

Sara Daniela Martins da Cruz

CONVERSÃO DE DEFEITO COGNITIVO LIGEIRO PARA DEMÊNCIA
PAPEL MODULADOR DA SINTOMATOLOGIA DEPRESSIVA



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências Humanas e Sociais

2019

Sara Daniela Martins da Cruz

**CONVERSÃO DE DEFEITO COGNITIVO LIGEIRO PARA DEMÊNCIA
PAPEL MODULADOR DA SINTOMATOLOGIA DEPRESSIVA**

Mestrado em Neurociências Cognitivas e Neuropsicologia

(Especialização em Neuropsicologia)

Trabalho efetuado sob a orientação de: Professora Doutora Dina Silva



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências Humanas e Sociais

2019

**Conversão de defeito cognitivo ligeiro para demência. Papel modulador da
sintomatologia depressiva**

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Universidade do Algarve, ___ / ___ / _____

Copyright©Sara Daniela Martins da Cruz

A universidade do Algarve reserva para si o direito, em conformidade com o disposto no Código do Direito de Autor e dos Direitos Conexos, de arquivar, reproduzir, e publicar a obra, independentemente do meio utilizado, bem como de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição para fins meramente educacionais ou de investigação e não comerciais, conquanto seja dado o devido crédito ao autor e editor respetivos.

Resumo

O Defeito Cognitivo Ligeiro (DCL) tem sido definido como um estado entre o envelhecimento normal e a demência. Doentes com DCL apresentam queixas relacionadas com distúrbios da cognição e, com frequência, experienciam sintomatologia depressiva. O objetivo deste estudo é verificar se a sintomatologia depressiva, em doentes com DCL, interfere na evolução do quadro cognitivo e, particularmente, na evolução de DCL para demência. A presente investigação é um estudo retrospectivo de um grupo de pacientes com o diagnóstico de DCL seguidos longitudinalmente durante mais de uma década ou até progressão para demência. Os pacientes foram sujeitos a uma avaliação neuropsicológica detalhada e a uma avaliação da presença de sintomatologia depressiva. Os resultados demonstraram que a presença de maior sintomatologia depressiva na primeira avaliação não se associou à progressão para demência no decurso do seguimento. No grupo de pacientes que não evoluíram para demência durante o seguimento não se verificou um perfil de alterações cognitivas diferenciado entre os pacientes com maior e menor sintomatologia depressiva e, por outro lado, também não se verificou associação da presença de sintomatologia depressiva com maior declínio cognitivo no seguimento dos casos que não converteram para demência.

Termos chave: Defeito Cognitivo Ligeiro. Sintomatologia depressiva. Demência. Avaliação neuropsicológica.

Abstract

Mild Cognitive Impairment (MCI) was defined as a state between normal aging and dementia. Patients with MCI have complaints related to cognitive impairment and often experience depressive symptoms. The aim of this study is to verify if depressive symptoms in patients with MCI interfere with the evolution of cognitive status and, particularly, the evolution of MCI to dementia. The present investigation is a retrospective study of a group of patients diagnosed with MCI followed longitudinally for more than a decade or until progression to dementia. The patients underwent a detailed neuropsychological assessment and an assessment of the presence of depressive symptoms. The results showed that the presence of greater depressive symptoms in a baseline was not associated with progression to dementia during the follow-up. In the group of patients who did not develop dementia during the follow-up, there was no differentiated cognitive profile of patients with higher and lower depressive symptoms and, on the other hand, there was no association between the presence of depressive symptoms and higher cognitive decline, following up on individuals that did not convert to dementia.

Keywords: Mild Cognitive Impairment. Depressive symptoms. Dementia; Neuropsychological assessment.

Índice

I –Enquadramento Teórico	1
1 Defeito Cognitivo Ligeiro.....	2
1.1 Depressão e Declínio Cognitivo	4
1.2 Défices cognitivos na depressão geriátrica	6
1.3 Objetivo e hipóteses.....	8
II – Metodologia e Procedimentos	9
2.1 Participantes	10
2.1.2Critérios de Exclusão	10
2.2 Avaliação neuropsicológica	11
2.4 Procedimentos estatísticos	12
III - Resultados	13
3.1 Análise descritiva e comparativa	14
IV - Discussão	18
V - Conclusão.....	22

Índice de Tabelas

Tabela 1	14
Tabela 2	15
Tabela 3	16

I –Enquadramento Teórico

1 Defeito Cognitivo Ligeiro

O envelhecimento é um processo natural e progressivo (Ribeiro & Guerreiro, 2002), que pode ser acompanhado por um declínio na capacidade cognitiva (Charchat-Fichman et al., 2003). Em alguns casos o comprometimento da cognição é superior ao esperado num envelhecimento normal, podendo o declínio ser um indício de estados iniciais de demência (Ribeiro & Guerreiro, 2002). O Defeito Cognitivo Ligeiro (DCL) é um dos diversos conceitos que surgiram para caracterizar situações de declínio cognitivo sem a presença de demência e, tem sido o mais utilizado nos últimos anos (Ribeiro & Guerreiro, 2002). Estudos populacionais internacionais demonstraram que a prevalência de DCL encontra-se entre os 15% e 20% em sujeitos com 60 ou mais anos de idade e, por ano, 8% a 15% dos sujeitos com DCL evoluem para demência (Petersen, 2016). Em Portugal a prevalência de declínio cognitivo sem demência foi estimada em 12,3% em sujeitos entre os 55 e os 79 anos residentes no norte do país (Nunes et al., 2010). O conceito de DCL sofreu uma evolução ao longo dos anos (Petersen, 2004). Em 1999, a *Mayo Clinic* tinha definido os seguintes critérios: queixas de memória, preferencialmente corroboradas por um informante ou familiar; défice de memória objetivo, tendo em conta os valores normativos para a idade e escolaridade; relativa preservação de outros domínios cognitivos; atividades de vida diária essencialmente intactas; ausência de demência (Petersen, 1999). Contudo, foi-se tornando evidente que o DCL, considerado um estágio cognitivo intermédio, nem sempre evoluía para demência (Petersen, 2016). Por outro lado, nem todos os doentes apresentavam apenas defeito de memória (Petersen, 2016). Em 2003, foi realizado o *Key Symposium* e, como resultado do simpósio, em 2004 foram divulgados novos critérios, mais amplos, sendo feita uma distinção entre diferentes subtipos de DCL, que podem representar fases iniciais de diferentes doenças neurodegenerativas (Petersen, 2016). Foram assim reconhecidos 4 subtipos de DCL, o amnésico (domínio único); o amnésico (multidomínios), que inclui essencialmente comprometimento da memória juntamente com algum declínio em outros domínios cognitivos, tais como linguagem, funcionamento executivo e capacidades visuoespaciais; o não amnésico (domínio único); e não amnésico (multidomínios) (Petersen et al., 1997 *cit in*. Panza et al., 2010; Petersen, 2016; Winblad et al., 2004).

