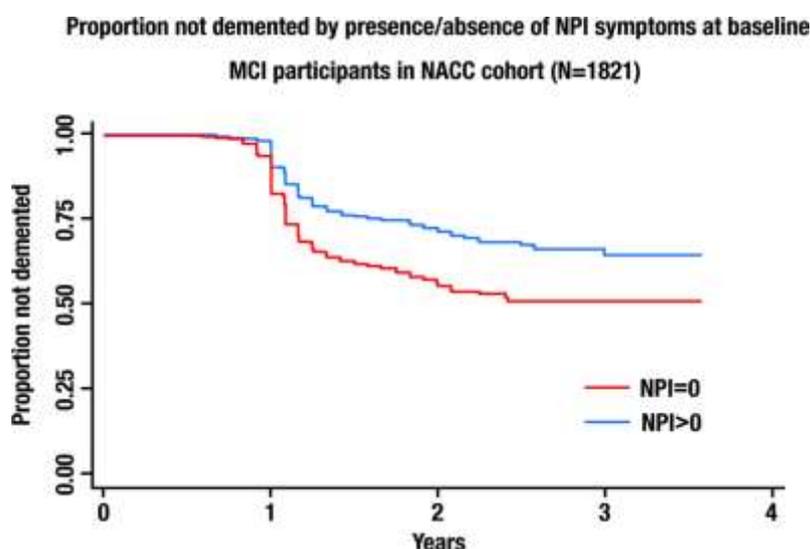


Figura 4. Proporção de doentes com demência pela presença/ausência de SNP. Fonte: The association of neuropsychiatric symptoms in mci with incident dementia and alzheimer's disease (2013).⁸



Os resultados do gráfico são consistentes com a hipótese de que os SNP na DCL, mesmo com baixa gravidade, podem indicar um sintoma inicial de demência e DA. Os médicos devem estar especialmente alerta para novos sintomas neuropsiquiátricos nas pessoas com DCL, pois estes sintomas podem ser alterações cognitivas, ou seja, fatores de risco para a progressão de DCL para DA.

Uma possível explicação para este facto pode ser, que estes sintomas humorais na DA sejam relacionados com a diminuição da inervação monoaminérgica e com a neurotransmissão. Adicionalmente, os mecanismos neuroinflamatórios podem também desencadear distúrbios de humor e DA. Há também evidência de regulação monoaminérgica e neuroinflamação na DA. Em modelos de ratos com DA e de humanos, a perda de inervação monoaminérgica ocorre relativamente cedo. Esta perda de inervação pode ser associada com SNP, podendo assim representar um tratamento alvo para uma intervenção prévia em DA.

O risco calculado, mesmo com gravidade ligeira de SNP e sintomas depressivos, foi de 30 a 40% e é suficientemente elevado para ser clinicamente relevante. Estes resultados sugerem que a avaliação dos SNP são importantes para predizer o poder da avaliação cognitiva e devem fazer parte de uma avaliação clínica minuciosa de DCL.⁸

Num estudo observacional de casos-controlos, denominado *Mirage Study* (2003), cujos objetivos eram avaliar a associação entre os sintomas de Depressão e o risco de desenvolver DA, e explorar os aspetos temporais desta associação, participaram 1.953 indivíduos com DA e 2093 familiares não afetados, envolvidos na Pesquisa Multi-institucional de genética de Estudos na Epidemiologia de Alzheimer. Com o uso de equações generalizadas, o *Odds Ratio* (OR) e o intervalo de confiança (IC) a 95%, foi possível descrever a associação entre os sintomas de Depressão e DA. Estes foram estimados em 2,08 (1,70-2,55).

Interval in Years Between Depression Onset and AD Onset (X)	Members of Families (n = 919) Where Co-occurring Depression and AD Were Reported			
	Interval ≤ X		Interval > X	
	No. of Subjects	OR (CI)	No. of Subjects	OR (CI)
1	221	4.57 (2.87-7.51)	698	1.38 (1.03-1.85)
2	284	3.41 (2.29-5.08)	635	1.37 (1.03-1.86)
3	305	3.18 (2.18-4.62)	614	1.33 (1.01-1.85)
4	353	2.72 (1.93-3.82)	566	1.39 (1.00-1.91)
5	379	2.60 (1.88-3.61)	540	1.39 (1.00-1.93)
10	428	2.43 (1.80-3.29)	491	1.34 (0.93-1.93)
15	521	2.10 (1.58-2.78)	398	1.58 (1.06-2.37)
20	619	1.99 (1.53-2.59)	300	1.70 (1.06-2.72)
25	685	2.01 (1.56-2.60)	234	1.71 (1.03-2.82)

Abbreviations: AD, Alzheimer disease; CI, confidence interval; OR, odds ratio.

