

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

**DEPRESSÃO AO LONGO DA VIDA COMO UM FATOR DE RISCO PARA O
DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

ILDUARA VALÉRIA SIDRIM FIGUEIREDO

RECIFE

2006

ILDUARA VALÉRIA SIDRIM FIGUEIREDO

**DEPRESSÃO AO LONGO DA VIDA COMO UM FATOR DE RISCO PARA O
DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora como exigência parcial para obtenção do título de mestre em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, área de concentração em Ciências do Comportamento, pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Orientador:

Prof. Dr. Everton Botelho Sougey



RECIFE
2006

Figueiredo, Ilduara Valéria Sidrim

Depressão ao longo da vida como um fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer / Ilduara Valéria Sidrim Figueiredo. – Recife: O Autor, 2006.
59 folhas : il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Neuropsiquiatria, 2006.

Inclui bibliografia e anexo.

1. Alzheimer – Fatores de risco. I. Título.

616.89-008
616.831

CDU (2.ed.)
CDD (22.ed.)

:

UFPE
CCS2006-025



Serviço Público Federal
Universidade Federal de Pernambuco
**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA
 E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO**

DEFESA DE DISSERTAÇÃO

MESTRANDA: : ILDUARA VALÉRIA SIDRIM FIGUEIREDO

**TÍTULO: "DEPRESSÃO AO LONGO DA VIDA COMO UM FATOR DE RISCO
 PARA O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA DE ALZHEIMER**

Orientador: Prof. EVERTON BOTELHO SOUGEY

BANCA EXAMINADORA:

Prof. KÁTIA CRISTINA DE LIMA PETRIBÚ - UPE
Prof. IVANOR VELLOSO MEIRA LIMA - UFRN
Prof. MARCELO MORAES VALENÇA - UFPE

LOCAL: AUDITÓRIO PROF. MURILO LA GRECA

Horário: 8:30h

Dia: 31.08.2006

Comentários: _____

Presidente: _____
Examinador: _____
Examinador: _____

Dedicatória

À minha mãe, como uma forma de homenageá-la, pelo apoio, compreensão e carinho que sempre dedicou a mim de forma incondicional. E por tudo aquilo que ela representa, impossível de traduzir em palavras, apenas de sentir.

Agradecimentos

A Prof. Dr. Everton Botelho Sougey, meu orientador, pelo seu papel fundamental nesta conquista da minha vida.

A Prof. Dr. Marcelo Valença, por tudo que me ensinou durante este período e pelo seu trabalho como coordenador deste mestrado.

A Prof. Dr. Ivanor Veloso Meira Lima, pelas valiosas orientações durante a elaboração desta pesquisa.

À Profa. Dra. Kátia Cristina Petribú, por ter me guiado na fase final deste estudo e pelo exemplo de sabedoria, dedicação e humanidade.

À Dra. Terce Liana, Dr. Gutemberg Guerra e Dra. Anália Garcia, por terem disponibilizado seus pacientes.

A Filipe e Alexandre, pela participação fundamental na execução deste projeto.

A todos os idosos entrevistados nesta pesquisa, pela colaboração prestada de forma tão amistosa.

Aos colegas e funcionários deste mestrado, pelas mais diversas contribuições.

Aos meus pais, minhas irmãs, sobrinhos e a todos os meus familiares pela participação direta e indireta na conquista dos meus objetivos.

À Sindy, que deixou saudades, pelo seu companheirismo incondicional.

A Eduardo, meu companheiro, pelo apoio, compreensão, incentivo e pela demonstração diária de competência, responsabilidade e determinação.

“ Se procuro entre minhas lembranças as que me deixaram um gosto durável, se faço o balanço das horas que valeram a pena, só encontro aquelas que nenhuma fortuna do mundo ter-me-ia presenteado.”

Saint-Exupéry

Resumo

OBJETIVO: Verificar se a depressão ao longo da vida constitui um fator de risco para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA). **MÉTODOS:** Estudo tipo caso-controle, retrospectivo. Os casos foram 53 pacientes idosos (acima de 60 anos), que preencheram critérios diagnósticos para DA, de três ambulatórios do serviço de saúde pública: Núcleo de Apoio ao Idoso (NAI) - UFPE, Ambulatório de Neurologia Cognitiva do Comportamento (ANCC) - UFPE e Centro de Referência de Atendimento à Saúde do Idoso (CRASI) do Hospital Universitário Osvaldo Cruz - UPE. Os controles, 53 idosos, 40 destes alunos da Universidade Aberta à Terceira Idade (UnATI) - UFPE, seis eram pacientes da Policlínica Lessa de Andrade (SUS), e sete eram pacientes dos ambulatórios de urologia e oftalmologia do Hospital das Clínicas (HC) – UFPE. Os dados foram coletados através de um protocolo de pesquisa contendo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Questionário Sócio-Clínico-Demográfico, Questionário para Avaliar Sintomas Depressivos ao Longo da Vida e o Mini-Exame do Estado Mental (MMSE). **RESULTADOS:** Os resultados foram pareados por idade, gênero e nível de escolaridade. Para a análise estatística, foram obtidas distribuições absolutas e percentuais para as variáveis nominais, e medidas estatísticas para a variável idade. O teste utilizado foi χ^2 de independência e o *Odds Ratio* (OR). O nível de significância utilizado na decisão dos testes estatísticos foi 5% (0,05). Não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de depressão ao longo da vida entre os dois grupos ($p = 0,39$ e $OR = 1,45 [0,62 - 3,40]$). **CONCLUSÃO:** Na amostra estudada, depressão ao longo da vida não constitui um fator de risco para desenvolvimento da DA.

Palavras-Chave: depressão; sintomas depressivos; fatores de risco; doença de Alzheimer; demência; idoso.

Abstract

OBJECTIVE: To verify whether depression throughout life constitutes a risk factor for the development of the Alzheimer Disease (AD). **METHODS:** A study type case-control, retrospective. The cases were 53 senior patients (above 60 years) who filled out criteria diagnoses for AD and were from three clinics of public health care service: Nucleus of Support to the Senior (NAI) - UFPE, Clinic of Cognitive Neurology of the Behavior (ANCC) - UFPE and the Reference Center of Senior Health Care Service (CRASI) in the Osvaldo Cruz University Hospital – UPE. The controls, 53 senior patients, 40 of these students of the Open University for the Senior Age (UnATI) - UFPE, six were patients of the Andrade's Lessa Policlinic (SUS), and seven were patients of the urology and ophthalmology clinics of the Clinics Hospital (HC) - UFPE. The data were collected through a research protocol containing Informed Consent (IC), Social-clinical-demographic Questionnaire, Questionnaire to Evaluate Depression Symptoms along Life and the Mini-Mental State Examination (MMSE). **RESULTS:** The results were matched for age, gender and level of education. For the statistical analysis, absolute and percentage distributions were obtained for the nominal variables, and statistical measures for the age variable. The test used was the χ^2 of independence and the Odds Ratio (OR). The significance level used in the decision of the statistical tests was 5% (0,05). There was no statistically significant difference in the frequency of depression along the life between the two groups ($p = 0,39$ e $OR = 1,45 [0,62 - 3,40]$). **CONCLUSION:** In the studied sample, depression along the life does not constitute a risk factor for development of AD.

Key-words: depression; depressive symptoms; risk factors; Alzheimer Disease; dementia; senior.

Sumário

INTRODUÇÃO	10
REVISÃO DE LITERATURA	12
OBJETIVOS	24
MÉTODOS	25
RESULTADOS	32
DISCUSSÃO	37
CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
ANEXO 1	50
ANEXO 2	59
ANEXO 3	67
.	

INTRODUÇÃO

Temas que envolvem a população idosa vêm adquirindo um destaque cada vez maior no Brasil. Esta importância advém do rápido crescimento dessa parcela da população, a partir da década de 60. Com o aumento da sobrevida de nossa população, vem ocorrendo, também, um aumento expressivo no número de casos com doenças características das fases mais tardias da vida. Demência e depressão estão entre os mais prevalentes transtornos mentais que acometem os idosos.

A Doença de Alzheimer (DA) é a mais freqüente causa de demência em indivíduos com idade acima de 60 anos. A DA tem sido considerada um sério e importante problema de saúde individual e coletiva, em decorrência da significativa incapacidade que acarreta aos pacientes, das influências sobre os familiares e cuidadores, além dos custos diretos e indiretos que ocasiona. Devido à referida importância, desencadeou-se uma busca sistemática às causas da DA, revelando uma série de fatores de risco. Dentre os quais, a depressão.

Freqüentemente DA e depressão coexistem, fato que estimulou a especulação da associação entre elas. Admite-se que a depressão pode estar associada com significativo déficit cognitivo e que pode apresentar-se em comorbidade com demência. Entretanto, questiona-se hoje se a depressão ao longo da vida constitui um fator de risco para o desenvolvimento da DA. Muitos estudos envolvendo esta temática vêm sendo desenvolvidos nos últimos anos.

Os resultados de algumas pesquisas corroboram com a hipótese de que a depressão é um fator de risco para DA. Entretanto, os resultados de outras, apresentam evidências contrárias a essa hipótese. Diante dessa controvérsia, o objetivo deste estudo é verificar se

a depressão ao longo da vida constitui realmente um fator de risco para o desenvolvimento da DA.

Iniciamos com uma revisão da literatura, baseada em uma extensa busca de publicações sobre o tema em bancos de dados informatizados, como também em alguns livros de expressão na área de estudo. O trabalho prossegue com a descrição da metodologia, incluindo: material utilizado, amostra estudada, estudo piloto, coleta de dados, análise estatística e procedimentos éticos.

Posteriormente, apresentamos os resultados estatísticos, correlacionando, em seguida, os nossos resultados com os dos estudos publicados, através de uma discussão. E, por fim, as conclusões às quais chegamos com a nossa investigação.

REVISÃO DE LITERATURA

O envelhecimento populacional já é um fato em nosso meio. Verifica-se, no Brasil, a partir da década de 60, um rápido crescimento da população idosa ¹. A população total de brasileiros é de 169.799.170 habitantes. Desses 5,85% possuem 65 anos ou mais ². Segundo Garrido e Menezes ³, os idosos (acima de 60 anos) representam cerca de 10% da população no Brasil. A perspectiva é que, em 2025, o Brasil venha a ser o sexto país do mundo em número de idosos ⁴.

A maior sobrevida da população traz como consequência uma mudança nos perfis de mortalidade e morbidade. Assim, as enfermidades infecciosas agudas, que atingem preferencialmente a população infantil, vão cedendo espaço para as doenças crônicas e degenerativas que têm maior incidência nas pessoas idosas, como principal causa de morte¹.

Dentre às doenças degenerativas estão as demências. Inúmeras são as causas de demência. As mais frequentes são: doença de Alzheimer (DA), demência vascular, demência com corpos de Lewy e demência fronto-temporal. Dentre estas, a DA é a mais frequente ⁵. Em um estudo populacional, realizado no Brasil por Herrera *et al.* ⁶, no qual foi avaliada 25% da população idosa da área urbana da cidade de Catanduva (SP), a DA foi responsável por 55,1% dos casos de demência. Em um outro estudo, Nitrini *et al.* ⁷ avaliaram, nessa mesma população, a incidência da DA em 1.119 indivíduos, encontrando uma incidência anual de 7,7 casos / mil habitantes.