Em 2011, o *National Institute on Aging* (NIA) e a *Alzheimer's Association* (AA), atualizaram os critérios de diagnóstico para o DCL devido a Doença de Alzheimer (DA). O NIA-AA adicionou os biomarcadores que evidenciam o processo patofisiológico da DA (alterações ao nível da proteína beta-amiloide e tau) (Petersen, 2016). Em 2013 foi editado o

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), e o conceito de DCL foi rotulado de Perturbação Neurocognitiva Leve (PNL), sendo uma fase pré-demência (American Psychiatric Association, 2013). Segundo o manual as pessoas com esta perturbação têm de apresentar uma evidência de um declínio cognitivo modesto em relação a um nível prévio de desempenho num ou mais domínios, com base em: preocupação do indivíduo, de um informador próximo ou do médico sobre a presença de um ligeiro declínio na função cognitiva; e presença de um défice modesto ou ligeiro no desempenho cognitivo, comprovado por testes neuropsicológicos standardizados ou, na sua ausência, por outra avaliação clínica quantitativa. Os défices não devem interferir de forma significativa na realização independente das atividades de vida diária (isto é, as atividades instrumentais complexas da vida diária, tais como pagar contas ou gerir a medicação, estão preservadas, mas poderão exigir um maior esforço, utilização de estratégias de compensação ou de ajustamento) (American Psychiatric Association, 2013). Segundo estes critérios a PNL pode ser classificada em diferentes subtipos de acordo com a sua apresentação clínica e etiologia provável, tal como PNL devido a DA, PNL vascular, PNL devido a doença de corpos de Lewy, etc (American Psychiatric Association, 2013; Panza et al., 2005). O diagnóstico de PNL devida a DA é muito semelhante à classificação que tinha sido dada pelo NIA-AA (Petersen, 2016). Ao longo dos anos, observou-se que o DCL amnésico (envolve predominantemente o declínio dos domínios da memória) é o que parece estar mais associado com a conversão para a DA (Manly et al., 2008; Petersen, 2004).

Na prática clínica, podem ser observadas pessoas com DCL que progridem para demência, porém existem indivíduos que não têm esta evolução e mantêm o diagnóstico de DCL estável ao longo dos anos, e ainda existem outros sujeitos que apresentam melhorias na sua condição clínica (Winblad et al., 2004). É também importante mencionar que foram observadas altas taxas de conversão para demência principalmente em estudos clínicos, enquanto que em estudos baseados na comunidade as taxas de conversão são menores (Petersen et al., 2009). Uma meta-análise envolvendo DCL revelou uma taxa de progressão anual de DCL para demência de 9,6% no domínio clínico, e de 4,9% no domínio comunitário (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009). Em estudos comunitários um número elevado de doentes com DCL não converte para demência e podem mesmo reverter a sua condição, o que não acontece no domínio clínico (Pandya et al., 2016). Outro aspeto com relevância é o tempo de seguimento dos doentes. A maioria dos estudos que se podem encontrar na literatura não ultrapassa um período de 5 anos de seguimento dos seus participantes (Pandya et al., 2016). Deste modo permanece a questão se os indivíduos com DCL estável estão realmente estáveis ou se estão simplesmente a declinar mais devagar (Alves et al., 2018).

Um estudo longitudinal realizado sugeriu que menos de metade dos indivíduos com DCL desenvolvem demência num período de 10 anos (Visser et al., 2006 *cit. in* Tan et al., 2019). Existe uma maior probabilidade de progressão para demência, em especial para a DA, de um modo mais rápido, se certas condições se reunirem, tais como se o indivíduo apresentar mutações genéticas associadas à DA (nos genes APP, presenilina 1 ou presenilina 2) ou se apresentar o fator de risco genético (genótipo apolipoproteína E4) (Petersen, 2016). Outra variável que se tem associado a maiores taxas de conversão de DCL para demência é a presença de sintomas depressivos (Steffens, 2012).

1.1 Depressão e Declínio Cognitivo

A depressão geriátrica (*late-life depression*) refere-se às síndromes depressivas de início tardio que surgem em adultos com mais de 65 anos de idade (Alexopoulos, 2005). É uma perturbação heterogénea e afeta principalmente doentes com comorbidades (Alexopoulos, 2005). De acordo com estudos baseados na comunidade de 3% a 26% da população idosa tem níveis significativos de sintomatologia depressiva (Hybels & Blazer, 2003 *cit. in* Spira et al., 2012).

Os investigadores têm vindo a mostrar um crescente interesse na relação e interação entre emoção e cognição em pessoas idosas, para, desta forma, terem um melhor entendimento sobre o processo de certas doenças neurodegenerativas. A depressão e o declínio cognitivo são duas condições comuns entre as pessoas idosas que, com frequência, se desenvolvem ao mesmo tempo (Bennett & Thomas, 2014) e, ambas têm consequências graves para os doentes, tal como a diminuição na qualidade de vida (Macdonald, 1997 *cit. in* Dillon et al., 2014). De acordo com Morimoto e Alexopoulos (2013), o número de pessoas com sintomas depressivos e declínio cognitivo aumenta para o dobro a cada 5 anos depois dos 70 anos de idade. Ambas as condições, em alguns casos, podem estar relacionadas com a mesma perturbação subjacente, enquanto que em outras pessoas a depressão e o comprometimento cognitivo têm diferentes causas, no entanto, uma pode influenciar o curso da outra e vice-versa (Morimoto & Alexopoulos, 2013). Vários estudos suportam que existe uma associação entre depressão ou sintomas depressivos e declínio cognitivo na população idosa, isto é, pessoas com sintomas depressivos apresentam um baixo desempenho ou declínio em testes cognitivos e parece existir, também, uma associação entre sintomas depressivos e o subsequente diagnóstico de DCL (Spira et al., 2012). Os mecanismos subjacentes à relação entre DCL e depressão podem ser os 3 seguintes (Song et al., 2018): a depressão pode advir da autoperceção da perda de memória, do

comprometimento funcional e do isolamento social que acompanha o DCL (Shahnawaz et al., 2013); o processo neurodegenerativo subjacente ao DCL pode, através das mudanças estruturais e funcionais, conduzir ao aparecimento da depressão (Li et al., 2001); e a depressão pode ser um fator de risco para o DCL afetando a cognição através das mudanças neuropatológicas (Saczynski et al., 2010), ou através das mudanças no estilo de vida e nutricionais que são resultado da depressão (Royall & Palmer, 2013). Lara et al. (2017) mostraram que a depressão aumenta significativamente o risco de desenvolver DCL. Deste modo, a depressão pode tornar-se também um fator de risco para o desenvolvimento de demência. Diversos estudos demonstraram que o risco de desenvolvimento de demência, em doentes com DCL, aumenta com a presença de sintomatologia depressiva (Modrego & Ferrández, 2004; Mourao et al. 2016; 2016; Steffens et al., 2006). No entanto, é uma relação controversa e, deve-se ter em conta que podem existir diferentes razões para esta relação (Mourao et al., 2016; Panza et al., 2010.). À semelhança das hipóteses de relação entre depressão e DCL propostas, salienta-se também que, além da hipótese da depressão representar um fator de risco, a mesma pode igualmente ser uma manifestação precoce de demência ou a depressão e o declínio cognitivo poderão partilhar mecanismos comuns e ser assim concomitantes (Yoon et al., 2017). Um elemento fulcral para a ponderação destas hipóteses é a análise do tipo de depressão e da sua forma de apresentação. Ou seja, se os estudos analisam a presença de depressão ou a presença de sintomatologia depressiva por um lado e por outro se a depressão identificada se trata de um quadro recorrente ao longo da vida ou se é uma depressão de início tardio. Diniz et al. (2013) mencionam existir uma crescente evidência de que a depressão de início tardio pode representar um fator de risco para a ocorrência de demência, com diferentes etiologias subjacentes, nomeadamente a doença vascular e a doença de Alzheimer, contudo o risco é significativamente superior para a demência vascular. Contudo será importante considerar que a depressão pode surgir nos estudos como fator de risco para demência mas a depressão e alguns quadros demenciais podem partilhar fatores de risco (p.e., processos inflamatórios, lesões isquémicas subcorticais, etc) que melhor justifiquem a associação encontrada (Alexopoulos, 2016; Barnes et al., 2006). Num estudo de coorte de Singh-Manoux et al. (2017), os participantes foram seguidos durante 28 anos e os autores reportaram que no que diz respeito aos sintomas depressivos apenas os que apareciam tardiamente na vida se associavam ao desenvolvimento de demência, no entanto não seria claro se esses sintomas depressivos representavam uma condição independente mas de risco para o quadro demencial ou se correspondiam a uma fase prodrômica da demência (Steffens, 2017).