*The ORs look at the association between response on the depression question and presence of AD among data from 2 groups, defined by combining the 3034 family members where there was no co-occurring depression and AD with each of the subsets of family members from families with co-occurring depression and AD. For example, the OR of 4.57 is the association between depression and AD for the population defined by 3034 plus 221 family members where the co-occurring case had 1 year or less between the onset of depression and the onset of AD. The OR of 1.38 is the association between depression and AD for the population defined by 3034 plus 698 family members where the co-occurring case had AD greater than 1 year after the onset of depression.

Tabela 2. Associação entre o tempo que decorre entre o aparecimento da Depressão e o início da DA Fonte: *Mirage Study* (2003).³

Na Tabela 2, foi utilizada a idade aquando dos primeiros sintomas de Depressão e a idade de início da DA, para incluir ou excluir famílias com sintomas de co-ocorrência de Depressão e DA, onde o número de anos entre esses dois tempos caíram abaixo de um limite específico.

Esta análise indica que os sintomas de Depressão estão associados com o desenvolvimento da doença de Alzheimer, e que esta associação é muito mais alta nas famílias em que o aparecimento dos sintomas de Depressão ocorreu no ano antes do início dos sintomas de DA, provavelmente, representando sintomas precoces da demência. Os sintomas de Depressão estão significativamente associados com DA, mesmo quando o aparecimento de sintomas de Depressão precede o aparecimento de sintomas de DA por 25 ou mais anos.³

Através de meta-análise e revisão sistemática incluídas no estudo *Depression and Risk for Alzheimer Disease (2006)*, foi possível esclarecer a relação entre a Depressão e o risco para o diagnóstico posterior de DA.

A hipótese deste estudo foi que uma relação negativa (uma relação inversa entre o intervalo e aumento do risco para a DA, implica que a Depressão era mais provável de ocorrer perto do momento do diagnóstico de DA) o que apoiaria a interpretação de Depressão, como sintoma precedente.

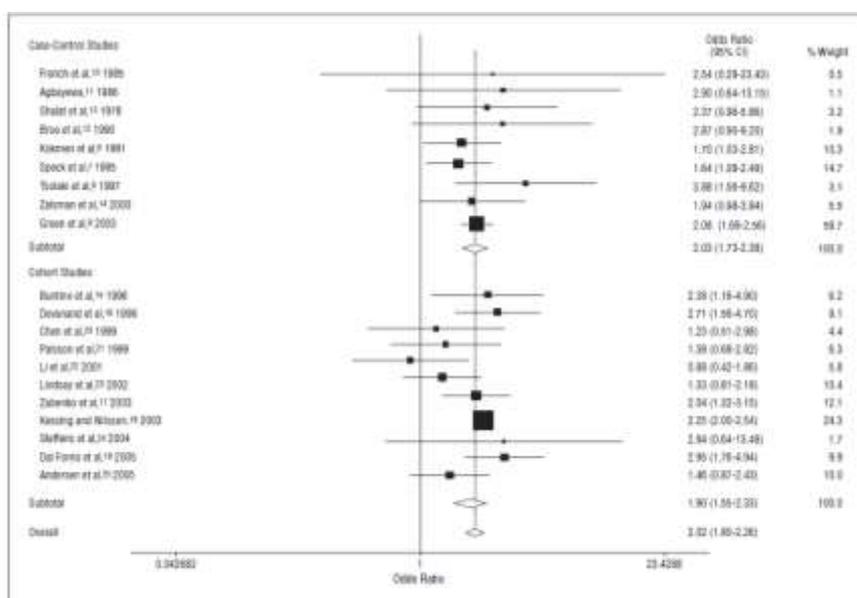


Figura 5. Gráfico de floresta
 Fonte: Depression and Risk for Alzheimer Disease Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression Analysis (2006).²

Os resultados desta meta-análise mostraram que as pessoas com historial de Depressão têm uma maior probabilidade de virem a ser diagnosticadas com DA mais tarde.

Estes resultados são robustos, pois são análises estratificadas por tipo de estudo, tanto prospectivos como retrospectivos.

Table 3. Metaregression Analyses

Variable	OR (95% CI) ^a	z Score	P Value	τ ² Statistic [†]	Coefficient	z Score	P Value
Unadjusted	2.03 (1.81-2.28)	12.00	<.001	0.0053
Adjusted for interval (in years) between depression and AD diagnoses	1.53 (1.11-2.11)	2.58	.01	0.00	0.04 [‡]	2.01	.04

Abbreviations: AD, Alzheimer disease; CI, confidence interval; OR, odds ratio; ellipses, not applicable.
^aIndicates OR for developing AD in individuals with a history of depression without and with adjustment for interval between diagnoses of depression and AD.
[†]Indicates the estimate of between-study variability.¹¹
[‡]Indicates the regression coefficient for the variable representing the interval between the two diagnoses.