A DA se caracteriza por um processo degenerativo que acomete inicialmente a formação hipocampal, com posterior comprometimento de áreas corticais associativas e relativa preservação dos córtices primários. Essa distribuição do processo patológico faz

com que o quadro clínico da DA seja caracterizado por alterações cognitivas e comportamentais, com preservação do funcionamento motor e sensorial até as fases mais avançadas da doença ⁵.

O sofrimento humano e o alto custo econômico associados a essa doença desencadearam uma busca sistemática de suas causas durante os últimos anos, a qual revelou uma série de fatores de risco ⁸.

Segundo Blennow *et al.* ⁹, a DA é heterogênea, causada pelo envelhecimento e uma complexa interação de fatores de risco genéticos e ambientais. Scalco e van Reekum ¹⁰, em um estudo recente sobre prevenção de DA, destacaram idade avançada como o principal fator de risco e fizeram uma revisão da literatura, ilustrando (Tabela 1) os demais fatores de risco, acompanhados do respectivo risco ou da prevalência.

Além dos fatores de risco relacionados por Scalco e van Reekum ¹⁰, encontramos outros na literatura, como sexo feminino e exposição a quantidades elevadas de alumínio ^{8,36}. O estudo de Qiu *et al.* ³⁷ revelou que alguns fatores sociodemográficos, disfunções cognitivas e físicas, problemas vasculares e susceptibilidade genética são os maiores fatores de risco para demência e DA.

A depressão, assim como a demência, é um dos mais prevalentes transtornos mentais que acometem os idosos ³⁸. A maioria dos estudos de prevalência de transtornos depressivos, entre idosos que requerem intervenção clínica, indica que mais de 10% dos idosos apresentam quadros depressivos ³⁹. Frequentemente, estes transtornos coexistem, fato que estimulou a especulação da associação entre estas duas condições ⁴⁰.

Tabela 1 - Fatores de Risco para Doença de Alzheimer: Nível II* de evidência

FATOR DE RISCO	RISCO OU PREVALÊNCIA
Parente de primeiro grau com demência	RR 2,5 – 3,5 se o parente tiver DA. ^{11,12}
Presença do alelo e4 da apolipoproteína E	OR 11,2 ¹³
Síndrome de Down	Estudos mostram uma grande variação: prevalência de demência 4% - 88% ¹⁴ ; 28% teve deterioração cognitiva grave em quatro anos de <i>follow up</i> de pessoas com Síndrome de Down maiores de 30 anos; a prevalência aumenta com a idade. ¹⁵
Baixo nível de escolaridade	OR 11,7 para pessoas sem escolaridade comparadas com pessoas com mais de três anos de escolaridade. ¹⁶
Exposição a pesticidas	RR 2,39 para DA. ¹⁷
TCE	OR 1,58 (15 estudos de caso-controle). ¹⁸
Elevado nível de TSH	OR 3,8 para demência. ¹⁹
Reduzido nível de TSH	OR 3,5 para DA. ²⁰
Hipertensão	OR 1,97 para DA. ^{21,22}
Hipercolesterolemia	OR 2,3 para demência. ²³
Elevado nível de homocisteína	RR 1,4 ²⁴
Diabetes mellitus	RR 1,3 ²⁵ – 1,65 ²⁶ para AD.
AVC	RR 1,6 ²⁷
Doença de Parkinson	Três vezes mais demência ²⁸ ; oito vezes incidência mais alta em idosos com uma mais rápida progressão dos sintomas parkinsonianos durante oito anos de <i>follow up</i> . ²⁹
História de episódio depressivo maior	RR 2-4 ³⁰⁻³³ ; 13% aumento do risco para demência para cada episódio que precede a admissão. ³⁴
Prejuízo cognitivo leve	Taxa de conversão de 10% por ano. ³⁵

Adaptado: Scalco e van Reekum (2006)

Abreviações: TCE - Traumatismo crânio encefálico; TSH - Hormônio estimulador da tireóide; AVC - Acidente vascular cerebral; RR - Risco relativo; DA - Doença de Alzheimer; OR - Odds ratio

*Nível II: Estudos não randomizados; estudos de coorte; estudos caso-controle; ou estudos epidemiológicos.

Stoppe Jr. e Louzã Neto ⁴¹ descreveram quatro formas de associação entre depressão e demência:

? A presença de sintomas depressivos em pacientes portadores de demência, considerados sintomas integrantes da síndrome demencial;

- ? A coexistência de depressão e demência, na ausência de evidência de relação entre ambos os transtornos;
- ? A deficiência cognitiva na depressão na ausência de disfunção neurológica, sendo apenas sintomas da depressão no idoso;
- ? A chamada “síndrome demencial da depressão” ou pseudodemência.

O termo pseudodemência, segundo Kiloh ⁴², é utilizado para descrever síndromes depressivas com sintomas predominantemente cognitivos que sugiram um quadro demencial, mas que são reversíveis após o tratamento da depressão.

Questiona-se hoje, entretanto, se a depressão ao longo da vida constitui um fator de risco para o desenvolvimento de DA. Muitos estudos, alguns desses citados abaixo, sobre esta temática vêm sendo desenvolvidos nos últimos anos.

Speck *et al.* ⁴³ realizaram um estudo do tipo caso-controle para avaliar a força da associação entre a descrição de história de depressão e início de DA. A amostra foi composta por 294 casos prováveis de DA e 300 idosos não demenciados, com idade e gênero semelhantes. Foi estabelecida uma modesta associação entre depressão e DA. Quando estes dados foram estratificados para o ano de início da depressão, foi observado um OR de 2,0 (0,9 – 4,6) para depressão ocorrendo mais do que 10 anos antes do início dos sintomas da DA, e um OR de 0,9 (0,2 – 3,0) para depressão ocorrendo dentro dos 10 anos anteriores ao início dos sintomas da DA. Chegaram, portanto, à conclusão de que episódios depressivos aumentam o risco para DA quando ocorrem bem antes do surgimento dos sintomas demenciais.

Em um estudo prospectivo (1 a 5 anos de *follow-up*) com 1.070 idosos (60 anos ou mais), 218 com demência e 852 sem demência, de uma comunidade no norte de

Manhattan, NY, Devanand *et al.* ³¹, avaliaram a relação entre sintomas depressivos e a incidência de DA. Humor depressivo na primeira avaliação foi associado com um aumento do risco de incidência de demência. Estes resultados permaneceram após ajustamento por idade, gênero, escolaridade, avaliação da linguagem, pontuação das subescalas de informação e concentração da Escala de Demência de Blessed e pontuação da subescala de atividade funcional da Escala de Demência de Blessed. Resultados semelhantes foram obtidos quando o escore total da Escala de Hamilton para Depressão foi usado como a variável depressão. Concluíram que o humor depressivo está moderadamente associado a um aumento do risco de desenvolvimento da DA e levantaram duas hipóteses: o humor depressivo como uma manifestação inicial da DA, ou como um fator que aumenta a susceptibilidade à DA através de outros mecanismos.

Jorm ⁴⁴ desenvolveu uma meta-análise, avaliando seis estudos tipo caso-controle e seis prospectivos, com o objetivo de investigar se depressão no início da vida tem sido referida como um fator de risco para posterior demência ou declínio cognitivo. Concluiu que depressão estava associada com um aumento do risco para demência em ambos os tipos de estudo. Para explicar essa associação, foram propostas seis hipóteses: (1) tratamentos para depressão são fatores de risco para demência; (2) depressão e demência partilham fatores de riscos comuns; (3) depressão é um sinal precoce de demência; (4) depressão é uma reação inicial ao declínio cognitivo; (5) depressão afeta o limiar para a manifestação da demência; e (6) depressão é um fator causal para demência. Jorm encontrou pouco suporte na literatura disponível para as hipóteses 1 e 2. Para as outras hipóteses encontrou suporte limitado.

Posteriormente, Jorm ⁴⁵ atualizou sua meta-análise. Avaliando os resultados de oito estudos caso-controle e oito prospectivos, como também as evidências relacionadas às hipóteses levantadas para explicar essa associação. Mais uma vez, encontrou evidências

que dão suporte à associação entre história de depressão e aumento do risco para demência nos dois tipos de estudo. Entretanto, as hipóteses que explicariam esta associação não foram esclarecidas. As mais prováveis seriam: (1) depressão pode ser um sinal precoce de demência; (2) depressão apresenta as manifestações clínicas das doenças demenciais; e (3) depressão leva a um prejuízo do hipocampo através de uma cascata de hormônios glicocorticóides.

Wilson *et al.*⁴⁶, avaliando a associação entre sintomas depressivos, declínio cognitivo e risco para DA em pessoas idosas, desenvolveram um estudo prospectivo com 821 participantes, membros de um clero católico, com idade igual ou superior a 65 anos. Durante 7 anos de seguimento clínico, 108 pessoas desenvolveram DA. Para cada sintoma depressivo da Escala do “*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*” (CES-D), risco para desenvolvimento de DA aumentou numa média de 19%, e declínio anual na medida cognitiva global aumentou numa média de 24%. Diante desses resultados, levantaram a possibilidade de sintomas depressivos, em pessoas idosas, estarem associados a um maior risco de desenvolvimento da DA.

Heun *et al.*⁴⁷ desenvolveram um estudo com os objetivos de: (1) verificar se a sintomatologia de depressão em demência pode diferir da de depressão isolada; (2) comparar os relatos de sintomas depressivos ao longo da vida entre pacientes com DA e participantes da mesma idade não demenciados. A presença de sintomas depressivos individuais ao longo da vida foram comparados entre 76 pacientes com DA, 29 pacientes com DA e comorbidade em depressão e diferentes grupos controle. Entre os achados, verificou-se que sintomas depressivos ao longo da vida foram significativamente mais freqüentes nos 76 pacientes com DA do que nos 109 idosos da mesma idade, representativos da população geral.

Através de um estudo de corte-transversal, tipo caso-controle, Green *et al.* ⁴⁸, avaliaram a associação entre sintomas depressivos e risco para DA e investigaram os aspectos temporais desta associação num total de 1.953 sujeitos com DA e 2.093 de seus parentes não afetados pela doença registrados no *Multi-institutional Research in Alzheimer's Genetic Epidemiology Study* (MIRAGE Study). Houve uma significativa associação entre sintomas depressivos e DA. De acordo com os resultados obtidos, concluíram que sintomas depressivos, antes do início da DA, estão associados com o seu desenvolvimento, mesmo nas famílias onde esses sintomas ocorreram mais do que 25 anos antes do início da DA.

Ownby *et al.* ⁴⁹ desenvolveram uma revisão sistemática de literatura sobre depressão e risco para DA. Encontrou OR 2,03 (1,73 – 2,38) para estudos de caso-controle e OR 1,90 (1,55 – 2,33) para estudos de coorte. O intervalo entre o diagnóstico de depressão e DA foi positivamente relacionado com um aumento do risco de desenvolvimento da DA, sugerindo que mais que um pródromo, depressão pode ser um fator de risco para DA.

Os estudos acima descritos sugerem uma associação entre depressão e aumento do risco para o desenvolvimento da DA. Entretanto, embora algumas hipóteses tenham sido levantadas e avaliadas nesses estudos, os fatores que explicam essa associação ainda não foram esclarecidos.

Algumas dessas hipóteses são favoráveis à depressão como um fator de risco para o desenvolvimento de DA:

? o humor depressivo é um fator que aumenta à susceptibilidade à DA através de outros mecanismos ³¹;

- ? tratamentos para depressão são fatores de risco para demência ⁴⁴;
- ? depressão afeta o limiar para a manifestação da demência ⁴⁴;
- ? depressão leva a um prejuízo do hipocampo através de uma cascata de hormônios glicocorticóides ⁴⁵;
- ? há algo na depressão que é potencialmente “tóxico” para o cérebro, predispondo uma vulnerabilidade para o desenvolvimento futuro da DA ⁴⁸.