Existem sintomas neuropsiquiátricos que estão presentes em aproximadamente 50% dos indivíduos com DCL (Abizanda et al., 2009; Gabryelewicz et al., 2004; Geda et al., 2008; Lyketsos et al., 2002 *cit. in* Mackin et al., 2011). Entre estes sintomas encontram-se os sintomas depressivos que não têm gravidade ou frequência suficiente para satisfazer os critérios de Depressão Major e incluem sentimentos de tristeza, de desamparo ou inutilidade, falta de energia, perturbações do sono, problemas de concentração, ganho de peso, perda de interesse nas atividades, ou lentificação psicomotora (APA, 1994). Um instrumento de avaliação utilizado para identificar este tipo de sintomas em indivíduos com DCL é a Geriatric Depression Scale (GDS), que foi validada especificamente para ser aplicada a idosos, evita os sintomas somáticos e sexuais, avalia a experiência subjetiva de declínio cognitivo, e é uma escala de formato de resposta “sim” ou “não”, evitando deste modo a sobrecarga cognitiva (Yesavage et al., 1982).

1.2 Défices cognitivos na depressão geriátrica

A depressão geriátrica apresenta défices neuropsicológicos que compreendem múltiplos domínios cognitivos (Lockwood et al., 2002), que incluem alterações na memória episódica, de reconhecimento, nas capacidades visuoespaciais, na fluência verbal e na velocidade psicomotora (Morimoto & Alexopoulos, 2013). Um estudo de meta análise, com participantes com depressão e sem depressão, mostrou que os que tinham depressão, quando comparados com os sujeitos não deprimidos, obtiveram piores resultados no que diz respeito aos processos atencionais, na velocidade de processamento, nas funções executivas e nos domínios da memória (Lim et al., 2013). Uma disfunção nas estruturas subcorticais parece estar relacionada com as alterações cognitivas descritas, particularmente as alterações de memória (Morimoto & Alexopoulos, 2013). O hipocampo é uma estrutura considerada por alguns autores como subcortical e que parece associar-se não apenas com os processos mnésicos mas também com a regulação do humor (Morimoto & Alexopoulos, 2013). Uma maior perda de volume no hipocampo e a consequente redução no funcionamento cognitivo com o passar do tempo, apresentados por pessoas idosas com depressão quando comparadas com pessoas idosas não deprimidas, foi demonstrada por alguns estudos (Steffens et al., 2012 *cit. in* Yoon et al., 2017). Uma das hipóteses que explica a relação entre depressão ou sintomas depressivos e défices cognitivos refere que a depressão provoca danos no hipocampo através de uma cascata glucocorticoide, desta forma contribuindo para o desenvolvimento de alterações cognitivas (Jorm, 2001), isto é, a hipersecreção de glucocorticoide, observada em alguns indivíduos com

Depressão Major, aumenta a morte neuronal no hipocampo devido a uma expressão aumentada dos recetores de glucocorticoides nessa região (Sapolsky, 1996). Desta forma, a gravidade e recorrência dos sintomas depressivos poderia aumentar o risco de declínio cognitivo (Dotson et al., 2010). Em estudos com pessoas idosas, com diagnóstico de depressão e presença de défice cognitivo, verifica-se que a idade é um fator de influência significativo, mas alguns estudos incluem uma faixa etária mais abrangente e indicam presença de alterações cognitivas em quadros depressivos independentemente da idade dos participantes. Yoon et al. (2017) realizou um estudo com doentes diagnosticados com DCL divididos em dois grupos, com depressão e sem depressão. De acordo com este estudo, a depressão pode afetar de forma negativa o funcionamento cognitivo, com piores resultados nos domínios da memória, atenção e funções executivas de doentes com DCL, independentemente da idade. Como a presença de sintomatologia depressiva se associa a alterações cognitivas quer em jovens quer em pessoas idosas e, nos jovens alguns estudos indicam uma reversão das alterações cognitivas com a introdução de tratamento para a depressão (Hinkelmann et al., 2012; Nierenberg et al., 2019; Pehrson & Sanchez, 2014), então também seria possível que nas pessoas idosas essa reversão pudesse acontecer (Brendel et al., 2018). Para estes casos a designação proposta é de Pseudodemência, contudo nas populações mais idosas não tem sido consensual a melhoria ao nível das alterações cognitivas após introdução de antidepressivos para os casos com o diagnóstico de DCL e depressão (Connors et al., 2019). Por outro lado, embora muitos idosos com DCL experienciem sintomas de depressão, pouco se sabe a respeito das características cognitivas deste subgrupo, e em particular se as áreas cognitivas e gravidade dos seus défices cognitivos são diferentes em relação aos défices do subgrupo de indivíduos com DCL sem sintomas depressivos. Este tema é importante porque pode contribuir para a heterogeneidade cognitiva dos doentes com DCL, que é crucial para uma melhor compreensão do conceito geral de DCL. Se os défices cognitivos nos idosos com DCL com sintomatologia depressiva diferirem daqueles com DCL sem a componente depressiva, isto poderá sugerir que a etiologia dos dois grupos é diferente e consequentemente serão necessárias diferentes abordagens preventivas e de tratamento. Segundo Hudon et al. (2008) sujeitos com DCL amnésico e sintomas depressivos mostram comprometimento das funções executivas e défice na memória episódica, caracterizado por um comprometimento na recuperação estratégica autónoma, sendo isto consistente com o perfil cognitivo de adultos idosos com depressão tardia. De acordo com o seu estudo, doentes com DCL amnésico e sintomas depressivos diferem dos doentes com DCL amnésico sem sintomas depressivos nas tarefas de funcionamento executivo, mas não nas provas de memória. À semelhança do estudo de Hudon et al. (2008), outros estudos que

apresentam o perfil cognitivo para os doentes com DCL com e sem sintomatologia depressiva são na sua maioria transversais ou longitudinais com um curto tempo de seguimento (Freire et al. 2017; Ruthirakuhan et al., 2019; Van der Mussele et al., 2014), o que deixa a dúvida sobre se as diferenças encontradas representam cabalmente um prognóstico diferente.

1.3 Objetivo e hipóteses

O principal objetivo do presente estudo é analisar a possível influência da presença de sintomatologia depressiva no perfil de alterações cognitivas e prognóstico de doentes com DCL seguidos durante um longo período. Para tal colocaram-se as seguintes hipóteses de estudo:

H1: Se a presença de sintomatologia depressiva é um fator de risco para uma futura conversão de DCL para demência ou até mesmo um sintoma do processo neurodegenerativo, então os indivíduos com DCL que convertem para demência durante o período de seguimento (DCLc) poderão ter mais sintomatologia depressiva do que indivíduos com DCL estável (DCLe), ou seja, que não evoluem em pelo menos 10 anos de seguimento.

H2: Se a presença de sintomatologia depressiva tem influência na apresentação cognitiva do DCL, mesmo nos casos de maior estabilidade, então nos indivíduos com DCL estável, com e sem sintomatologia depressiva (DCLe+d e DCLe-d, respetivamente), será possível encontrar diferentes perfis de défice cognitivo.

H3: Se a presença de sintomatologia depressiva tem influência na progressão do quadro de DCL, mesmo nos casos de maior estabilidade, então no grupo DCLe+d será possível verificar-se maior declínio cognitivo no seguimento em comparação com o grupo DCLe-d.

II – Metodologia e Procedimentos

2.1 Participantes

A presente investigação contou com uma amostra de 66 participantes que foram selecionados consecutivamente de uma base de dados cedida pelo Grupo de Estudos das Demências (Faculdade de Medicina de Lisboa) e uma Clínica Privada de Memória em Lisboa (Memoclínica).