Tabela 3. Análise Metaregressional

Fonte: Depression and Risk for Alzheimer Disease Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression Analysis (2006).²

Outro objetivo deste estudo foi avaliar se o risco observado para o desenvolvimento de DA estava relacionado com o intervalo entre os diagnósticos de Depressão e DA. Esse intervalo, na análise metaregressional, foi positivo e significativamente relacionado com a possibilidade de desenvolver a DA. Dados consistentes com a interpretação de que a ocorrência de Depressão é um fator de risco para a DA, em vez de um estado prévio da doença.²

Um estudo longitudinal⁹, comparando 146 indivíduos com cognição normal com 19 doentes que tiveram DCL e 42 doentes com DA, sugere que os sintomas depressivos precoces em doentes com DCL podem representar um sinal pré-clínico de demência.

Subscale	Depressed Patients (n = 41)	Nondepressed Patients (n = 73)
Immediate verbal recall	8.1 ± 3.2	8.7 ± 2.4
Delayed verbal recall	2.6 ± 2.2	4.5 ± 1.6
Immediate visual recall	8.2 ± 4.4	12.3 ± 3.8 [†]
Delayed visual recall	4.6 ± 3.3	7.2 ± 3.1
Immediate logical memory	8.4 ± 4.3	11.6 ± 3.9 [†]
Delayed logical memory	6.6 ± 5.4	7.7 ± 4.3
Digit forward	5.5 ± 2.2	5.8 ± 2.0

Tabela 4. Resultados da memória para doentes com e sem Depressão

Fonte: Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment Increases the Risk of Developing Dementia of Alzheimer Type- a prospective cohort study (2004).⁹



Um outro estudo (*Depression and risk for Alzheimer disease, 2006*), neste caso, um coorte de 112 doentes com DCL foi seguido por 3 anos, e a Depressão na linha de base foi associada com a conversão DA, mas não com um declínio cognitivo mais rápido. Entre conversores, a demência apareceu mais cedo em doentes deprimidos do que em doentes não-deprimidos. Observou-se uma fraca resposta aos antidepressivos em 23 dos 35 doentes com demência, que foram diagnosticados como tendo Depressão no início do estudo, mas em nenhum dos seis doentes deprimidos que não se convertem em demência. Todos os 10 doentes com Depressão maior desenvolveram demência. Apesar da má resposta, o tratamento para a Depressão foi mantido indefinidamente para todos os doentes, mas não foi observada uma melhoria significativa a longo prazo, em doentes que não melhoraram nos primeiros 2 meses. A falta de capacidade de resposta ao tratamento, também indica que a Depressão em doentes com DCL pode ser o início de DA em vez do produto de perturbação do humor.²

Usando uma meta-análise quantitativa de estudos longitudinais¹⁰, foi avaliado o risco de Depressão em associação com demência (incluindo DA, Demência Vascular (DV), e qualquer demência) ou DCL.

Quatro dos estudos incluídos nesta revisão comparavam a incidência de DA entre indivíduos com ou sem Depressão. Todos os estudos mostraram que os indivíduos com Depressão tiveram maior incidência de DA, as diferenças em dois deles foram significativas e nos outros dois não foram.