Outras hipóteses, porém, são desfavoráveis:

- ? depressão é um sintoma de DA ⁵⁰;
- ? depressão e demência têm uma causa neurobiológica comum ⁵⁰;
- ? depressão é uma reação emocional ao declínio cognitivo ⁴⁴;
- ? depressão e demência partilham fatores de risco comuns ⁴⁴;
- ? depressão traz à tona às manifestações clínicas das doenças demenciais ⁴⁵;
- ? depressão é um sinal precoce de demência ^{31, 44, 45}.

Um estudo, realizado por O'Brien *et al.* ⁵¹, buscou evidências neuropatológicas - alterações nas placas neuríticas, emaranhados neurofibrilares e corpos de Lewy - para investigar se DA e demência vascular estão associadas com prejuízo cognitivo em idosos depressivos. Avaliaram 11 pacientes que foram a óbito durante um episódio de depressão maior. Nos resultados, encontraram que nenhum paciente apresentou corpos de Lewy e não encontraram diferença significativa entre o grupo que apresentou prejuízo cognitivo durante a depressão maior (n = 5) e o grupo que não apresentou prejuízo cognitivo (n = 4). Concluíram que os fatores neuropatológicos investigados não foram os

responsáveis pelo prejuízo cognitivo que alguns pacientes apresentaram, indicando que outros mecanismos devem explicar a associação entre prejuízo cognitivo e depressão, como também a hipótese de que depressão é um fator de risco para demência.

Tsai ³⁸, considerando o prejuízo cognitivo, verificado na depressão em idosos, como um fator que aumenta o risco de desenvolvimento da DA, sugere um fator patogênico comum entre a DA e a depressão maior: um comprometimento ou prejuízo no funcionamento do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF). Isso explicaria tanto a ocorrência de sintomas depressivos na DA como o prejuízo cognitivo verificado na depressão maior. Evidências que apóiam essa hipótese sugerem que o tratamento com antidepressivos, no início da depressão maior, em pacientes idosos, pode diminuir o risco de DA.

Os resultados de alguns estudos, citados abaixo, são contrários à hipótese da depressão como um fator de risco de desenvolvimento da DA. Uma observação importante relatada por Green *et al.* ⁴⁸ é que depressão ocorrendo muitos anos antes do início do declínio cognitivo constitui-se com mais clareza num fator de risco de desenvolvimento da DA. Entretanto, depressão ocorrendo um pouco antes ou concomitante ao início da demência é melhor explicada por outros mecanismos.

Chen *et al.* ⁴⁰, p. ex., avaliaram, através de um estudo de coorte, a relação temporal entre o aparecimento de sintomas depressivos e o início clínico de demência ou DA em uma amostra de 1.366 idosos (65 anos ou mais) de uma comunidade na Pennsylvania. Verificou-se que a probabilidade de desenvolvimento de depressão entre os idosos após o início de demência era bastante alta, comparados com os sujeitos sem demência. Entretanto, de acordo com os resultados, sintomas depressivos não aumentaram de forma significativa o risco de desenvolvimento de demência ou de DA. Sugerindo, a partir desta

amostra, que os sintomas depressivos apresentam-se como manifestações iniciais, mais do que preditores, da DA.

Em um outro estudo ⁵², onde foi investigado o funcionamento cognitivo de um grupo idosos com depressão de início precoce e um grupo de idosos com depressão de início tardio. Observou-se que o grupo com depressão de início tardio demonstrou maior prejuízo cognitivo na “*Mattis Dementia Rating Scale*” (MDRS) que o grupo com depressão de início precoce. As diferenças entre os grupos foram significativas. Verificou-se também que o tratamento para depressão no grupo de início tardio teve pouco efeito sobre este prejuízo. Concluiu-se, portanto, que o prejuízo cognitivo atribuído à depressão poderia já representar o início da DA.

Heun *et al.* ⁵⁰ avaliaram a relação temporal entre o início da DA e a ocorrência de depressão maior ao longo da vida em 146 pacientes, com mais de 55 anos, admitidos no Departamento de Psiquiatria da Universidade de Bonn – Alemanha e diagnosticados como portadores de DA. Neste estudo, foram testadas quatro hipóteses: (1) depressão e demência são transtornos completamente distintos; (2) depressão e demência têm uma causa neurobiológica comum ou depressão é um sintoma de DA; (3) depressão é um fator de risco ou um sintoma inicial de demência; e (4) depressão é uma reação emocional aos déficits cognitivos em DA. Dos 146 pacientes com DA, 57 receberam ao longo da vida diagnóstico de depressão maior. Também foi verificado, que a incidência de depressão neste grupo, comparada com a média da incidência de depressão em pacientes com DA e com a incidência de depressão na população geral, foi significativamente aumentada cinco anos antes (9 pacientes) e cinco anos após (18 pacientes) do início da demência. Para os autores, esta relação temporal favorece a hipótese de que um processo neurobiológico comum causa o declínio cognitivo e a depressão.

Um estudo prospectivo ⁵³, investigando os fatores de risco para DA, avaliou 194 casos de DA e 3.894 controles. Dentre outros resultados, não encontraram associação estatística significativa entre histórico familiar de demência, gênero, história de depressão, terapia de reposição hormonal, traumatismo crânio-encefálico, uso de anti-transpirantes, fumantes, hipertensão, doenças cardiovasculares ou acidente vascular cerebral. Portanto, esses fatores, inclusive depressão, não foram considerados risco para DA.

Em um estudo prospectivo controlado, Brodaty *et al.* ⁵⁴ avaliaram o desempenho neuropsicológico de 71 pacientes depressivos e 50 controles durante 25 anos de *follow-up*. Não foram encontradas diferenças significativas entre os pacientes e os controles em qualquer medida neuropsicológica. O estudo, portanto, não encontrou evidências de que depressão de início precoce seja um fator de risco para DA.

Diante do exposto, concluímos que os resultados de algumas pesquisas corroboram com a hipótese de que a depressão é um fator de risco para DA ^{31, 43-49}. Enquanto que os de outras, apresentam evidências contrárias a essa hipótese ^{40, 48, 50, 52-54}. Um resumo desta revisão, com os artigos pesquisados e dados relevantes, encontra-se na Tabela 2.

Esta revisão de literatura foi realizada através de uma extensa busca a publicações sobre o tema em bancos de dados informatizados. Consultamos, principalmente, o PubMed e o SciELO, utilizando os termos: “depressão”; “sintomas depressivos”; “fatores de risco”; “doença de Alzheimer”; “demência”; “idoso”. Outros bancos de dados consultados foram o Lilacs e o Medline. Para que não ficássemos limitados às palavras-chave utilizadas nos sistemas de busca informatizados, estendemos a nossa consulta às referências listadas nos artigos selecionados, como também a alguns livros de expressão na área de estudo.

Tabela 2 – Resumo da revisão de literatura sobre depressão como fator de risco para desenvolvimento da DA.

AUTORIA ANO	TIPO DE ESTUDO	N	RESULTADOS ESTATÍSTICOS IC = 95%	CONCLUSÃO
Speck <i>et al.</i> ⁴³ 1995	Caso-controle Retrospectivo	594	OR = 2,0 (0,9 – 4,6)	Aumenta o risco
Devanand <i>et al.</i> ³¹ 1996	Coorte Prospectivo	1.070	RR = 2,94 (1,76 – 4,91)	Aumenta o risco
van Reekum <i>et al.</i> ⁵² 1999	Prospectivo	245	31,5% depressão de início precoce 47,5% depressão de início tardio P = 0,004	Não aumenta o risco
Chen <i>et al.</i> ⁴⁰ 1999	Coorte Prospectivo	1.366	RR = 1,28 (0,51 – 3,20)	Não aumenta o risco
Jorm ⁴⁴ 2000	Meta-análise	12	RR = 1,16 – 3,50 caso-controle RR = 1,08 – 3,20 prospectivo	Aumenta o risco
Jorm ⁴⁵ 2001	Meta-análise	16	RRE = 2,0 (1,16 – 3,50) caso-controle RRE = 1,87 (1,09 – 3,20) prospectivo	Aumenta o risco
Lindsay <i>et al.</i> ⁵³ 2002	Coorte Prospectivo	4.088	OR = 1,44 (0,84 – 2,28)	Não aumenta o risco
Wilson <i>et al.</i> ⁴⁶ 2002	Coorte Prospectivo	821	RR = 1,19 (1,07 – 1,32)	Aumenta o risco
Heun <i>et al.</i> ⁵⁰ 2002	Retrospectivo	146	Cinco anos antes da DA: P = 0,021 (amostra) P < 0,001 (população geral) Cinco anos após à DA: P < 0,001 (amostra) P < 0,001 (população geral)	Não aumenta o risco
Brodaty <i>et al.</i> ⁵⁴ 2003	Coorte Prospectivo	122	?2 = 5,93 P < 0,01	Não aumenta o risco
Heun <i>et al.</i> ⁴⁷ 2003	Caso-controle Retrospectivo	185	38% casos 6,4% controles P < 0,001	Aumenta o risco
Green <i>et al.</i> ⁴⁸ 2003	Caso-controle Retrospectivo	4.046	OR = 2,13 (1,71 – 2,67)	Aumenta o risco
Ownby <i>et al.</i> ⁴⁹ 2006	Revisão sistemática	20	OR = 2,03 (1,73 – 2,38) caso-controle OR = 1,90 (1,55 – 2,33) coorte	Aumenta o risco

Abreviações: IC – intervalo de confiança; DA – Doença de Alzheimer; OR = *odds ratio*; RR = risco relativo; RRE: risco relativo estimado.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

- ? Verificar se história de depressão ao longo da vida constitui um fator de risco para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA).

Objetivos Específicos

- ? Pesquisar a ocorrência de episódio depressivo ao longo da vida em um grupo de idosos com diagnóstico firmado da DA.
- ? Pesquisar a ocorrência de episódio depressivo ao longo da vida em um grupo de idosos que não preenchem critérios diagnósticos para demência.
- ? Comparar a frequência de casos com história de depressão ao longo da vida entre os dois grupos de idosos.

MÉTODOS

Materiais

Os instrumentos utilizados na coleta de dados foram:

1. Questionário Sócio-Clinico-Demográfico
2. Questionário para Avaliar a Confiabilidade dos Dados Obtidos através do Informante

Elaborado pelos pesquisadores com o objetivo de fazer uma pré-seleção do informante através de alguns critérios de exclusão.

3. Mini-Exame do Estado Mental – MMSE

Escala de avaliação cognitiva, utilizada com o objetivo de auxiliar na investigação de possíveis déficits cognitivos em indivíduos de risco, como é o caso dos idosos ⁵⁵.

A versão utilizada foi a de Folstein & McHugh ⁵⁶ e a pontuação foi baseada no ponto de corte estabelecido por Almeida ⁵⁵.

4. Questionário para Avaliar Depressão ao Longo da Vida

Elaborado pelos pesquisadores, baseado nos critérios diagnósticos para episódio depressivo maior do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM-IV - TR ⁵⁷.