2.1.1 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão utilizados para o diagnóstico de DCL na avaliação inicial foram adaptados de Petersen et al. (1999), e correspondem ao DCL amnésico:

1. Presença de queixas de memória;
2. Defeito no funcionamento da memória, documentado pela baixa pontuação no teste de Memória Lógica I. Sendo este um subteste da Bateria de Lisboa para Avaliação das Demências (BLAD) (Garcia, 1984; Guerreiro, 1998). Para ser considerado defeito no funcionamento da memória o ponto de corte definido foi um desvio padrão abaixo dos valores normativos para a idade e escolaridade.
3. Um funcionamento cognitivo geral normal, determinado pelo Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975), de acordo com os valores normativos para a população Portuguesa.
4. Nenhum ou mínimo compromisso nas Atividades de Vida Diária, avaliadas pela Escala de Atividades de Vida Diária Instrumentais (AVDI) (Lawton & Brody, 1969), ou seja, não pode haver mais de um item alterado.

2.1.2 Critérios de Exclusão

1. A presença de perturbações neurológicas (acidente vascular cerebral, tumor cerebral, um trauma cerebral significativo, epilepsia) ou psiquiátricas que possam induzir défices cognitivos; doentes com Depressão Major, de acordo com o DSM-IV-TR (APA, 2000), ou sintomas depressivos sérios, indicados por uma pontuação superior a 10 pontos na *Geriatric Depression Scale* de 15 itens (GDS15);
2. A presença de uma doença sistémica com impacto ao nível cerebral (hipertensão, doenças metabólicas, endócrinas, tóxicas e infecciosas);
3. História de abuso de álcool, abuso recorrente ou dependência de substâncias;
4. O uso de medicação com possíveis efeitos secundários cognitivos;

5. A presença de sérios problemas de visão ou outros défices sensoriais que possam interferir com a avaliação;
6. A presença de demência de acordo com o DSM-IV-TR (APA, 2000).

De acordo com os critérios de DCL referidos anteriormente foram selecionados todos os casos que apresentavam o diagnóstico de DCL pelo período de seguimento de pelo menos 10 anos (grupo considerado DCL estável). Para cada caso de DCL estável (DCL_e) foram selecionados os dois primeiros casos que converteram para demência no decurso do seguimento e foram considerados DCL_c. O diagnóstico de demência foi estabelecido de acordo com os critérios do DSM-IV-TR (APA, 2000), numa reunião onde houve consenso entre neurologistas e neuropsicólogos.

2.2 Avaliação neuropsicológica

A avaliação neuropsicológica aplicada a cada participante foi realizada pela mesma equipa de neuropsicólogos, seguindo um protocolo standard e que incluiu vários instrumentos de avaliação, tais como:

BLAD: A BLAD é uma bateria neuropsicológica (Garcia, 1984; Guerreiro, 1998), que inclui testes da Wechsler Memory Scale (WMS) (Wechsler, 1969), que avalia múltiplos domínios cognitivos e foi validada para a população Portuguesa. Para este estudo, foram realizados os seguintes testes:

- a) Memória e aprendizagem: Memória Verbal com Interferência (recordação tardia de 5 palavras não relacionadas), Memória Lógica (imediate e interferida) da WMS, Pares de Palavras da WMS (pares de palavras difíceis);
- b) Atenção: Tarefa de cancelamento (Corte de 16 “A” de uma série de 100 letras);
- c) Funções executivas: Desenho do relógio (desenhar um relógio livremente com números e ponteiros, sem indicação da hora a marcar), Fluência Verbal Semântica (evocar alimentos de supermercado durante um minuto);
- d) Pensamento abstrato: Matrizes Progressivas de Raven coloridas (séries Ab), Interpretação de provérbios (3 provérbios);
- e) Orientação: Orientação Temporal, Orientação Espacial e Orientação Pessoal;

Trail Making Test A (TMT A) (Reitan, 1958): Teste neuropsicológico para avaliar a atenção visual composto por duas partes: A e B. Para o presente estudo foi apenas utilizada a parte A que avalia a atenção sustentada e a velocidade de processamento visuomotor. A parte B foi excluída porque apresenta um número de valores omissos superior a 50% e como se trata de um estudo retrospectivo não foi possível alterar a situação. Contudo, sabe-se que o motivo para o elevado número de valores omissos na parte B foi a limitação de tempo para aplicação das provas.

Geriatric Depression Scale (GDS): Para este estudo foi utilizada a versão curta (15 itens) da escala de autorrelato Geriatric Depression Scale, na versão Portuguesa, adaptada por Barreto et al. (2008). A presença de sintomatologia depressiva foi definida como GDS15 >5 pontos.

The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADL) (Lawton & Brody, 1969): É um instrumento de avaliação da independência na realização das atividades de vida diária. Foi utilizada a versão Portuguesa, realizada no contexto o projeto LADIS (Van Der Flier et al., 2005).

2.4 Procedimentos estatísticos

De modo a responder às hipóteses colocadas neste estudo, o procedimento estatístico foi realizado recorrendo ao IBM SPSS Statistics 23 (2015 SPSS Inc., an IBM Company, Chicago, IL). A comparação dos grupos em variáveis quantitativas foi realizada através do Teste t de Student e através do teste qui-quadrado de Pearson para variáveis categoriais. De modo a verificar se a presença de declínio entre a primeira avaliação e a última, no grupo que não progride para demência, apresenta algum efeito de grupo [DCL estável com sintomatologia depressiva superior ao ponto de corte (DCL_{e+d}) vs grupo DCL estável com sintomatologia depressiva inferior ao ponto de corte (DCL_{e-d})] foi realizada uma Análise de Variância com medidas repetidas.

III - Resultados

3.1 Análise descritiva e comparativa

Para o presente estudo foi realizada a análise de dados de 66 indivíduos de ambos os géneros, 24 participantes do sexo masculino e 42 participantes do sexo feminino. Esta amostra foi dividida em dois grupos, o grupo de doentes com DCL estável (DCLe) e o grupo de doentes com DCL que convertem para demência durante o processo de seguimento (DCLc). O primeiro grupo é constituído por 22 sujeitos, 8 homens (36,4%) e 14 mulheres (63,6%). O segundo grupo é constituído por 16 pessoas do sexo masculino (36,4%) e 28 do sexo feminino (63,6%), somando um total de 44 participantes.

Relativamente à idade dos participantes na altura da primeira avaliação, o grupo com DCLe apresentava uma média de 65,5 anos (desvio-padrão = 8,32), sendo a idade mínima de 51 anos e a máxima de 82 anos. Para o grupo com DCLc a média de idades estava nos 66,4 anos (desvio-padrão = 7,70), com a idade mínima e máxima de 53 e 82, respetivamente (Tabela 3.1).

Em relação aos anos de escolaridade, o grupo com DCLe apresentava uma média de 9,5 anos (desvio-padrão= 5,01), sendo a escolaridade mínima de 3 anos e a máxima de 16 anos. A média de anos de escolaridade do grupo com DCLc era de 9,23 anos (desvio-padrão= 4,96), com um mínimo de 4 anos de escolaridade e um máximo de 20 anos (Tabela 3.1).

Tabela 1
Comparação de médias de idade, escolaridade e género entre o Grupo com DCLe e o grupo com DCLc

	Grupo com DCLe (N=22)	Grupo com DCLc (N=44)	p-value
Idade	65,50 ± 8,320	66,39 ± 7,704	0,669
Escolaridade	9,45 ± 5,012	9,23 ± 4,955	0,862
Género			0,610

N – número de indivíduos; nível de significância $p < 0,05$; Nota. Teste Qui-quadrado de Pearson para o género.

A presença de sintomatologia depressiva foi avaliada através da *Geriatric Depression Scale* (GDS) e o grupo com DCLe apresentou, na avaliação inicial, uma média de sintomas depressivos de 5,58 (desvio-padrão = 4,055) enquanto a média do grupo com DCLc situava-se nos 4,75 (desvio-padrão = 3,143). Os dois grupos não apresentaram diferenças significativas no que respeita à presença de sintomas depressivos na avaliação inicial ($p = 0,503$) (Tabela 3.2).