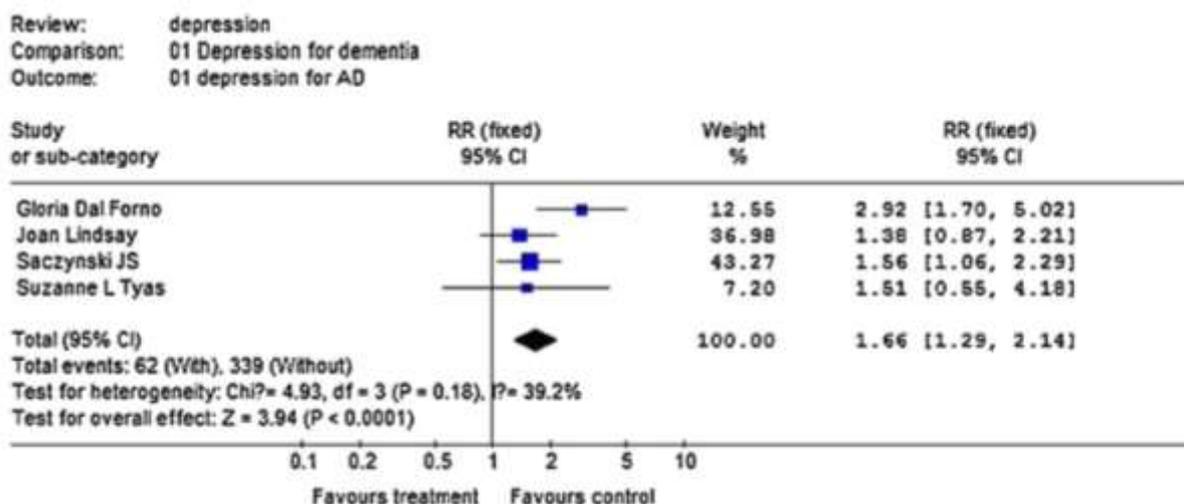


Figura 6. Gráfico de floresta relativo a 4 estudos comparando as taxas de incidência de DA em indivíduos com e sem Depressão. Fonte: Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies (2013).¹⁰



Este trabalho confirmou a Depressão como um fator de risco para DCL, DA, DV ou qualquer demência. A comparação entre os indivíduos com e sem Depressão, mostrou que os que possuíam Depressão foram aqueles com maior probabilidade de desenvolver DCL, DA, DV, ou qualquer demência, os riscos relativos foram 1,97, 1,66, 1,89 e 1,55, respetivamente.¹⁰ Houve, deste modo, uma associação bidirecional entre a etiologia da Depressão e demência.

Um outro estudo (*Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease*¹¹) baseado numa outra meta-análise mostrou que a Depressão de fim de vida, aumenta o risco de DV e que este é maior do que o risco de doença de Alzheimer, nestes indivíduos. Em geral, a Depressão de fim de vida está associada a uma pior estado de saúde e, em particular, tem uma forte associação com a maior carga de doença cardio e cerebrovascular.

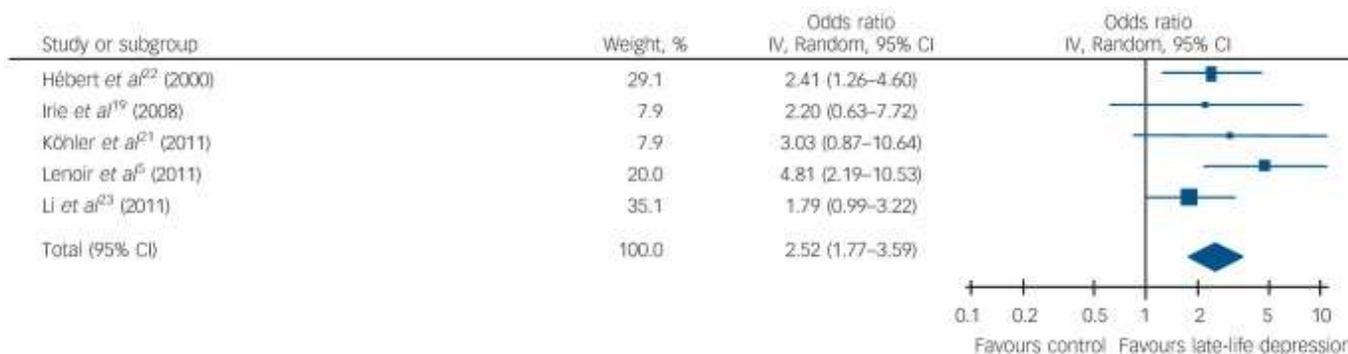


Figura 7. Relação entre a Depressão de fim de vida e a demência vascular.

Fonte: Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies (2013).¹¹

Para além disso, a doença vascular co-ocorre com a doença de Alzheimer, a uma taxa muito elevada e pode melhorar quando os sintomas clínicos de Alzheimer aparecem, originando a possibilidade de que nos estudos originais, alguns casos de doença de Alzheimer diagnosticada, são realmente casos de demência mista (doença de Alzheimer + demência vascular), salienta-se assim a importância da patologia vascular nos maus resultados da Depressão de início tardio.¹¹