Casos

Foram entrevistados 53 pacientes idosos (acima de 60 anos) de três ambulatorios do serviço de saúde pública: Núcleo de Apoio ao Idoso (NAI) - UFPE, Ambulatório de Neurologia Cognitiva do Comportamento (ANCC) - UFPE e Centro de Referência de

Atendimento à Saúde do Idoso (CRASI) do Hospital Universitário Osvaldo Cruz – UPE. Preencheram critérios para participar da pesquisa os pacientes com diagnóstico de provável demência do tipo Alzheimer. No NAI, como também no ANCC o diagnóstico para DA é baseado nos critérios diagnósticos do “National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association” - NINCDS/ADRDA ⁵⁸. Já no CRASI, o diagnóstico para DA é feito através de critérios diagnósticos descritos na portaria nº 1016, de 23 de novembro de 2002, do Ministério da Saúde.

Controles

Foram entrevistados 115 idosos (acima de 60 anos). Desses, 102 eram alunos da Universidade Aberta à Terceira Idade (UnATI) - UFPE, seis eram pacientes da Policlínica Lessa de Andrade, e sete eram pacientes dos ambulatórios de urologia e oftalmologia do Hospital das Clínicas (HC) – UFPE. Dos critérios de inclusão, o primeiro foi estar engajado em algum tipo de atividade laborativa e/ou acadêmica. O segundo, foi obter pontuação acima de 23/24 pontos (com instrução escolar) ou 19/20 (sem instrução escolar) no MMSE ⁵⁵, evidenciando, assim, a ausência de déficit cognitivo. Os dois critérios foram estabelecidos para evitar a inclusão, neste grupo, de idosos demenciados ou mesmo com déficit cognitivo, que pudesse sugerir um quadro demencial. Após o pareamento por idade, gênero e nível de escolaridade, ficamos com 53 idosos no grupo dos controles.

Estudo Piloto

Inicialmente, elaboramos e desenvolvemos um estudo piloto com os seguintes objetivos: obter confiabilidade entre os entrevistadores na aplicação do MMSE; verificar a confiabilidade do Questionário para Avaliar Depressão ao Longo da Vida; e identificar possíveis dificuldades práticas de execução do projeto.

Neste estudo, foram entrevistados dez pacientes idosos com diagnóstico de DA atendidos no NAI (casos) e dez idosos alunos da UnATI (controles).

O protocolo de pesquisa dos casos foi composto pelo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); pelo Questionário Sócio-Clínico-Demográfico; pelo Questionário para Avaliar Depressão ao Longo da Vida; e pela Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – SCID-I – Módulo Episódios de Humor. O protocolo de pesquisa dos controles continha os mesmos itens do protocolo dos casos, complementado pelo MMSE.

Os protocolos de pesquisa foram aplicados por dois estudantes de medicina da UFPE, inseridos no Programa de Iniciação Científica - PIBIC, após o devido treinamento, sob a supervisão da pesquisadora responsável pelo presente estudo.

Tanto aos idosos demenciados, como aos não-demenciados foi solicitado que comparecessem à entrevista acompanhados por um parente ou alguém próximo, considerado o “melhor informante” do investigado. A participação do informante torna-se indispensável no caso dos pacientes demenciados, uma vez que estes apresentam prejuízos nas funções cognitivas, não podendo, portanto, prestar informações precisas acerca de si mesmo e do seu passado. Já para os idosos não-demenciados, o informante foi requisitado com o objetivo de igualar os procedimentos dos dois grupos.

Para obtermos a confiabilidade entre os entrevistadores na aplicação do MMSE, procedemos da seguinte forma: o MMSE era aplicado duas vezes em cada probando por entrevistadores diferentes em dois momentos distintos. Em um primeiro momento, um dos entrevistadores aplicava o protocolo de pesquisa completo, com exceção da SCID-I. Após a aplicação, era agendada para outro dia a segunda aplicação do MMSE, que era administrado pelo outro entrevistador.

No caso do Questionário para Avaliar Depressão ao Longo da Vida, a confiabilidade foi verificada da seguinte forma: a pesquisadora responsável pelo presente estudo aplicava o último item do protocolo de pesquisa, a SCID-I, considerada como *Gold Standart*.

Após a aplicação dos 20 protocolos completos. Foi feita uma avaliação baseada nos objetivos propostos para o estudo piloto. Retomando os objetivos: obter confiabilidade entre os entrevistadores na aplicação MMSE; verificar a confiabilidade do Questionário para Avaliar Depressão ao Longo da Vida; e identificar possíveis dificuldades práticas de execução do projeto. Ressaltamos que, nos dois primeiros objetivos, não tivemos a pretensão de validar o referido questionário, nem de utilizarmos cálculos estatísticos.

Inicialmente, comparamos os escores obtidos no MMSE aplicados por ambos os pesquisadores. Considerando que uma diferença de um ou dois pontos seria irrelevante, nos dez instrumentos administrados, houve uma concordância de 70%. Concluímos então que as variações que ocorreram não significavam uma diferença considerável. É importante ressaltar que nenhum dos controles submetidos ao MMSE obteve pontuação abaixo da média: 23/24 pontos (com instrução escolar) e 19/20 (sem instrução escolar) no MMSE. Caso isso ocorresse, o idoso seria encaminhado para o NAI, onde seria submetido a uma avaliação neurológica mais detalhada.

Em seguida, comparamos os resultados obtidos no Questionário para Avaliar Depressão ao Longo da Vida com os obtidos na SCID-I. A nossa pergunta era: o questionário e a SCID-I, quando aplicados em um mesmo idoso, resultavam em um mesmo diagnóstico? Verificamos que em 90% dos 20 casos isso ocorria. Entretanto, numa observação mais detalhada, verificamos que, desses 90%, 40%, aproximadamente, apresentava discordância na presença ou ausência de determinado sintoma depressivo.

Após uma discussão sobre o assunto, concluímos que a discordância era devida uma dificuldade dos entrevistadores em administrar o instrumento. Então, tornou-se necessário intensificar o treinamento dos entrevistadores na aplicação deste questionário. Também reformulamos a ordem das perguntas contidas no questionário porque percebemos que facilitaria a sua aplicação.

Encontramos ainda outros impasses. Por exemplo, existia uma grande dificuldade do idoso não-demenciado em comparecer à entrevista acompanhado por um informante. Diferentemente dos pacientes demenciados, que dependiam de um acompanhante para comparecerem ao serviço de atendimento médico. Remontamos à aplicação dos protocolos e chegamos a um consenso de que a participação do informante, neste grupo, havia sido passiva, uma vez que o entrevistado estava com as suas funções cognitivas em bom estado e respondia a todos os questionamentos. Na maioria dos casos, o informante não tinha conhecimento suficiente para responder ou confirmar o que era questionado. Tendo em vista que este impasse comprometeria a nossa coleta de dados, decidimos dispensar a participação do informante no grupo dos controles.

Também enfrentamos problemas com o informante do idoso demenciado. Ele vinha acompanhado, mas não necessariamente de alguém que pudesse ser considerado o “melhor informante”. Como nesse grupo a participação ativa do informante era indispensável, decidimos fazer uma pré-seleção do informante. Elaboramos, então, o Questionário para Avaliar a Confiabilidade dos Dados Obtidos através do Informante.

Ainda durante esta etapa, sentimos a necessidade de obtermos algumas informações referentes ao quadro demencial. Decidimos, então acrescentar ao Questionário Sócio-Clínico-Demográfico os seguintes dados: início dos sintomas demenciais e o grau da demência. Estes dados constavam nos prontuários dos pacientes e eram coletados antes das entrevistas. Saber, previamente, se a demência encontrava-se em um grau leve, moderado

ou avançado, ajudaria ao entrevistador a administrar melhor os questionamentos feitos ao paciente e seu informante. Este foi um dos fatores utilizados na pré-seleção do informante. Já o início dos sintomas demenciais, seria uma informação indispensável para a discussão dos resultados finais alcançados neste estudo. Uma vez que a relação temporal entre o quadro depressivo e o início dos sintomas demenciais é essencial para considerar ou não a depressão como um fator de risco para DA.

Coleta de Dados

A experiência do estudo piloto requereu algumas alterações nos protocolos de pesquisa. No protocolo de pesquisa dos casos (Anexo 1), foi acrescentado o Questionário para Avaliar a Confiabilidade dos Dados Obtidos através do Informante e, no Questionário Sócio-Clínico-Demográfico, dados sobre o quadro demencial. No protocolo dos controles (Anexo 2), foram retiradas partes que se referiam ao informante. Em ambos os protocolos, a SCID-I foi retirada.

Após todos os ajustes necessários, iniciamos a coleta de dados, simultaneamente, dos casos e controles. Entretanto, a demanda dos controles era bem maior que a dos casos. Diante disso, suspendemos, temporariamente, a coleta de dados dos controles e intensificamos a dos casos. Foi quando começamos a coleta em outros ambulatorios: ANCC e CRASI. Quando atingimos, aproximadamente, 50 casos, organizamos o banco de dados e iniciamos o pareamento dos grupos de acordo com as variáveis: idade, gênero e nível de escolaridade. Procedemos da seguinte forma: a partir de cada caso do nosso banco de dados, procurávamos, no banco de dados dos controles, um idoso semelhante em relação à idade, gênero e nível de escolaridade. Durante o processo de pareamento, excluímos alguns controles, que não preenchiam os critérios para o pareamento, e retomamos a coleta de dados à procura de 13 novos controles que preenchessem esses critérios.

Análise Estatística

Para análise dos dados, foram obtidas distribuições absolutas e percentuais para as variáveis nominais e medidas estatísticas para a variável idade (técnicas de estatística descritiva). O teste foi o χ^2 de independência, incluindo o *odds ratio* e um intervalo de confiança para a referida medida.

O nível de significância utilizado na decisão dos testes estatísticos foi de 5% (0,05).

Os dados foram digitados na planilha Excel e o “software” utilizado para a obtenção dos cálculos estatísticos foi o SAS (*Statistical Analysis System*) - versão 8.

Aspectos Éticos

Os procedimentos desta pesquisa foram iniciados após aprovação do projeto de pesquisa (Anexo 3), incluindo o TCLE, pelo Comitê de Ética em Pesquisas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, conforme Resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde.

Os pesquisadores apresentaram o TCLE aos participantes da pesquisa, forneceram os esclarecimentos que se faziam necessários, e, diante do consentimento, solicitaram ao idoso e ao seu informante a assinatura do termo.

Na apresentação do TCLE, os participantes da pesquisa foram informados quanto aos riscos que estariam expostos e aos benefícios que receberiam.

RESULTADOS

A idade dos casos variou de 60 a 89 anos, a média foi 76,8 anos e o desvio padrão 7,8 anos. A idade dos controles variou de 60 a 87 anos, a média foi 74,5 anos e o desvio padrão 7,4 anos.

A Tabela 3 apresenta o estudo da faixa etária, gênero e anos de escolaridade. O maior percentual de pacientes em cada grupo correspondeu aos que tinham 71 a 80 anos (45,3% dos casos e 56,6% dos controles). Em relação ao gênero, a maioria dos pacientes em cada grupo era do gênero feminino, com diferença de apenas 1,9% mais elevado nos casos (71,7% x 69,8%). A maioria em cada grupo teve até oito anos de escolaridade (77,4% dos casos e 64,2% dos controles). Para nenhuma das variáveis analisadas na Tabela 5 comprova-se diferença significativa entre os grupos ao nível de 5,0%, conforme resultados de p e dos intervalos de confiança para o *odds ratio* ($p < 0,05$).