Tabela 2

Comparação dos sintomas depressivos entre o grupo com DCLe e o grupo com DCLc

	Grupo com DCLe (N=12)	Grupo com DCLc (N=20)	p=value
GDS 15 (primeira avaliação)	5,58 ± 4,055	4,75 ± 3,143	0,503

Teste t de Student para amostras independentes; nível de significância $p < 0,05$

Por conseguinte, para a primeira hipótese proposta (H1: Se a presença de sintomatologia depressiva é um fator de risco para uma futura conversão de DCL para demência ou até mesmo um sintoma do processo neurodegenerativo, então os indivíduos com DCL que convertem para demência durante o período de seguimento (DCLc) poderão ter mais sintomatologia depressiva do que indivíduos com DCL estável (DCLe), ou seja, que não evoluem em pelo menos 10 anos de seguimento) verificou-se que não existem diferenças significativas na presença de sintomatologia depressiva entre os grupos. No que respeita à segunda hipótese proposta (H2: Se a presença de sintomatologia depressiva tem influência na apresentação cognitiva do DCL, mesmo nos casos de maior estabilidade, então nos indivíduos com DCL estável, com e sem sintomatologia depressiva (DCLe+d e DCLe-d, respetivamente), será possível encontrar diferentes perfis de défice cognitivo) para a sua resposta o grupo DCLe foi dividido em dois subgrupos, o subgrupo de DCL estável com sintomatologia depressiva (DCLe+d) (N = 12; ≥ 4 na GDS) e o subgrupo de DCL estável sem sintomatologia depressiva (DCLe-d) (N = 10; < 4 na GDS) e os subgrupos foram comparados no seu desempenho cognitivo da avaliação inicial. De acordo com os resultados obtidos, não se encontraram diferenças significativas em nenhuma prova entre o subgrupo com DCL estável e sintomatologia depressiva e o subgrupo com DCL estável sem sintomatologia depressiva ($p > 0,05$) (Tabela 3). Por último, para a terceira hipótese proposta (H3: Se a presença de sintomatologia depressiva tem influência na progressão do quadro de DCL, mesmo nos casos de maior estabilidade, então no grupo DCLe+d será possível verificar-se maior declínio cognitivo no seguimento em comparação com o grupo DCLe-d) realizou-se uma análise de variância para medidas repetidas (comparação intra-sujeito: primeira e última avaliação neuropsicológica) com dois grupos (comparação entre-sujeitos: grupos com e sem sintomatologia depressiva). Os resultados indicaram que entre a primeira e a última avaliação neuropsicológica o grupo de DCL estável apresenta um declínio cognitivo

significativo para os testes: Memória Lógica (condição imediata) [F(1,20)=5,171; p=0,034]; Pares de Palavras [F(1,23)=11,706; p=0,002]; Orientação [F(1,19)=5,223; p=0,034]; e Provérbios [F(1,18)=8,172; p=0,010]. No entanto, não se verificou efeito de grupo em nenhum destes testes, ou seja, apesar de haver declínio entre a primeira e última avaliação não existe interação da presença ou não de sintomatologia depressiva com o declínio encontrado [Memória Lógica (condição imediata): F(1,20)=1,122; p=0,302; Pares de Palavras: F(1,23)=3,609; p=0,070; Orientação: F(1,19)=0,875; p=0,361; Provérbios: F(1,18)=0,684; p=0,419]. Por outro lado, comparando os sintomas depressivos na primeira avaliação e na última avaliação, também não parecem existir diferenças significativas entre os subgrupos (p = 0,457).

Tabela 3
Comparação dos resultados das provas neuropsicológicas, na primeira avaliação, entre o subgrupo com DCLe+d e o subgrupo com DCLe-d

Provas neuropsicológicas	≥ 4 GDS com sintomatologia depressiva (N= 12)	< 4 GDS sem sintomatologia depressiva (N= 10)	p-value
Trail Making Test A (TMT)			
A) - Tempo	-1,13 ± 1,04	-1,14 ± 2,97	0,994
Memória Lógica imediata	-0,75 ± 0,68	0,14 ± 1,73	0,214
Memória Lógica interferida	-0,87 ± 1,14	-0,97 ± 1,89	0,925
Pares de Palavras	-1,23 ± 0,55	-0,97 ± 1,64	0,680
Memória Verbal com Interferência	-0,76 ± 0,76	0,17 ± 0,45	0,145
Orientação			
Temporal/Espacial/Pessoal	-1,41 ± 2,76	0,44 ± 0,02	0,391
Fluência Verbal	0,44 ± 1,22	-0,43 ± 1,53	0,305
Teste do Relógio	0,31 ± 1,17	0,06 ± 0,87	0,721
Matrizes Progressivas de			
Raven	0,31 ± 0,68	-0,15 ± 1,46	0,475
Provérbios	0,38 ± 1,50	1,61 ± 1,04	0,179
Cubo	-2,50 ± 5,00	0,00 ± 0,00	0,307

Token	-2,93 ± 2,99	0,00 ±	0,748
Iniciativa grafomotora	-1,38 ± 2,21	0,00 ±	0,403
Iniciativa motora	-0,4323 ± 0,93	-5,00 ± 7,07	0,621
Corte dos A	0,47 ± 1,69	-0,26 ± 0,44	0,489

Teste t de Student para amostras independentes; nível de significância $p < 0,05$; Nota. Os resultados são apresentados em notas Z.

IV - Discussão

Um dos aspetos com maior relevância na avaliação de doentes com DCL é conseguir prever quais os casos que irão desenvolver demência e principalmente identificar quais são as variáveis que predizem uma progressão mais rápida para demência (Gabryelewicz et al., 2007). É conhecido que vários fatores podem predizer o risco de conversão de DCL para demência, nomeadamente a idade, a escolaridade, a presença de biomarcadores e os resultados de algumas provas neuropsicológicas (Alves et al., 2018; Ewers et al., 2010; Tabert et al., 2006; Xue et al., 2017). O impacto de algumas perturbações psiquiátricas na evolução dos casos diagnosticados com DCL também tem sido explorado por vários estudos (Chan et al., 2019; Forsell et al., 2003; Taragano et al., 2018). Principalmente a presença de sintomatologia depressiva e do diagnóstico de depressão tem sido avaliado em casos com DCL para verificar o seu contributo para o prognóstico do quadro clínico (Chan et al., 2019; Katona, 2009; Lee et al., 2019; Sepehry & Hsiung, 2016). A relação entre depressão e declínio cognitivo em pessoas diagnosticadas com DCL não parece ser de interpretação simples e vários elementos terão de ser considerados para a caracterização desta associação. O tipo e gravidade da depressão ou sintomatologia depressiva, a duração da mesma, a idade de instalação, a resposta a fármacos antidepressivos, a proveniência da população em estudo, são alguns exemplos de aspetos a considerar nos estudos conduzidos na área (Bhalla et al., 2009; Bingham et al., 2019; Lebedeva et al., 2017; Tan et al., 2019). Outro aspeto com relevância é o tempo de seguimento dos doentes, sendo que na maioria dos estudos o período de seguimento não ultrapassa os 10 anos (Chan et al., 2019; Chung et al., 2016; Moon et al., 2017). Assim sendo, com o presente estudo pretendeu-se investigar o impacto da presença de sintomatologia depressiva em indivíduos com o diagnóstico de DCL, nomeadamente se a presença de sintomatologia depressiva se associava à conversão em demência. O estudo em indivíduos com sintomatologia depressiva sem o diagnóstico de depressão é importante porque a maioria dos estudos publicados foca-se no diagnóstico de depressão e, por outro lado, a presença de sintomatologia depressiva na população idosa é bastante prevalente (Kim et al., 2016). Para o presente estudo foi realizada uma análise retrospectiva de um total de 66 indivíduos divididos em dois grupos, um grupo que converte em demência durante o período de seguimento e outro que permanece estável com o diagnóstico de DCL durante pelo menos 10 anos. A inclusão de um grupo que não converte em demência durante um período longo de tempo é fundamental para a interpretação dos resultados porque reduz a possibilidade de falsos negativos na evolução do DCL. De acordo com os resultados da análise estatística não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos, ou seja, o grupo de pessoas que convertem para demência (DCLc) não tinha mais sintomatologia depressiva que o grupo de pessoas com DCL que não convertem (DCLe). Apesar do grupo com