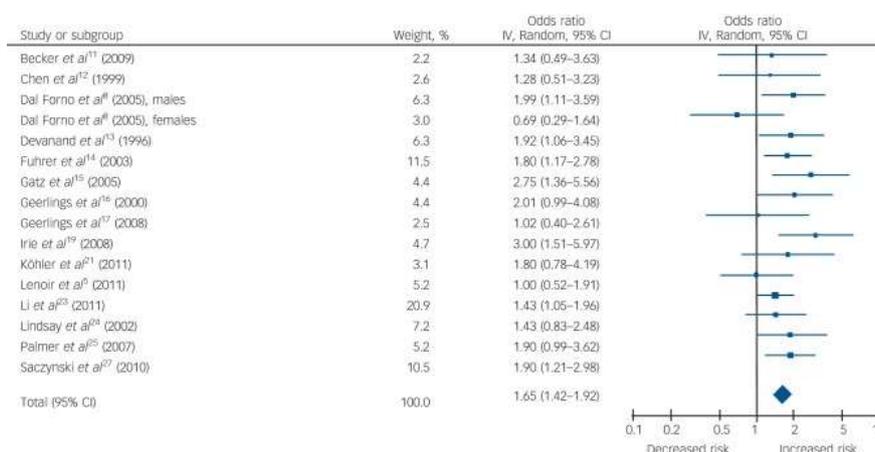


Figura 8. Gráfico de floresta Fonte: Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer’s disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies(2013).¹¹

Há um grande interesse em identificar fatores de risco modificáveis para a doença de Alzheimer, que podem reduzir o agravamento da doença. Alguns modelos sugerem que 10-25% dos casos de DA poderiam ser evitados, com a eliminação de fatores de risco específicos, embora esses modelos pressuponham que os fatores de risco estão bem estabelecidos.

As principais conclusões do estudo “Late-Life Depression as a Risk Factor for Mild Cognitive Impairment or Alzheimer’s Disease in 30 US Alzheimer’s Disease” apontam para que o facto de a Depressão estar associada, com base em défices cognitivos, em indivíduos normais, e em indivíduos com DCL. A Depressão recente (nos últimos 2 anos), mas não a Depressão passada, são um forte fator de risco para a progressão de normal a DCL, mas também é um fator de risco significativo para progressão de DCL para DA. O risco de Depressão na progressão da doença de normal a DCL foi mais acentuada naqueles doentes que eram continuamente ou intermitentemente deprimidos no follow-up, enquanto que aqueles que estavam deprimidos no início do estudo, mas que posteriormente melhoraram, tinham menos risco de progressão. O risco de progressão da doença de normal a DCL durante o acompanhamento não diferiu para os tratados ou não tratados com antidepressivos.¹¹

Num outro estudo de coorte denominado “Midlife vs Late-Life Depressive Symptoms and Risk of Dementia” (2011)¹², cujo objetivo era esclarecer o momento e a natureza da associação entre Depressão e demência, foram examinados os sintomas depressivos, na meia-idade (1964-1973) e idade avançada (1994-2000) e os riscos de demência, doença de Alzheimer (DA) e demência vascular (DV).



Nos doentes incluídos neste estudo, durante o período de acompanhamento de 6 anos, 20,7% dos indivíduos sem sintomas depressivos desenvolveram demência, em comparação com 23,5% daqueles com sintomas, de meia-idade, 31,4% de pessoas com sintomas no final de vida, e 31,5% das pessoas com sintomas na meia-idade e no final de vida.

Depressive Symptoms	All-Cause Dementia		
	No. (%) of Subjects	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI) ^a
None	2026 (20.7)	1.00 [Reference]	1.00 [Reference]
Midlife only	450 (23.5)	1.22 (1.10-1.35)	1.19 (1.07-1.32)
Late life only	389 (31.4)	1.69 (1.51-1.88)	1.72 (1.54-1.92)
Midlife and late life	181 (31.5)	1.80 (1.54-2.09)	1.77 (1.52-2.06)

Abbreviation: HR, hazard ratio.

^aAdjusted for education, sex, race, and number of comorbidities.

Figura 9. Sintomas de Depressão e risco de demência.

Fonte: Midlife vs Late-Life Depressive Symptoms and Risk of Dementia.¹²

O risco de DA foi aproximadamente o dobro, em indivíduos com sintomas depressivos na idade avançada (ou em combinação com meia-idade), enquanto que o risco DV triplicou em pessoas com sintomas depressivos na meia-idade no final de vida. Estes dados têm implicações importantes para a saúde pública, porque aumentam a esperança de que o tratamento adequado da Depressão na meia idade pode reduzir o risco de demência no fim da vida.

A Depressão que se apresenta pela primeira vez no final da vida pode refletir os primeiros sintomas de demência, especialmente DA, em alguns indivíduos.

Por outro lado, a recorrência da Depressão em idosos pode refletir um processo a longo prazo de mudanças cerebrovasculares subclínicas, que podem predispor para o desenvolvimento da Demência vascular.