Tabela 3 – Distribuição dos idosos segundo a idade, gênero e escolaridade por grupo

Variável	Grupo				Valor de p	OR (IC 95%)
	Casos		Controle			
	n	%	n	%		
? Faixa Etária						
Até 70	10	18,9	13	24,5	p ⁽¹⁾ = 0,146	1,00
71 a 80	24	45,3	30	56,6		1,04 (0,39 a 2,78)
81 ou mais	19	35,8	10	18,9		2,47 (0,80 a 7,61)
TOTAL	53	100,0	53	100,0		
? Gênero						
Masculino	15	28,3	16	30,2	p ⁽¹⁾ = 0,831	1,00
Feminino	38	71,7	37	69,8		1,09 (0,47 a 2,53)
TOTAL	53	100,0	53	100,0		
? Escolaridade						
? 8 anos	41	77,4	34	64,2	p ⁽¹⁾ = 0,135	1,91 (0,81 a 4,48)
> 8 anos	12	22,6	19	35,8		1,00
TOTAL	53	100,0	53	100,0		

(1) – Através do teste χ^2 de Pearson.

A Tabela 4 analisa a história de depressão ao longo da vida. O percentual de idosos com depressão foi 7,6% mais elevado nos casos do que nos controles. Entretanto, não se comprova diferença significativa entre os dois grupos em relação à história de depressão ao longo da vida ($p < 0,05$ e intervalo para OR que exclui o valor 1,00).

Tabela 4 – Avaliação de história de depressão ao longo da vida

História de depressão	Grupo Casos		Grupo Controle		Valor de p	OR (IC 95%)
	n	%	n	%		
Sim	17	32,1	13	24,5	$p^{(1)} = 0,388$	1,45 (0,62 a 3,40)
Não	36	67,9	40	75,5		
TOTAL	53	100,0	53	100,0		

(*) – Diferença significativa a 5,0%.

(1) – Através do teste χ^2 de Pearson.

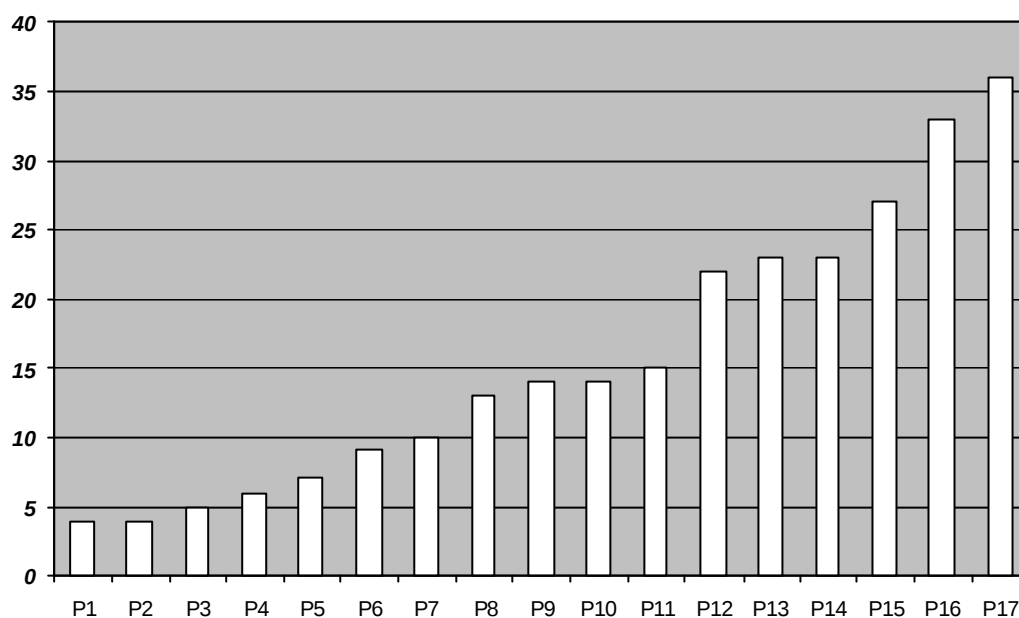
A Tabela 5 apresenta a avaliação da relação temporal entre o episódio depressivo e o início da DA nos casos: 20,7% de 53 pacientes apresentaram sintomas depressivos há mais de dez anos do início da DA e 11,3% dentro dos dez anos anteriores ao início da DA. Considerando apenas os 17 pacientes que relataram sintomas depressivos ao longo da vida: 11 (64,7%) apresentaram os sintomas depressivos há mais de dez anos do início da DA e 6 (35,3%) dentro dos dez anos anteriores ao início da DA.

Tabela 5 – Avaliação da relação temporal entre o episódio depressivo e o início da DA para o grupo dos casos

Localização temporal do episódio depressivo	N	%
Não relatou episódio depressivo	36	67,2
Dentro dos dez anos anteriores ao início da DA	6	11,3
Há mais de dez anos do início da DA	11	20,7
TOTAL	53	100,0

A Figura 1 ilustra o intervalo entre a ocorrência dos sintomas depressivos e o início da DA na amostra estudada.

Figura 1 – Relação temporal (em anos) entre os sintomas depressivos e o início da DA nos 17 pacientes.



Os principais dados coletados em ambos os grupos estão descritos de forma individualizada nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6 – Banco de dados dos casos

N	IDADE	GÊNERO		ESCOLARIDADE		DEPRESSÃO	
		M	F	= 8 anos	> 8 anos	SIM	NÃO
1	76		X	X			X
2	87		X	X			X
3	83	X			X		X
4	80	X		X			X
5	73	X		X			X
6	81	X		X			X
7	87		X	X		X	
8	77		X	X			X
9	88		X	X			X
10	77		X	X			X
11	87	X		X			X
12	79		X		X	X	
13	62		X	X		X	
14	82	X		X		X	
15	86		X		X		X
16	84	X		X		X	
17	74		X	X			X
18	80		X	X			X
19	71		X	X		X	
20	66		X	X		X	
21	64		X	X			X
22	86	X		X			X
23	67		X		X		X
24	85	X		X		X	
25	83		X	X		X	
26	77		X	X			X
27	67		X		X	X	
28	71		X	X		X	
29	69		X	X		X	
30	71		X		X		X
31	75		X	X			X
32	75		X		X		X
33	84	X			X		X
34	84		X	X			X
35	72	X		X			X
36	70	X		X			X
37	76		X	X			X
38	76	X		X			X
39	89		X	X			X
40	77		X		X		X
41	83		X	X		X	
42	72		X	X			X
43	78	X		X		X	
44	86	X		X			X
45	62	X		X		X	
46	76		X	X		X	
47	73		X	X		X	
48	89		X	X			X
49	76	X		X			X
50	60		X		X		X
51	88		X	X			X
52	74		X		X		X
53	63		X		X		X

Tabela 7 – Banco de dados dos controles

N	IDADE	GÊNERO		ESCOLARIDADE		DEPRESSÃO	
		M	F	= 8 anos	> 8 anos	SIM	NÃO
1	60	X			X		X
2	87	X		X			X
3	70	X			X		X
4	71	X			X		X
5	81	X			X	X	
6	84	X			X	X	
7	73		X	X			X
8	75		X	X			X
9	79		X	X		X	
10	77		X	X			X
11	84		X	X			X
12	84		X		X		X
13	80		X		X		X
14	83		X		X		X
15	85	X		X			X
16	80		X		X		X
17	83		X	X			X
18	62		X	X		X	
19	65		X	X			X
20	65		X	X		X	
21	79		X	X			X
22	64		X	X			X
23	84		X	X			X
24	77		X		X		X
25	79		X		X		X
26	72		X		X		X
27	64		X	X			X
28	71		X		X	X	
29	61		X	X		X	
30	68		X	X			X
31	77		X		X	X	
32	75		X		X		X
33	79		X	X			X
34	72	X		X			X
35	68	X		X		X	
36	80		X		X	X	
37	78		X	X			X
38	80		X		X		X
39	79		X	X			X
40	80		X		X		X
41	80	X		X			X
42	82	X		X		X	
43	71	X		X		X	
44	73	X		X			X
45	60	X			X		X
46	65	X		X			X
47	60	X		X			X
48	75		X	X			X
49	72		X	X			X
50	72		X	X			X
51	72		X	X			X
52	74		X	X			X
53	76		X	X		X	

DISCUSSÃO

Desde a década de 80, a depressão vem sendo estudada como um fator de risco para o desenvolvimento da DA^{59,60}. As primeiras publicações investigavam a associação entre história de depressão ao longo da vida e DA. Posteriormente, o interesse estendeu-se para avaliar a relação temporal entre a depressão e o início da DA⁶¹.

Avaliamos estatisticamente a associação entre depressão ao longo da vida e o desenvolvimento da DA. A relação temporal entre os episódios depressivos e o início da DA foi discutida apenas de forma descritiva.

Os nossos resultados, $p = 0,39$ e $OR = 1,45$ ($0,62 - 3,40$), não foram significativos para episódios depressivos como fator de risco para o desenvolvimento da DA, assim como alguns estudos citados anteriormente^{40, 48, 50, 52-54}. Entretanto, outros^{31, 43-49} encontraram resultados significativos, dentre esses, dois são meta-análises^{44,45} e uma revisão sistemática⁴⁹. Ressaltamos que, segundo, Scalco e van Reekum¹¹, meta-análise e revisão sistemática, juntamente com estudo randomizado controlado, são considerados os tipos de pesquisa científica com o maior nível de evidência. Como podemos observar na Tabela 2, os resultados dos estudos que avaliam a depressão como fator de risco para DA são conflitantes.

Embora a nossa amostra tenha sido relativamente pequena, $n = 106$, em relação a outros estudos que investigam o mesmo tema, fizemos uma simulação estatística, aumentando-a para 200 casos e 200 controles e mantendo a mesma proporção de relato de depressão ao longo da vida. Não verificamos, entretanto, alteração nos resultados. O tamanho das amostras de Brodaty *et al.*⁵⁴ e Heun *et al.*⁵⁰ foi semelhante ao da nossa, respectivamente 122 e 146 participantes. Ambos os estudos, assim como o nosso,

concluíram que depressão não aumenta o risco para DA. Entretanto, Chen *et al.*⁴⁰ e Lindsay *et al.*⁵³, que utilizaram amostras bem maiores, respectivamente 1.366 e 4.088 participantes, chegaram à mesma conclusão.

Quanto à representatividade da amostra, embora os pacientes com DA tenham sido recrutados de três ambulatórios diferentes, todos funcionam em hospitais universitários de referência na cidade. Por se tratar de hospitais públicos, localizados na mesma cidade, não é esperado que diferenças clínicas e/ou demográficas ocorram na amostra estudada. Além disso, o diagnóstico de DA estabelecido nesses ambulatórios é baseado em critérios de referência. O NAI e o ANCC seguem os critérios diagnósticos do “National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association” - NINCDS/ADRDA⁵⁸. Já o CRASI, obedece aos critérios descritos na portaria nº 1016, de 23 de novembro de 2002, do Ministério da Saúde.

Consideramos o pareamento dos grupos um ponto relevante no nosso trabalho por dois motivos: a escolha das variáveis - idade, gênero e nível de escolaridade - foi baseada em estudos de referência^{31, 40, 43, 48, 50, 52}; e nenhuma das variáveis pareadas apresentou diferença significativa entre os grupos (Tabela 3).

Tendo em vista os potenciais vieses da coleta de dados retrospectiva, na investigação de episódios depressivos ao longo da vida, procuramos minimizá-los de duas formas: os entrevistadores só iniciaram quando estavam hábeis na aplicação do Questionário para Avaliar Depressão ao Longo da Vida; e estabelecemos critérios para a escolha do “melhor informante” através do Questionário para Avaliar a Confiabilidade dos Dados Obtidos através do Informante.