DCLe ter apresentado um maior número de sintomas depressivos, não foi significativo em comparação com o grupo com DCLc. Na literatura são apresentados resultados controversos sobre esta questão. Através do seu estudo, Mackin et al. (2011) mostraram que a gravidade dos sintomas depressivos, numa avaliação inicial, não diferia entre o grupo com DCL estável e o grupo com DCL que convertem, apoiando os achados do presente estudo. De acordo com os resultados encontrados por Houde et al. (2008), no seu estudo longitudinal com uma média de 4 anos de seguimento, a presença de sintomas depressivos inicialmente avaliados também não antedisse o risco de desenvolvimento de DA, no entanto a persistência desses sintomas ao longo de 2-3 anos foi associada com a progressão para DA. A metodologia de avaliação da presença de sintomatologia depressiva, o tipo de escalas aplicadas, o período médio de seguimento, são apenas alguns exemplos de variações que podem justificar alguns dos resultados diferentes encontrados na literatura (Defrancesco et al., 2017; Gabryelewicz et al., 2007; Steffens, 2012). Por outro lado, parece que no âmbito da sintomatologia depressiva algumas queixas poderão ser melhores preditoras de futuro declínio cognitivo em indivíduos com DCL, como é o caso dos indicadores de melancolia (Houde et al., 2008). E não será de mais salientar que a presença de sintomatologia depressiva é substancialmente diferente da presença de diagnóstico de depressão major presente em alguns dos estudos publicados (Diniz et al., 2015; Lavretsky et al., 2009). A depressão major surge em alguns estudos como possível pródrómo do processo neurodegenerativo (Heser et al., 2016; Pomara et al., 2006; Szanto et al., 2018). Outras hipóteses explicativas da possível relação entre sintomatologia depressiva e declínio cognitivo indicam que a mesma pode derivar da autoperceção da perda de memória, do comprometimento funcional e do isolamento social que acompanha o DCL (Song, et al., 2018). No caso desta última hipótese já seria de esperar uma presença de sintomatologia depressiva de gravidade semelhante num grupo de DCL, independentemente de alguns converterem em demência no seguimento, como é o caso do presente estudo. Como o grupo que converte em demência no seguimento apresenta maiores alterações cognitivas, poderia esperar-se a presença de maior sintomatologia depressiva, contudo alguns estudos sugerem que com o aumento do declínio cognitivo a autoperceção sobre as dificuldades reduz-se e conseqüentemente as queixas e sintomas depressivos também, deixando de ser provável a diferença entre os grupos estáveis e que convertem (Conde-Sala et al., 2014).

Para responder às últimas hipóteses colocadas no presente estudo o grupo com DCL estável foi subdividido em dois grupos, o subgrupo com DCLe+d (com presença de sintomatologia depressiva) e o subgrupo com DCLe-d (sem presença de sintomatologia depressiva). De seguida comparou-se os dois subgrupos com o objetivo de investigar se os dois

apresentavam diferenças nos seus perfis cognitivos. Verificou-se que os doentes com DCLe-d e DCLe+d não apresentam diferenças significativas no seu desempenho na avaliação inicial, não corroborando a hipótese de um perfil cognitivo diferenciado que se poderia associar à sintomatologia depressiva. Embora alguns estudos prévios tenham associado a presença de sintomatologia depressiva a maiores défices cognitivos (Johnson et al., 2013; Yoon et al., 2017), o presente estudo analisa DCL que permanece estável por mais de uma década e esse é um aspeto diferenciador em relação a estudos anteriores.

Por último ainda se colocou a questão se existiriam diferenças no declínio cognitivo entre os doentes com DCL estável, com e sem sintomatologia depressiva. Verificou-se que apesar de existir um declínio no grupo de DCL estável nos testes: Memória Lógica (condição imediata), Pares de Palavras, Orientação e Provérbios, não se verificou efeito do grupo, ou seja, não se verificou efeito da presença ou ausência de sintomatologia depressiva não parecendo a mesma influenciar a evolução do ponto de vista cognitivo. Por outro lado, verificou-se que a sintomatologia depressiva se manteve entre a primeira e última avaliação do grupo DCL estável, não se tendo verificado uma remissão dos sintomas.

O presente estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente a pequena dimensão da amostra que é constituída principalmente por doentes com problemas de memória e, portanto, os achados do estudo podem não se aplicar a condições clínicas com doentes com outras características. Outra limitação que se pode encontrar é a falta de dados sobre o genótipo dos doentes, visto que a presença de APOE-4 é um fator de risco importante para a progressão para DA. Por último, para os doentes com DCL estável não ter um historial de depressão é um fator que pode influenciar e explicar os resultados obtidos no presente estudo, uma vez que pessoas com história de depressão prévia têm um elevado risco de desenvolver demência mais tarde nas suas vidas (John et al., 2019).

V - Conclusão

O presente estudo teve como objetivo contribuir para um maior esclarecimento sobre a relação entre a presença de sintomatologia depressiva e a progressão de DCL para demência. Os resultados demonstraram que a presença de maior sintomatologia depressiva na primeira avaliação não se associou à progressão para demência no decurso do seguimento. No grupo de pacientes que não evoluíram para demência durante o seguimento não se verificou um perfil de alterações cognitivas diferenciado entre os pacientes com maior e menor sintomatologia depressiva e, por outro lado, também não se verificou associação da presença de sintomatologia depressiva com maior declínio cognitivo no seguimento dos casos que não converteram para demência. Fica a hipótese de que na presença de sintomatologia depressiva ligeira (não correspondendo a um diagnóstico de depressão major), como acontece no presente estudo, pode não existir associação significativa com a evolução cognitiva do DCL.

Referências Bibliográficas

- Alexopoulos, G. S. (2005). Depression in the elderly. *The Lancet*, 365(9475), 1961-1970. doi:10.1016/s0140-6736(05)66665-2
- Alexopoulos, G. S. (2006). The Vascular Depression Hypothesis: 10 Years Later. *Biological Psychiatry*, 60(12), 1304–1305. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.006>
- Alves, L., Cardoso, S., Maroco, J., de Mendonça, A., Guerreiro, M., & Silva, D. (2018). Neuropsychological Predictors of Long-Term (10 Years) Mild Cognitive Impairment Stability. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(4), 1703–1711. <https://doi.org/10.3233/JAD-171034>
- American Psychiatric Association (APA) (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.) (DSM-IV), Washington DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2000) DSM-IVTR.APA, 4th edition, text revision, Washington, DC.
- American Psychiatric Association. (2013). *Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais* (5.^a ed.). Lisboa: Climepsi Editores.
- Barnes, D. E., Alexopoulos, G. S., Lopez, O. L., Williamson, J. D., & Yaffe, K. (2006). Depressive Symptoms, Vascular Disease, and Mild Cognitive Impairment: Findings From the Cardiovascular Health Study. *Archives of General Psychiatry*, 63(3), 273. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.3.273>
- Barreto, J., Leuschner, A., Santos, F., Sobral, M. (2008) Geriatric Depression Scale (GDS). In Escalas e Testes na Demência, Mendonca A, Guerreiro M, eds. Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência, 3rd edition, Lisboa, pp.71-72.
- Bennett, S., & Thomas, A. J. (2014). Depression and dementia: Cause, consequence or coincidence? *Maturitas*, 79(2), 184–190. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.05.009>
- Bhalla, R. K., Butters, M. A., Becker, J. T., Houck, P. R., Snitz, B. E., Lopez, O. L., ... Reynolds, C. F. (2009). Patterns of Mild Cognitive Impairment After Treatment of Depression in the Elderly. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(4), 308–316. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e318190b8d8>
- Bingham, K. S., Flint, A. J., & Mulsant, B. H. (2019). Management of Late-Life Depression in the Context of Cognitive Impairment: A Review of the Recent Literature. *Current Psychiatry Reports*, 21(8), 74. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1047-7>
- Brendel, M., Sauerbeck, J., Greven, S., Kotz, S., Scheiwein, F., ... Rominger, A. (2018). Serotonin Selective Reuptake Inhibitor Treatment Improves Cognition and Grey Matter Atrophy but not Amyloid Burden During Two-Year Follow-Up in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Patients with Depressive Symptoms. *Journal of Alzheimer's Disease*, 65(3), 793–806. <https://doi.org/10.3233/JAD-170387>