Embora o estudo atrás referido forneça suporte para a hipótese da doença Depressão-demência vascular, continua a ser possível que outros mecanismos também desempenhem um papel na associação entre Depressão e demência. Em particular, o eixo hipotálamo-hipófise tem sido sugerido como um mecanismo alternativo em que a Depressão crónica ou recorrente leva a hipercortisolemia, que por sua vez resulta em danos no hipocampo e aumento da vulnerabilidade na demência.¹²



O papel da Depressão na doença de Alzheimer

O papel da Depressão na etiologia da demência ou declínio cognitivo pode ser explicado pela associação bidirecional da etiologia de diabetes e Depressão, que mostrou que a Depressão pode causar diabetes, o que é um fator de risco para a demência. A Depressão aumenta o risco de diabetes, o que por sua vez promove o declínio cognitivo.

Os principais tipos de demência são Doença de Alzheimer e Demência vascular. O principal gene associado a DA é a apolipoproteína E (gene apo E). O APO E é também um dos genes que regulam o metabolismo da glucose e dos lípidos. Este facto, mostra que a etiologia da doença de Alzheimer inclui fatores metabólicos. Por sua vez os distúrbios metabólicos (causados pela Depressão) podem promover DA. Enquanto isso, VD é o tipo de demência relacionada com a doença vascular.

Os distúrbios metabólicos (causadas pela Depressão) podem também promover VD. O papel da Depressão na etiologia da demência ou declínio cognitivo também pode ser explicado pelos transtornos do sono e de distúrbios comportamentais, que geralmente são vistos como fatores de risco para demência.¹⁰

Existe uma sensibilização crescente para o possível papel da doença vascular na expressão dos sintomas clínicos da doença de Alzheimer, e foi descrito que a DA e a Depressão podem partilhar os fatores de risco para a doença vascular. Uma possível ligação pode ser a ocorrência, a longo prazo, de processos inflamatórios que podem estar subjacentes à Depressão e DA. Várias citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, factor de necrose tumoral α) foram ligados tanto à doença vascular como à Depressão, e as mesmas citocinas podem ter efeitos diretos sobre o estado cognitivo. A investigação sobre a co-ocorrência de apolipoproteína E em Depressão e DA foi inconclusiva, com pelo menos um estudo a encontrar uma relação transversal entre o genótipo $\epsilon 4$ e sintomas depressivos, enquanto que outros estudos não encontraram nenhuma relação. Outros autores têm especulado sobre possíveis mecanismos para a ligação entre os distúrbios de humor e DA.¹³

No entanto, não está claro se a Depressão resulta de DA ou, inversamente, se a Depressão geriátrica é um fator de risco para a DA. No primeiro caso, a Depressão pode ser uma resposta psicológica à DA ou resultar dos mesmos processos patogénicos que conduzem a outros sintomas da doença de Alzheimer. A Depressão na DA está associada a regressão cortical acelerada e atrofia da substância branca, particularmente em áreas frontais e temporais. Foi proposto que a degeneração associada à DA pode, eventualmente, danificar regiões envolvidas na regulação do humor, um achado consistente com as altas taxas de



Depressão em DA grave. No entanto, vários fatores de risco genético para a Depressão major parecem aumentar o risco de Depressão em DA, mas não DA sem Depressão, portanto, o aparecimento de Depressão pode não ser totalmente dependente da DA.

Num estudo italiano¹⁴, doentes com DA recém-diagnosticados com Depressão persistente, apresentaram maior declínio cognitivo em mais de um ano, e os doentes com Depressão incidente demonstraram uma maior descida na função cognitiva, enquanto o declínio cognitivo em casos de Depressão resolvidos não era diferente de doentes com DA não deprimidos. A Depressão de início tardio faz aumentar o risco de progressão para DCL, mas a Depressão crónica foi associada apenas a um modesto aumento no risco de transição DCL a DA.

Honolulu-Asia Aging Study, realizado em 2014, informou que a Depressão é um fator de risco independente para o declínio cognitivo em DA, e para além disso, o efeito foi independente da progressão patológica, tal como o aumento do número / densidade de *tangles* neurofibrilares (NTs), corpos de Lewy ou as lesões isquémicas.¹⁴

Poderão os antidepressivos serem usados profilaticamente na DA?

Um medicamento antidepressivo parece impedir a formação de placas amiloides associadas à doença de Alzheimer, de acordo com um estudo publicado em maio de 2014 na revista *Science Translational Medicine*. Uma equipa de investigadores liderados por Yvette Sheline, da Universidade da Pensilvânia, estudou os efeitos do citalopram, um inibidor da recaptção da serotonina (ISRS), em ratos e num pequeno grupo de pessoas.