Houve uma diferença entre os grupos no que se refere à fonte de informações, ou seja, a coleta de dados dos pacientes demenciados era feita com a participação de um informante, enquanto que, na dos idosos não-demenciados, não havia a pessoa do

informante. O estudo realizado por Grenn *et al.* ⁴⁸ também apresentou diferença nesse aspecto, denominado pelos autores de “relato assimétrico de informação”. Entretanto, baseados na experiência do estudo piloto, não consideramos que esse seja um viés na nossa pesquisa.

Grenn *et al.* ⁴⁸ alerta para o estigma social relacionado à depressão como um potencial viés, ou seja, devido a esse estigma, informações sobre sintomas depressivos poderiam ser omitidas. A probabilidade de vieses desse tipo terem ocorrido na nossa pesquisa diminuiu bastante devido à construção de uma boa relação entrevistador-entrevistado. Estabeleceu-se uma relação de empatia mútua, tanto nos casos, como nos controles. Isso, além de validar as informações obtidas, também facilitou bastante a coleta de dados.

Apesar das possíveis limitações, às quais as pesquisas científicas estão vulneráveis, uma das principais relevâncias do nosso estudo é o fato dele ser único nacionalmente no que se refere à temática, ou seja, não encontramos na literatura nenhum outro que avalie depressão como fator de risco de desenvolvimento da DA.

Quanto à relação temporal entre os episódios depressivos e o início da DA, a maioria dos casos - 11 casos (64,7%) - que relatou episódios depressivos ao longo da vida, localizou estes como ocorrendo há mais de dez anos do início da DA. Cinco desses ocorreram há mais de 20 anos. Dos seis casos (11,3%) que relataram episódios depressivos há menos de dez anos do início da DA, apenas dois foram há menos de cinco anos e um há cinco anos. Avaliando esses dados de acordo com alguns estudos ^{43, 48, 49, 50, 52}, a depressão nessa sub-amostra tende a ser melhor explicada como um fator de risco para DA. Os intervalos entre a ocorrência dos sintomas depressivos e o início da DA na amostra estudada encontram-se ilustrados na Figura 1.

Segundo Green *et al.* ⁴⁸, depressão ocorrendo muitos anos antes do início do declínio cognitivo constitui-se com mais clareza num fator de risco de desenvolvimento de DA. Entretanto, depressão ocorrendo um pouco antes ou concomitante ao início da demência é melhor explicada por outros mecanismos. Eles encontraram associação significativa quando os sintomas depressivos ocorreram num período mais longo, até 25 anos do início da DA, embora, a associação mais significativa tenha sido quando os sintomas depressivos ocorreram dentro de um ano antes do início da DA.

No estudo de Speck *et al.* ⁴³, onde foi avaliada essa relação temporal, a associação entre depressão e DA só foi significativa para os sintomas depressivos ocorrendo há mais de 10 anos do início da DA. Resultado esse, evidenciado na revisão sistemática desenvolvida por Ownby *et al.* ⁴⁹, na qual o intervalo entre o diagnóstico de depressão e DA foi positivamente relacionado com um aumento do risco de desenvolvimento de DA.

Já Heun *et al.* ⁵⁰, detectou que a incidência de depressão cinco anos antes e cinco anos após o início da DA excedia significativamente a incidência esperada, comparada com a média de incidência de depressão na amostra estudada e com a incidência esperada de depressão na população geral. Chen *et al.* ⁴⁰ encontraram resultados semelhantes: verificaram que a probabilidade de desenvolvimento de depressão entre os idosos, após o início de demência, era bastante alta, comparados com os idosos sem demência. Nessa mesma linha, van Reekum *et al.* ⁵², investigando o prejuízo cognitivo, só encontrou resultados significativos no grupo de idosos com depressão de início tardio. Avaliando o desempenho neuropsicológico, Brodaty *et al.* ⁵⁴ não encontrou evidências de que depressão de início precoce é um fator de risco para DA.

Como podemos observar, depressão como fator de risco para o desenvolvimento da DA permanece um tema bastante controverso. A literatura atual ainda apresenta

inconsistência nos resultados quanto à associação entre depressão e DA e, até mesmo, quanto à relação temporal entre essas duas variáveis.

Jorm ⁴⁵, na sua segunda meta-análise, procurou esclarecer a associação entre história de depressão e DA, buscando evidências para seis hipóteses levantadas: (1) tratamentos para depressão são fatores de risco para demência; (2) depressão e demência partilham fatores de risco comuns; (3) depressão é um pródomo de demência; (4) depressão é uma reação emocional ao declínio cognitivo; (5) depressão traz à tona às manifestações clínicas das doenças demenciais; e (6) depressão leva a um prejuízo do hipocampo através de uma cascata de hormônios glicocorticóides. Entretanto, as evidências encontradas não esclareceram as hipóteses levantadas.

O' Brien *et al.* ⁵¹ concluíram que os fatores neuropatológicos (alteração nas placas neuríticas, emaranhados neurofibrilares e corpos de Lewy) não foram os responsáveis pelo prejuízo cognitivo que alguns pacientes apresentaram, indicando que outros mecanismos devem explicar a associação entre prejuízo cognitivo e depressão, como também a hipótese de que depressão é um fator de risco para demência. Nesta mesma linha de raciocínio, Tsai³⁸ sugere um fator patogênico comum entre a DA e a depressão maior: um comprometimento ou prejuízo no funcionamento do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF). Outras hipóteses foram levantadas ^{31, 48, 50} para esclarecer essa associação, entretanto restam mais dúvidas e questionamentos do que certezas.

Apesar da nossa pesquisa não ter encontrado diferença significativa entre os dois grupos em relação à história de depressão ao longo da vida, a maioria dos estudos ^{31, 43-49, 59-61}, inclusive os de maior nível de evidência científica, concluem que a depressão constitui um fator de risco para DA.

Desta forma, consideramos necessário o desenvolvimento de novas pesquisas que investiguem prospectivamente e procurem esclarecer essa associação. A possível confirmação dessa hipótese e a compreensão dos mecanismos envolvidos nessa associação, podem fornecer importantes subsídios que auxiliem no desenvolvimento de novas estratégias de prevenção da DA.

Entretanto, enquanto essa questão não for esclarecida, todos esses questionamentos podem servir como um alerta para os profissionais de saúde que tratam idosos com histórico de depressão, no sentido de direcionar a atenção para a investigação rotineira dos aspectos cognitivos.

CONCLUSÃO

Não encontramos diferença estatisticamente significativa na frequência de depressão ao longo da vida entre os casos e os controles: $p = 0,39$ e $OR = 1,45$ ($0,62 - 3,40$). Portanto, história de depressão ao longo da vida, na amostra estudada, não constitui fator de risco para Doença de Alzheimer (DA).

Quanto à relação temporal entre os episódios depressivos e o início da DA, a maioria dos casos - 11 casos (64,7%) - que relatou episódios depressivos ao longo da vida, localizou estes como ocorrendo há mais de dez anos do início da DA. Cinco desses ocorreram há mais de 20 anos. Dos seis casos (11,3%) que relataram episódios depressivos há menos de dez anos do início da DA, apenas dois foram há menos de cinco anos e um há cinco anos. Avaliando esses dados de acordo com a literatura, a depressão nessa sub-amostra tende a ser melhor explicada como um fator de risco para DA.

A literatura atual ainda apresenta inconsistência nos resultados tanto no que se refere à associação entre depressão e DA como quanto à relação temporal entre essas duas variáveis. Consideramos, portanto, necessário o desenvolvimento de novas pesquisas que investiguem prospectivamente a depressão como fator de risco para DA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS *

1. Tamai S. Epidemiologia do envelhecimento no Brasil. In: Orestes V, Almeida OP, editores. Depressão e demência no idoso. São Paulo: Lemos Editorial; 1997. p. 11-24.
2. IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [citada em 01 Ago 2006]. Brasil em Síntese. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/brasil_em_sintese
3. Garrido R, Menezes PR. O Brasil está envelhecendo: boas e más notícias por uma perspectiva epidemiológica. Rev Bra Psiquiatr 2002;24 Supl 1:S3-6.
4. Ramos LR, Veras RP, Kalache A. Envelhecimento populacional: uma realidade brasileira. Rev Saúde Publ. 1987;21:211-24.
5. Caramelli P, Barbosa MT. Como diagnosticar as quatro causas mais freqüentes de demência. Rev Bra Psiquiatr 2002;24 Supl 1:S7-10.
6. Herrera Jr E, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini R. Epidemiological survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. Alzheimer Dis Assoc Disord 2002;16:103-8.
7. Nitrini R, Caramelli P, Herrera Jr E, et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. Alzheimer Dis Assoc Disord 2004;18:241-6.
8. Almeida OP, Bottino C. Em busca das causas da doença de Alzheimer. Rev ABP-APAL 1996;18(4):117-24.
9. Blennow K, Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer' s disease. Lancet 2006;368:387-403.
10. Scalco MZ, van Reekum R. Prevention of Alzheimer disease. Can Fam Physician 2006;52:200-7.
11. Pope SK, Shue VM, Beck C. Will a healthy lifestyle help prevent Alzheimer' s disease? Ann Rev Public Health 2003;24:111-32.

* Segundo as normas de Vancouver (<http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniformrequirements.html>) .

12. Forster DP, Newens AJ, Kay DW, Edwardson JA. Risk factors in clinically diagnosed pre senile dementia of the Alzheimer type: a case-control study in northern England. *J Epidemiol Community Health* 1995;49(3):253-8.
13. Slooter AJ, Cruts M, Kalmijn S, Hofman A, Breteler MM, Van Broeckhoven C, et al. Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a population-based incidence study: the Rotterdam Study. *Arch Neurol* 1998;55:964-8.
14. Temple V, Jozsvai E, Konstantareas MM, Hewitt TA. Alzheimer dementia in Down's syndrome: the relevance of cognitive ability. *J Intellect Disabil Res* 2001;45:47-55.
15. Oliver C, Crayton L, Holland A, Hall S, Bradbury J. A four-year prospective study of age related cognitive change in adults with Down's syndrome. *Psychol Med* 1998;28(6):1365-77.
16. De Ronchi D, Fratiglioni L, Rucci P, Paternico A, Graziani S, Dalmonte E. The effect of education on dementia occurrence in an Italian population with middle to high socioeconomic status. *Neurology* 1998;50:1231-8.
17. Baldi I, Lebailly P, Mohamed-Brahim B, Letenneur L, Dartigues JF, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol* 2003;157(5):409-14.
18. Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giora A. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on, a partial replication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:857-62.
19. Ganguli M, Burmeister LA, Seaberg EC, Belle S, DeKosky ST. Association between dementia and elevated TSH: a community-based study. *Biol Psychiatry* 1996;40:714-25.
20. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53(6):733-7.
21. Wu C, Zhou D, Wen C, Zhang L, Como P, Qiao Y. Relationship between blood pressure and Alzheimer's disease in Linxian County, China. *Life Sci* 2003;72(10):1125-33.

22. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen Project. A 6-year follow-up study. *Arch Neurol* 2003;60:223-8.
23. van Exel E, de Craen AJ, Gussekloo J, Houx P, Bootsma-van der Wiel A, Macfarlane PW, et al. Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in the oldest old. *Ann Neurol* 2002;51:716-21.
24. Sheehan B, Fazel S. Elevated plasma total homocysteine levels increased the risk for dementia in the elderly. *ACP J Club* 2002;137(2):76.
25. Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Neurology* 2004;63:1181-6.
26. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004;61:661-6.
27. Honig LS, Tang MX, Albert S, Costa R, Luchsinger J, Manly J, et al. Stroke and the risk of Alzheimer disease [published erratum appears in *Arch Neurol* 2003;61:368]. *Arch Neurol* 2003;60:1707-12.
28. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Krag-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60:387-92.
29. Wilson RS, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Parkinsonianlike signs and risk of incident Alzheimer disease in older persons. *Arch Neurol* 2003;60:539-44.
30. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T. The course of geriatric depression with "reversible dementia": a controlled study. *Am J Psychiatry* 1993;150:1693-9.
31. Devanand DP, Sano M, Tang M, Taylor S, Gurland BJ, Wilder D, et al. Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:175-82.

32. Steffens DC, Plassman BL, Helms MJ, Welsh-Bohmer KA, Saunders AM, Breitner CS. A twin study of late-onset depression and apolipoprotein E e4 as risk factors for Alzheimer' s disease. *Biol Psychiatry* 1997;41:851-6.
33. Jorm AF, Van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, et al. Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer' s disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991;20(Suppl 2):S43-7.
34. Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1662-6.
35. Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatrics* 2004;16(2):129-40.
36. Kim KY, Wood BE, Wilson MI. Risk factors for Alzheimer' s disease: an overview for clinical practitioners. *Consult Pharm* 2005;20(3):224-30.
37. Qiu CX, Winblad B, Fratiglioni L. Risk factors for dementia and Alzheimer' s disease- findings from a community-based cohort study in Stockholm, Sweden [abstract]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2005;26(11):882-7.
38. Tsai S. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between major depression and Alzheimer' s disease? *Med Hypotheses* 2003;61(1):110-3.
39. Snowdon J. Qual é a prevalência de depressão na terceira idade? *Rev Bras Psiqui* 2002; 24 Supl 1:S42-7.
40. Chen P, Ganguli M, Mulsant B, DeKosky ST. The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: a community-based prospective study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:261-6.
41. Stoppe Jr A, Louzã Neto MR. Depressão na terceira idade: apresentação clínica e abordagem terapêutica. 2ª ed. São Paulo: Lemos Editorial; 1999.
42. Kiloh LG. Pseudodementia. *Acta Psychi at Scand* 1961;37:336-51.

43. Speck CE, Kukull WA, Brenner DE, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, et al. History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1995;6(4):366-9.
44. Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? a review. *Gerontology* 2000;46(4):219-27.
45. Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Aust and N Z J Psychiatry* 2001;35(6):776-81.
46. Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Aggarwal NT, Schneider JS, Bach J, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology* 2002;59(3):364-70.
47. Heun R, Kockler M, Ptak Ursula. Lifetime symptoms of depression in Alzheimer's disease. *Euro Psychiatry* 2003;18:63-9.
48. Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60:753-9.
49. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(5):530-8.
50. Heun R, Kockler M, Ptak Ursula. Depression in Alzheimer's disease: is there a temporal relationship between the onset of depression and the onset of dementia? *Euro Psychiatry* 2002;17:254-8.
51. O'Brien J, Thomas A, Ballard C, Brown A, Ferrier N, Jaros E, et al. *Biol Psychiatry* 2001;49(2):130-6.
52. van Reekum R, Simard M, Clarke D, Binns MA, Conn D. Late-life depression as a possible predictor of dementia: cross-sectional and short-term follow-up results. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;7(2):151-9.
53. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, Hill GB, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2002;156(5):445-53.

54. Brodaty H, Luscombe G, Anstey KJ, Cramsie J, Andrews G, Peisah C. Neuropsychological performance and dementia in depressed patients after 25-year follow-up: a controlled study. *Psychol Med* 2003;33:1263-75.
55. Almeida OP. Mini Exame do Estado Mental e o diagnóstico de demência no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56(3-B):605-12.
56. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975;12:189-98.
57. American Psychiatric Association. DSM-IV – TR – Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Porto Alegre: Artmed; 2002.
58. McKhann GM, Drachman D, Folstein MF, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group. *Neurology* 1984;34:939-44.
59. French LR, Schuman LM, Mortimer JA, Hutton JT, Boatman RA, Christians B. A case-control study of dementia of the Alzheimer type. *Am J Epidemiol* 1985;121:414-21.
60. Shalat SL, Seltzer B, Pidcock C, Baker EL. Risk factors for Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurology* 1987;37:1630-3.
61. Broe GA, Henderson AS, Creasy H, et al. A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology* 1990;40:1698-707.

ANEXO 1

Protocolo de Pesquisa dos Casos



PROTOCOLO DE PESQUISA

DEPRESSÃO COMO FATOR DE RISCO DE DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

PESQUISADOR(A): _ _ _ _ _ ENTREVISTADO (iniciais): _ _ _



***Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Neuropsiquiatria***

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: **“Depressão como um fator de risco de desenvolvimento da Doença de Alzheimer”**

Pesquisador responsável: Ilduara Valéria Sidrim Figueiredo - Departamento de Neuropsiquiatria/HC-UFPE

Você está convidado(a) a participar voluntariamente de uma pesquisa clínica. Leia atentamente as informações abaixo antes de dar o seu parecer:

- 1- Esta pesquisa tem por objetivo verificar a associação entre história de depressão ao longo da vida e o desenvolvimento da Doença de Alzheimer.
- 2- Eu estou sendo convidado(a) a participar desta pesquisa porque tenho idade igual/acima de 65 anos, período em que a Doença de Alzheimer se desenvolve com mais frequência.
- 3- Caso eu aceite participar deste estudo, terei que responder a um questionário e submeter-me a um teste de avaliação neuropsicológica.
- 4- Ao participar deste projeto, poderei sentir-me constrangido por estar sendo questionado sobre questões pessoais. Também estarei sujeito a uma certa expectativa e/ou constrangimento ao sentir-me testado, caso seja submetido(a) a uma avaliação neuropsicológica.
- 5- O potencial benefício para a sociedade é que este estudo poderá fornecer importantes subsídios que auxiliem no desenvolvimento de novas estratégias de prevenção da Doença de Alzheimer. Em particular, caso seja submetido(a) a uma avaliação neuropsicológica, se verificado a presença de déficit cognitivo, serei encaminhado para avaliação neurológica, tendo a oportunidade de receber um tratamento adequado, se diagnosticado um quadro demencial.
- 6- As informações produzidas nesta tarefa serão mantidas em lugar seguro, codificadas, e a identificação só poderá ser realizada pelo pessoal envolvido diretamente com a pesquisa.

E caso o material venha a ser utilizado para publicação científica ou atividades didáticas, não serão utilizados nomes que possam vir a me identificar.

- 7- Minha participação nesse estudo é totalmente voluntária. Mesmo que eu decida participar, terei a liberdade para me desligar da pesquisa a qualquer momento, sem incorrer em penalidade.
- 8- Eu poderei fazer todas as perguntas que considerar necessárias antes de concordar em participar da pesquisa, ou a qualquer momento durante o estudo.

Eu li e entendi todas as informações sobre este estudo e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Desta forma, consinto voluntariamente em participar da presente pesquisa.

_____ Nome do entrevistado(a)	_____ Assinatura
_____ Nome do(a) informante	_____ Assinatura
_____ Nome do pesquisador(a)	_____ Assinatura

Recife, ____ de _____ de _____

A sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Em caso de dúvidas entre em contato:

Ilduara Valéria Sidrim Figueiredo (pesquisadora responsável)

Fone: (81) 92074239

QUESTIONÁRIO PARA AVALIAR A CONFIABILIDADE DOS DADOS OBTIDOS ATRAVÉS DO INFORMANTE

Nome do Informante:

Endereço:

Telefone:

1. Qual a natureza do informante?

Obs₁:

2. Qual a idade* do informante?

* menor de idade é um critério de exclusão

Se o **grau de demência** for
AVANÇADO e o **grau de contato** for
POUCO e/ou o **tempo de contato** for de
10 A 30 ANOS e/ou o **conhecimento**
acerca dos problemas de saúde mental
for de POUCO a MODERADO, solicitar
outro informante. Caso não haja,
prosseguir a pesquisa considerando esta
limitação.

3. Qual o grau de contato do informante
com o Sr(a)... ?

- () Muito pouco
(menos que 1x a cada 2 semanas)
- () Pouco
(1x a cada 2 semanas)
- () Moderado
(1x por semana)
- () Muito
(de 3 a 4 dias por semana)
- () Bastante
(todos os dias da semana)

Obs₂:

Se o **grau de demência** for
AVANÇADO e o **grau de contato** for
MUITO POUCO ou o **tempo de contato**
for > 10 ANOS ou o **conhecimento**
acerca dos problemas de saúde mental
for NADA, solicitar outro informante.
Caso não haja, excluir o Sr(a)... da
pesquisa.

4. Durante quanto tempo* o informante
tem contato com o Sr(a)... ?

* não considerar o tempo decorrido após o início dos sintomas de DA

- () > 10 anos
- () de 10 a 30 anos
- () de 30 a 60 anos
- () < de 60 anos

5. Quanto o informante sabe sobre os
problemas de saúde, principalmente os de
saúde mental, que o Sr(a)... enfrentou ao
longo da vida?

- () nada
- () pouco
- () moderadamente
- () muito
- () tudo

Para ser preenchido pelo pesquisador apenas nos casos em que for detectado depressão ao longo da vida.

6. Qual o grau de conhecimento do informante acerca do episódio depressivo?

- () Nenhum
(não teve conhecimento)
- () Moderado
(teve conhecimento, mas não presenciou)
- () Muito
(presenciou)

Obs₃:

Se o **grau de demência** for AVANÇADO e o **grau de conhecimento acerca do episódio depressivo** for MODERADO, solicitar outro informante. Caso não haja, o Sr(a)... continuará na pesquisa, considerando-se esta limitação.

Obs₄:

Se o **grau de demência** for AVANÇADO e o **grau de conhecimento acerca do episódio depressivo** for NENHUM, solicitar outro informante. Caso não haja, o Sr(a)... será excluído da pesquisa da pesquisa.

QUESTIONÁRIO SÓCIO-CLÍNICO-DEMOGRÁFICO

Nome do Entrevistado:

Endereço:

Telefone:

1.Data de nascimento: 2.Idade: 3.Sexo: ☐ M ☐ F

4. Estado Civil:
solteiro ☐ casado ☐ viúvo ☐ divorciado ☐ outros ☐

5. Naturalidade (onde nasceu): 6. Procedência (onde mora):

7. Religião:
católico ☐ protestante ☐ evangélico ☐ espírita ☐
ateu ☐ sem religião ☐ outra ☐ Qual?

8. Profissão (ocupação principal ao longo da vida):

9. Etnia:
branca ☐ negra ☐ amarela ☐ parda/mulata ☐ outras ☐

10. Grau de Escolaridade:

- ☐ Grupo 0 (sem escolaridade)
☐ Grupo I (1 – 4 anos de escolaridade)
☐ Grupo II (5 – 8 anos de escolaridade)
☐ Grupo III (9 – 11 anos de escolaridade)
☐ Grupo IV (acima de 12 anos de escolaridade)

11. Fuma ☐ Ou já fumou? ☐ Quantos cigarros por dia?

12. Bebe ☐ Ou já bebeu? ☐ Com qual frequência?
(festas / fins de semana ; 3x por semana; diariamente)

13. Já sofreu TCE? (Traumatismo Crânio Encefálico) ☐ Sim ☐ Não

14. Renda familiar per capita (soma dos ganhos dos que trabalham dividido pelo número de dependentes)

< 2 salários ☐ 2 – 5 salários ☐ 5 – 10 salários ☐ > 10 salários ☐

Informações sobre o quadro demencial:

1. Início dos sintomas

2. Grau da demência:

Mês: Ano:

Leve ☐ Moderado ☐ Avançado ☐

QUESTIONÁRIO PARA AVALIAR DEPRESSÃO AO LONGO DA VIDA

Nome do Entrevistado:

1. Já ficou uma ou mais vezes, por um período de pelo menos duas semanas,...

...sentindo-se triste, desanimado, desesperançado, “vazio”, em “baixo astral”, “por baixo”, chorando muito?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

...sem sentir mais gosto por nada, demonstrando ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que antes lhe agradavam?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

OBS: se respondeu SIM a pelo menos um dos dois itens da questão 1, continue respondendo ao questionário. Caso contrário, não será necessário responder às demais questões.