- Chan, J. Y. C., Yiu, K. K. L., Kwok, T. C. Y., Wong, S. Y. S., & Tsoi, K. K. F. (2019). Depression and Antidepressants as Potential Risk Factors in Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis of 18 Longitudinal Studies. *Journal of the American Medical Directors Association*, 20(3), 279-286.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.12.004>
- Charchat-Fichman, H., Caramelli, P., Sameshima, K., & Nitrini, R. (2003). Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento Decline of cognitive capacity during aging. *Rev Bras Psiquiatr.*, 4.
- Chung, J. K., Plitman, E., Nakajima, S., Chakravarty, M. M., Caravaggio, F., ... Graff-Guerrero, A. (2016). Depressive Symptoms and Small Hippocampal Volume Accelerate the Progression to Dementia from Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 49(3), 743-754. <https://doi.org/10.3233/JAD-150679>
- Conde-Sala, J. L., Reñé-Ramírez, R., Turró-Garriga, O., Gascón-Bayarri, J., Campdelacreu-Fumadó, J., Juncadella-Puig, M., ... Garre-Olmo, J. (2014). Severity of Dementia, Anosognosia, and Depression in Relation to the Quality of Life of Patients with Alzheimer Disease: Discrepancies Between Patients and Caregivers. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(2), 138-147. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2012.07.001>
- Connors, M. H., Quinto, L., & Brodaty, H. (2019). Longitudinal outcomes of patients with pseudodementia: A systematic review. *Psychological Medicine*, 49(5), 727-737. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002829>
- Defrancesco, M., Marksteiner, J., Kemmler, G., Fleischhacker, W. W., Blasko, I., & Deisenhammer, E. A. (2017). Severity of Depression Impacts Imminent Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59(4), 1439-1448. <https://doi.org/10.3233/JAD-161135>
- Dillon, C., Tartaglino, M. F., Stefani, D., Salgado, P., Taragano, F. E., & Allegri, R. F. (2014). Geriatric depression and its relation with cognitive impairment and dementia. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 59(2), 450-456. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.04.006>
- Diniz, B. S., Butters, M. A., Albert, S. M., Dew, M. A., Reynolds, C. F. 3rd (2013). Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 202, 329-335.
- Diniz, B. S., Sibille, E., Ding, Y., Tseng, G., Aizenstein, H. J., Lotrich, F., ... Butters, M. A. (2015). Plasma biosignature and brain pathology related to persistent cognitive impairment in late-life depression. *Molecular Psychiatry*, 20(5), 594-601. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.76>
- Dotson, V. M., Beydoun, M. A., & Zonderman, A. B. (2010). Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*, 75(1), 27-34. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e62124>
- Ewers, M., Walsh, C., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., Petersen, R. C., Jack, C. R., ... Hampel, H. (2010). Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance.

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Forsell, Y., Palmer, K., & Fratiglioni, L. (2003). Psychiatric symptoms/syndromes in elderly persons with mild cognitive impairment. Data from a cross-sectional study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 107(s179), 25–28. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.107.s179.4.x>
- Freire, A. C. C., Pondé, M. P., Liu, A., & Caron, J. (2017). Anxiety and Depression as Longitudinal Predictors of Mild Cognitive Impairment in Older Adults. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 62(5), 343–350. <https://doi.org/10.1177/0706743717699175>
- Gabryelewicz, T., Styczynska, M., Luczywek, E., Barczak, A., Pfeffer, A., Androsiuk, W., ... Barcikowska, M. (2007). The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: Predictive role of depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(6), 563–567. <https://doi.org/10.1002/gps.1716>
- Garcia, C. (1984). Doença de Alzheimer: problemas do diagnóstico clínico. Tese de Doutoramento, Faculdade de Medicina de Lisboa.
- Guerreiro, M. (1998). Contributo da Neuropsicologia para o Estudo das Demências. Dissertação de Doutoramento em Ciências Biomédicas, Faculdade de Medicina de Lisboa.
- Heser, K., Bleckwenn, M., Wiese, B., Mamone, S., Riedel-Heller, S. G., ... Wagner, M. (2016). Late-Life Depressive Symptoms and Lifetime History of Major Depression: Cognitive Deficits are Largely Due to Incipient Dementia rather than Depression. *Journal of Alzheimer's Disease*, 54(1), 185–199. <https://doi.org/10.3233/JAD-160209>
- Hinkelmann, K., Moritz, S., Botzenhardt, J., Muhtz, C., Wiedemann, K., Kellner, M., & Otte, C. (2012). Changes in cortisol secretion during antidepressive treatment and cognitive improvement in patients with major depression: A longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology*, 37(5), 685–692.
- Houde, M., Bergman, H., Whitehead, V., & Chertkow, H. (2008). A predictive depression pattern in mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(10), 1028–1033. <https://doi.org/10.1002/gps.2028>
- Hudon, C., Belleville, S., & Gauthier, S. (2008). The association between depressive and cognitive symptoms in amnesic mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 20(4), 710–723. <https://doi.org/10.1017/S1041610208007114>
- John, A., James, S.-N., Patel, U., Rusted, J., Richards, M., & Gaysina, D. (2019). Longitudinal associations of affective symptoms with mid-life cognitive function: Evidence from a British birth cohort. *The British Journal of Psychiatry*, 1–8. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.24>
- Johnson, L. A., Mauer, C., Jahn, D., Song, M., Wyshywaniuk, L., Hall, J. R., ... O'Bryant, S. E. (2013). Cognitive differences among depressed and non-depressed MCI participants:

- A project FRONTIER study: Depression and MCI. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(4), 377–382. <https://doi.org/10.1002/gps.3835>
- Jorm, A. F. (2001). History of Depression as a Risk Factor for Dementia: An Updated Review. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 35(6), 776–781. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2001.00967.x>
- Katona, C. (2009). Does depression predict donepezil response in MCI? *Nature Reviews Neurology*, 5(11), 585–586. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2009.164>
- Kim, S., Woo, S. Y., Kang, H. S., Lim, S. W., Choi, S. H., Myung, W., ... Kim, D. K. (2016). Factors related to prevalence, persistence, and incidence of depressive symptoms in mild cognitive impairment: Vascular depression construct: Vascular depression in MCI. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 31(7), 818–826. <https://doi.org/10.1002/gps.4400>
- Lara, E., Koyanagi, A., Domènech-Abella, J., Miret, M., Ayuso-Mateos, J. L., & Haro, J. M. (2017). The Impact of Depression on the Development of Mild Cognitive Impairment over 3 Years of Follow-Up: A Population-Based Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 43(3–4), 155–169. <https://doi.org/10.1159/000455227>
- Lavretsky, H., Siddarth, P., Kepe, V., Ercoli, L. M., Miller, K. J., Burggren, A. C., ... Small, G. W. (2009). Depression and Anxiety Symptoms Are Associated With Cerebral FDDNP-PET Binding in Middle-Aged and Older Nondemented Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(6), 493–502. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181953b82>
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *Gerontologist* 9, 179-186.
- Lebedeva, A. K., Westman, E., Borza, T., Beyer, M. K., Engedal, K., Aarsland, D., ... Haberg, A. K. (2017). MRI-Based Classification Models in Prediction of Mild Cognitive Impairment and Dementia in Late-Life Depression. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00013>
- Lee, C. H., Kim, D. H., & Moon, Y. S. (2019). Differential associations between depression and cognitive function in MCI and AD: A cross-sectional study. *International Psychogeriatrics*, 31(08), 1151–1158. <https://doi.org/10.1017/S1041610218001527>
- Li, Y. S., Meyer, J. S., & Thornby, J. (2001). Longitudinal follow-up of depressive symptoms among normal versus cognitively impaired elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(7), 718–727. <https://doi.org/10.1002/gps.423>
- Lim, J., Oh, I. K., Han, C., Huh, Y. J., Jung, I.-K., Patkar, A. A., ... Jang, B.-H. (2013). Sensitivity of cognitive tests in four cognitive domains in discriminating MDD patients from healthy controls: A meta-analysis. *International Psychogeriatrics*, 25(9), 1543–1557. <https://doi.org/10.1017/S1041610213000689>
- Lockwood, K. A., Alexopoulos, G. S., & van Gorp, W. G. (2002). Executive Dysfunction in Geriatric Depression. *American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1119–1126. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1119>