As placas amilóides e *tangles* neurofibrilares podem ser encontradas nos cérebros dos doentes de Alzheimer, mas não é claro se as placas são precursores dos problemas neurodegenerativos ou um efeito deles. O citalopram é tipicamente utilizado para tratar a Depressão, ansiedade, ou distúrbios obsessivo-compulsivos. A equipa de Sheline já havia determinado que ISRS atuavam através de recetores de serotonina no recetor quinase extracelular que resulta numa sobre-regulação de α -secretase, uma enzima que cliva a proteína β -amilóide e, portanto, reduz a sua produção. Todos os SSRI foram testados em modelos de rato, tendo o mesmo efeito sobre a diminuição da concentração de proteína β -amilóide sobre os níveis de amilóide no fluido intersticial, em indivíduos saudáveis mais jovens.¹⁵

O fluido intersticial (ISF) do cérebro de ratinhos, com placas amiloides, depois da exposição ao citalopram mostrou que o nível de proteína β -amilóide no ISF reduziu de uma



forma dose-dependente, 25% em comparação com os números de linha celular de base. Além disso, os investigadores descobriram que dois meses de exposição ao citalopram, em ratinhos com placas, não resultou em novo desenvolvimento de placa, e não houve crescimento das placas existentes, em comparação com um desenvolvimento e aumento acentuado no crescimento da placa, no grupo de ratos controlo que foram expostos apenas a açúcar e água. No entanto, o citalopram teve pouco efeito sobre a regressão de placas amiloides já existentes.

Num estudo paralelo com 23 seres humanos saudáveis de 18 a 50 anos sem doença médica e sem história prévia de tratamento com antidepressivos, foram administradas 60 mg citalopram, aproximadamente equivalente à dose utilizada em ratinhos. O estudo mostrou que o citalopram foi associado com uma concentração de proteína β -amilóide de 38 %, mais baixa durante o período de teste de 37 horas versus placebo e mostrou uma redução na proteína β -amilóide recém-produzida no grupo tratado com citalopram versus o grupo controlo.

Os ISRSs produzem o seu efeito antidepressivo por inibição da reabsorção de neurotransmissor serotonina nos terminais pré-sinápticos dos neurónios, aumentam a disponibilidade de serotonina e reduzem a produção de proteína β -amilóide. Os níveis de recetores de serotonina estão reduzidos em cérebros de doentes com DA. O desenvolvimento de abordagens terapêuticas seguras e eficazes podem, mesmo que modestamente, reduzir a produção de proteína β -amilóide CSF, por impedir uma cascata de danos neuronais, o que teria um impacto importante sobre a prevenção ou para retardar a progressão para DA sintomática.¹⁶



Conclusão

Através desta monografia pode-se concluir que os sintomas neuropsiquiátricos podem indicar um sintoma inicial de demência e DA.

Os sintomas de Depressão estão associados ao desenvolvimento de DA, principalmente, se ocorrerem mesmo antes da patologia, podendo representar sintomas precoces de demência. Para além disso, se as pessoas possuírem historial de Depressão, têm uma maior probabilidade de mais tarde, na vida, desenvolver DA, e se possuírem sintomas depressivos concomitantemente com declínio cognitivo ligeiro, há uma maior progressão da conversão para DA.

Os doentes com DA, têm, na maioria das vezes, demência mista, pois também apresentam demência vascular. Daqui resulta que a explicação para a Depressão estar implicada na demência, poder ser porque a Depressão causa alterações metabólicas, devido ao gene APO E que está implicado no processo de demência, também regulando o metabolismo da glucose e dos lípidos, sendo assim, um fator de risco para DV e consequentemente DA.

A nível do tratamento da DA, pode concluir-se que os antidepressivos apresentam uma fraca resposta, com a exceção do citalopram que parece impedir a formação de placas amiloides, tendo, no entanto, pouco efeito sobre a regressão em placas já existentes.

Os resultados de todos estes estudos são relevantes, porque sugerem que a Depressão é realmente um fator de risco 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. Por tudo isto, concluo que, se for possível direcionar, prevenir ou tratar a Depressão e as causas de stress, isso pode ser um potencial de ajuda às pessoas para manter as suas capacidades cognitivas e de memória na velhice.



Bibliografia

1- A. W. C. R. S. Wilson, P. A. Boyle, G. M. Hoganson, L. P. Hize, R. C. Shah, S. Nag, J. A. Schneider, S. E. Arnold, D. A. Bennett., **Depression as a risk factor for dementia: Link is independent of dementia-related brain changes.** *Science daily*, (2014). [Acedido a 5 de março de 2015].