2. Quantas vezes sentiu-se assim? Especifique quando foi a primeira e a última vez.

..... Vezes 1ª vez: / / última vez: / /

Se mais de uma vez, qual foi o episódio mais significativo? / /

3. Durante este(s) período(s)...

...estava fisicamente doente?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

Se SIM, qual ou quais doenças?

...estava bebendo muito, fazendo uso de alguma droga ou medicação?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

Se fazendo uso de medicações, qual ou quais?

... estava em luto pela morte de alguém próximo?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

4. Durante este(s) período(s) apresentou...

... falta de apetite ou perda de peso, ou aumento de apetite ou ganho de peso?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

Quanto pesava antes: ... kl Quanto passou a pesar: ... kl

... dificuldade para dormir ou dormir em excesso?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

... dificuldade em ficar quieto(a), sentado(a), precisando ficar movimentando-se ou, o contrário, apresentou lentificação, com dificuldade para movimentar-se?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

... perda de energia, fatigar-se com facilidade ou sentir-se cansado?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

... sentimento de culpa ou inutilidade, “sem valor”?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

... dificuldade para concentrar-se, pensar ou tomar decisões?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

... pensamentos sobre morte ou suicídio, ou chegou a tentar suicidar-se?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

...apresentou dificuldade para trabalhar, cuidar da casa, alimentar-se, vestir-se, cuidar da higiene pessoal ou dificuldade para relacionar-se com as outras pessoas?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

5. Devido à tristeza e à falta de prazer ...

...procurou ajuda de um médico?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

Se SIM, que especialidade?

... recebeu do médico algum diagnóstico?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

Se SIM, que diagnóstico?

...foi medicado?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

Se SIM, qual ou quais medicações?

...foi internado?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

...submeteu-se a tratamento com ECT (Eletroconvulsoterapia)?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

OBSERVAÇÕES:

.....
.....

ANEXO 2

Protocolo de Pesquisa dos Controles



PROTOCOLO DE PESQUISA

DEPRESSÃO COMO FATOR DE RISCO DE DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

PESQUISADOR(A): _ _ _ _ _ ENTREVISTADO (iniciais): _ _ _



***Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Neuropsiquiatria***

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: “Depressão como um fator de risco de desenvolvimento da Doença de Alzheimer”

Pesquisador responsável: Ilduara Valéria Sidrim Figueiredo - Departamento de Neuropsiquiatria/HC-UFPE

Você está convidado(a) a participar voluntariamente de uma pesquisa clínica. Leia atentamente as informações abaixo antes de dar o seu parecer:

- 1- Esta pesquisa tem por objetivo verificar a associação entre história de depressão ao longo da vida e o desenvolvimento da Doença de Alzheimer.
- 2- Eu estou sendo convidado(a) a participar desta pesquisa porque tenho idade igual/acima de 65 anos, período em que a Doença de Alzheimer se desenvolve com mais frequência.
- 3- Caso eu aceite participar deste estudo, terei que responder a um questionário e submeter-me a um teste de avaliação neuropsicológica.
- 4- Ao participar deste projeto, poderei sentir-me constrangido por estar sendo questionado sobre questões pessoais. Também estarei sujeito a uma certa expectativa e/ou constrangimento ao sentir-me testado, caso seja submetido(a) a uma avaliação neuropsicológica.
- 5- O potencial benefício para a sociedade é que este estudo poderá fornecer importantes subsídios que auxiliem no desenvolvimento de novas estratégias de prevenção da Doença de Alzheimer. Em particular, caso seja submetido(a) a uma avaliação neuropsicológica, se verificado a presença de déficit cognitivo, serei encaminhado para avaliação neurológica, tendo a oportunidade de receber um tratamento adequado, se diagnosticado um quadro demencial.
- 6- As informações produzidas nesta tarefa serão mantidas em lugar seguro, codificadas, e a identificação só poderá ser realizada pelo pessoal envolvido diretamente com a

pesquisa. E caso o material venha a ser utilizado para publicação científica ou atividades didáticas, não serão utilizados nomes que possam vir a me identificar.

- 7- Minha participação nesse estudo é totalmente voluntária. Mesmo que eu decida participar, terei a liberdade para me desligar da pesquisa a qualquer momento, sem incorrer em penalidade.
- 8- Eu poderei fazer todas as perguntas que considerar necessárias antes de concordar em participar da pesquisa, ou a qualquer momento durante o estudo.

Eu li e entendi todas as informações sobre este estudo e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Desta forma, consinto voluntariamente em participar da presente pesquisa.

Nome do entrevistado(a)

Assinatura

Nome do pesquisador(a)

Assinatura

Recife, ____ de _____ de ____

A sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Em caso de dúvidas entre em contato:

Ilduara Valéria Sidrim Figueiredo (pesquisadora responsável)

Fone: (81) 92074239

QUESTIONÁRIO SÓCIO-CLÍNICO-DEMOGRÁFICO

Nome do Entrevistado:

Endereço:

Telefone:

1.Data de nascimento: 2.Idade: 3.Sexo: ☐ M ☐ F

4. Estado Civil:
solteiro ☐ casado ☐ viúvo ☐ divorciado ☐ outros ☐

5. Naturalidade (onde nasceu): 6. Procedência (onde mora):

7. Religião:
católico ☐ protestante ☐ evangélico ☐ espírita ☐
ateu ☐ sem religião ☐ outra ☐ Qual?

8. Profissão (ocupação principal ao longo da vida):

9. Etnia:
branca ☐ negra ☐ amarela ☐ parda/mulata ☐ outras ☐

10. Grau de Escolaridade:

- ☐ Grupo 0 (sem escolaridade)
☐ Grupo I (1 – 4 anos de escolaridade)
☐ Grupo II (5 – 8 anos de escolaridade)
☐ Grupo III (9 – 11 anos de escolaridade)
☐ Grupo IV (acima de 12 anos de escolaridade)

11. Fuma ☐ Ou já fumou? ☐ Quantos cigarros por dia?

12. Bebe ☐ Ou já bebeu? ☐ Com qual frequência?
(festas / fins de semana ; 3x por semana; diariamente)

13. Já sofreu TCE? (Traumatismo Crânio Encefálico) ☐ Sim ☐ Não

14. Renda familiar per capta (soma dos ganhos dos que trabalham dividido pelo número de dependentes)

< 2 salários ☐ 2 – 5 salários ☐ 5 – 10 salários ☐ > 10 salários ☐

Informações sobre o quadro demencial:

1. Início dos sintomas

2. Grau da demência:

Mês: Ano:

Leve ☐ Moderado ☐ Avançado ☐

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

(Folstein, Folstein & McHugh, 1.975)

Paciente: _____

Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO

- Dia da semana (1 ponto)()
- Dia do mês (1 ponto)()
- Mês (1 ponto)()
- Ano (1 ponto)()
- Hora aproximada (1 ponto)()
- Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto)()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)()
- Bairro ou rua próxima (1 ponto)()
- Cidade (1 ponto)()
- Estado (1 ponto)()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta()
- Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto)()
- (alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

EVOCAÇÃO

- Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)()
- Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)()
- Comando: "pegue este papel com a mão direita dobre ao meio e coloque no chão (3 pts)()
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)()
- Escrever uma frase (1 ponto)()
- Copiar um desenho (1 ponto)()

ESCORE: (____/30)



QUESTIONÁRIO PARA AVALIAR DEPRESSÃO AO LONGO DA VIDA

Nome do Entrevistado:

1. Já ficou uma ou mais vezes, por um período de pelo menos duas semanas,...

...sentindo-se triste, desanimado, desesperançado, “vazio”, em “baixo astral”, “por baixo”, chorando muito?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

...sem sentir mais gosto por nada, demonstrando ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que antes lhe agradavam?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

OBS: se respondeu SIM a pelo menos um dos dois itens da questão 1, continue respondendo ao questionário. Caso contrário, não será necessário responder às demais questões.

2. Quantas vezes sentiu-se assim? Especifique quando foi a primeira e a última vez.

..... Vezes 1ª vez: / / última vez: / /

Se mais de uma vez, qual foi o episódio mais significativo? / /

3. Durante este(s) período(s)...

...estava fisicamente doente?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

Se SIM, qual ou quais doenças?

...estava bebendo muito, fazendo uso de alguma droga ou medicação?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

Se fazendo uso de medicações, qual ou quais?

... estava em luto pela morte de alguém próximo?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

4. Durante este(s) período(s) apresentou...

... falta de apetite ou perda de peso, ou aumento de apetite ou ganho de peso?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

Quanto pesava antes: ... kl Quanto passou a pesar: ... kl

... dificuldade para dormir ou dormir em excesso?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

... dificuldade em ficar quieto(a), sentado(a), precisando ficar movimentando-se ou, o contrário, apresentou lentificação, com dificuldade para movimentar-se?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

... perda de energia, fatigar-se com facilidade ou sentir-se cansado?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

... sentimento de culpa ou inutilidade, “sem valor”?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

... dificuldade para concentrar-se, pensar ou tomar decisões?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

... pensamentos sobre morte ou suicídio, ou chegou a tentar suicidar-se?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

...apresentou dificuldade para trabalhar, cuidar da casa, alimentar-se, vestir-se, cuidar da higiene pessoal ou dificuldade para relacionar-se com as outras pessoas?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

5. Devido à tristeza e à falta de prazer ...

...procurou ajuda de um médico?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

Se SIM, que especialidade?

... recebeu do médico algum diagnóstico?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

Se SIM, que diagnóstico?

...foi medicado?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

Se SIM, qual ou quais medicações?

...foi internado?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

...submeteu-se a tratamento com ECT (Eletroconvulsoterapia)?

SIM ☐

NÃO ☐

NÃO SEI ☐

OBSERVAÇÕES:

.....
.....

ANEXO 3

Aprovação do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisas

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 148/2005 CEP/CCS/UFPE

Recife, 13 de julho de 2005.

Ref. Protocolo de Pesquisa N.º 197/2005 CEP - CCS/UFPE

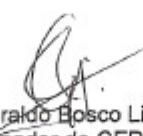
Título: "Depressão como fator de risco de desenvolvimento da doença de alzheimer."

Senhora Pesquisadora,

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 06 de julho de 2005.

Ressaltamos que ao pesquisador responsável deverá apresentar relatório ao final da pesquisa (01/03/2006).

Atenciosamente,



Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS/UFPE

A
Sra. Ilduara Valéria Sidrim Figueiredo
Pós-graduação em Neuropsiquiatria CCS-UFPE.