Disponível na internet: <http://www.sciencedaily.com/releases/2014/07/140730161525.htm>

2- R. L. Ownby, E. Crocco, A. Acevedo, V. John, D. Loewenstein, **Depression and Risk for Alzheimer Disease: Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression Analysis.** *Archives of General Psychiatry*. 2006 (10.1001/archpsyc.63.5.530). [Acedido a 7 de março de 2015].

Disponível na internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3530614/>

3- R. C. Green *et al.*, **Depression as a Risk Factor for Alzheimer Disease: The MIRAGE Study.** *Archives of Neurology*. 60, 753-759 (2003). [Acedido a 7 de março de 2015].

Disponível na internet: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=784148>

4- Alzheimer's Association. 2009 **Alzheimer's disease facts and figures.** *Alzheimers Dement*. 2009 May;5(3):234-70. [Acedido a 13 de março de 2015].

Disponível na internet: http://www.alz.org/national/documents/report_alzfactsfigures2009.pdf

5- **Consumer Reports, Evaluating Prescription Drugs Used to Treat: Alzheimer's Disease**, ©2012 Consumers Union of U.S., Inc. May 2012. [Acedido a 11 março de 2015].

Disponível na internet: <http://www.consumerreports.org/cro/2012/07/evaluating-drugs-to-treat-alzheimer-s-disease/index.htm>

6- A. V. T. d. Aquino., *quimicaalzheimer*, Ed. (@wordpressdotcom, 2013). [Acedido a 13 de março de 2015].



7- B. Brigitta, **Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment.** *Dialogues in clinical Neuroscience*. 2002. [Acedido a 13 de março de 2015].

Disponível na internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181668/>

8- P. B. Rosenberg *et al.*, **The association of neuropsychiatric symptoms in mci with incident dementia and alzheimer's disease.** *Am j geriatr psychiatry*. 2013 (10.1016/j.jagp.2013.01.006). [Acedido a 7 de março de 2015].

Disponível na internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3428504/>

9- P. J. Modrego, J. Ferrández, **Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment Increases the Risk of Developing Dementia of Alzheimer Type: A Prospective Cohort Study.** *Archives of Neurology*. 2004 (10.1001/archneur.61.8.1290). [Acedido a 11 de março de 2015]. Disponível na internet:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15313849>

10- Gao Y¹, Huang C, Zhao K, Ma L, Qiu X, Zhang L, Xiu Y, Chen L, Lu W, Huang C, Tang Y, Xiao Q, **Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies,** *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013 May;28(5):441-9. doi: 10.1002/gps.3845. Epub 2012 Jul 19. [Acedido a 11 de março de 2015].

Disponível na internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22815126>

11- B. S. Diniz, M. A. Butters, S. M. Albert, M. A. Dew, C. F. Reynolds, **Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies.** *BJPsych*. 2013 (10.1192/bjp.bp.112.118307). [Acedido a 5 março de 2015].

Disponível na internet: <http://bjp.rcpsych.org/content/202/5/329.long>

12- D. E. Barnes *et al.*, **Mid-life versus late-life depressive symptoms and risk of dementia: Differential effects for Alzheimer's disease and vascular dementia.** *Arch Gen Psychiatry*. 2012 (10.1001/archgenpsychiatry.2011.1481). [Acedido a 12 março de 2015].

Disponível na internet: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1151485>



13- R. L. Ownby, E. Crocco, A. Acevedo, V. John, D. Loewenstein, **Depression and Risk for Alzheimer Disease: Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression Analysis.** *Archives of General Psychiatry.* 2006 (10.1001/archpsyc.63.5.530). [Acedido a 12 março de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3530614/>

14- X.-L. Li, N. Hu, M.-S. Tan, J.-T. Yu, L. Tan, **Behavioral and Psychological Symptoms in Alzheimer's Disease.** *BioMed Research International.* 2014 (pmid:25133184). [Acedido a 7 março de 2015]. Disponível na internet: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/927804/>

15- Y. Sheline, **Can Anti-Depressants Help Prevent Alzheimer's Disease?** *Penn Medicine,* (2014). [Acedido a 13 março de 2015]. Disponível na internet: http://www.uphs.upenn.edu/news/News_Releases/2014/05/shelin/

16- R. Shaikh-Lesko, **Antidepressant Could Be Prophylactic for Alzheimer's** | The Scientist Magazine®. *The Scientist,* (2014) – [Acedido a 13 de março de 2015]. Disponível na internet: <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/39981/title/Antidepressant-Could-Be-Prophylactic-for-Alzheimer-s/>

17- Imagem da capa. [Acedido a 23 de março de 2015]. Fonte: <http://hypescience.com/alzheimer-remedio/>