- Mackin, R. S., Insel, P., Aisen, P. S., Geda, Y. E., Weiner, M. W., & the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2011). Longitudinal stability of subsyndromal symptoms of depression in individuals with mild cognitive impairment: Relationship to conversion to dementia after 3 years: Stability of subsyndromal symptoms of depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/gps.2713>
- Manly, J. J., Tang, M.-X., Schupf, N., Stern, Y., Vonsattel, J.-P. G., & Mayeux, R. (2008). Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Annals of Neurology*, 63(4), 494–506. <https://doi.org/10.1002/ana.21326>
- Mitchell, A.J., Shiri-Feshki, M. (2009) Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand* 119, 252-265.
- Modrego, P. J., & Ferrández, J. (2004). Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment Increases the Risk of Developing Dementia of Alzheimer Type. *ARCH NEUROL*, 61, 4.
- Moon, B., Kim, S., Park, Y. H., Lim, J.-S., Youn, Y. C., ... Jang, J.-W. (2017). Depressive Symptoms are Associated with Progression to Dementia in Patients with Amyloid-Positive Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58(4), 1255–1264. <https://doi.org/10.3233/JAD-170225>
- Morimoto, S. S., & Alexopoulos, G. S. (2013). Cognitive Deficits in Geriatric Depression. *Psychiatric Clinics of North America*, 36(4), 517–531. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2013.08.002>
- Mourao, R. J., Mansur, G., Malloy-Diniz, L. F., Castro Costa, E., & Diniz, B. S. (2016). Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: Systematic review and meta-analysis: MCI, depression and risk of dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 31(8), 905–911. <https://doi.org/10.1002/gps.4406>
- Nierenberg, A. A., Loft, H., & Olsen, C. K. (2019). Treatment effects on residual cognitive symptoms among partially or fully remitted patients with major depressive disorder: A randomized, double-blinded, exploratory study with vortioxetine. *Journal of Affective Disorders*, 250, 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.006>
- Nunes, B., Silva, R. D., Cruz, V. T., Roriz, J. M., Pais, J., & Silva, M. C. (2010). *RPerseearvchaalrteicnle ce and pattern of cognitive impairment in rural and urban populations from Northern Portugal*. 12.
- Pandya, S. Y., Clem, M. A., Silva, L. M., & Woon, F. L. (2016). Does mild cognitive impairment always lead to dementia? A review. *Journal of the Neurological Sciences*, 369, 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.07.055>
- Panza, F., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Capurso, C., Del Parigi, A., Caselli, R. J., ... Solfrizzi, V. (2005). Current Epidemiology of Mild Cognitive Impairment and Other Predementia Syndromes. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(8), 633–644. <https://doi.org/10.1097/00019442-200508000-00002>

- Panza, F., Frisardi, V., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Imbimbo, B. P., ... Solfrizzi, V. (2010). Late-Life Depression, Mild Cognitive Impairment, and Dementia: Possible Continuum? *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *18*(2), 98–116. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181b0fa13>
- Pehrson, A. L., & Sanchez, C. (2014). Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectrums*, *19*(2), 121–133. <https://doi.org/10.1017/S1092852913000540>
- Petersen, Ronald C. (2016). *Mild Cognitive Impairment*. 15.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., ... Jack, C. R. (2009). Mild Cognitive Impairment: Ten Years Later. *Archives of Neurology*, *66*(12). <https://doi.org/10.1001/archneuro.2009.266>
- Petersen, R. C., Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG & Kokmen E (1999) Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* *56*, 303-308.
- Pomara, N., Doraiswamy, P. M., Willoughby, L. M., Roth, A. E., Mulsant, B. H., Sidsis, J. J., ... Pollock, B. G. (2006). Elevation in Plasma Abeta42 in Geriatric Depression: A Pilot Study. *Neurochemical Research*, *31*(3), 341–349. <https://doi.org/10.1007/s11064-005-9029-z>
- Reitan, R. M. (1958). "Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage". *Percept. Mot Skills*. *8*: 271–276.
- Ribeiro, F. C., & Guerreiro, M. (2002). Envelhecimento e declínio cognitivo ligeiro. *PSICOLOGIA*, *16*(1), 59. <https://doi.org/10.17575/rpsicol.v16i1.469>
- Royall, D. R., & Palmer, R. F. (2013). Alzheimer's disease pathology does not mediate the association between depressive symptoms and subsequent cognitive decline. *Alzheimer's & Dementia*, *9*(3), 318–325. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.11.009>
- Ruthirakuhan, M., Herrmann, N., Vieira, D., Gallagher, D., & Lanctôt, K. L. (2019). The Roles of Apathy and Depression in Predicting Alzheimer Disease: A Longitudinal Analysis in Older Adults With Mild Cognitive Impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *27*(8), 873–882. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.02.003>
- Saczynski, J. S., Beiser, A., Seshadri, S., Auerbach, S., Wolf, P. A., & Au, R. (2010). Depressive symptoms and risk of dementia: The Framingham Heart Study. *Neurology*, *75*(1), 35–41. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e62138>
- Sapolsky, R. M. (1996). Why Stress Is Bad for Your Brain. *Science*, *273*(5276), 749–750. <https://doi.org/10.1126/science.273.5276.749>
- Sepehry, A. A., & Hsiung, G.-Yuek. R. (2016). Risk of progression to dementia from MCI, how significant is the impact of depression? A sensitivity report: Depression, MCI, and risk of dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *31*(11), 1255–1257. <https://doi.org/10.1002/gps.4476>

- Shahnawaz, Z., Reppermund, S., Brodaty, H., Crawford, J. D., Draper, B., Trollor, J. N., & Sachdev, P. S. (2013). Prevalence and characteristics of depression in mild cognitive impairment: The Sydney Memory and Ageing Study: Depression in mild cognitive impairment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *127*(5), 394–402. <https://doi.org/10.1111/acps.12008>
- Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Fournier, A., Abell, J., Ebmeier, K., Kivimäki, M., & Sabia, S. (2017). Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A 28-Year Follow-up Study. *JAMA Psychiatry*, *74*(7), 712. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0660>
- Song, D., Li, P. W. C., & Yu, D. S. F. (2018). The association between depression and mild cognitive impairment: A cross-sectional study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *33*(4), 672–674. <https://doi.org/10.1002/gps.4798>
- Spira, A. P., Rebok, G. W., Stone, K. L., Kramer, J. H., & Yaffe, K. (2012). Depressive Symptoms in Oldest-Old Women: Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *20*(12), 1006–1015. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e318235b611>
- Steffens, D. C. (2012). Depressive Symptoms and Mild Cognitive Impairment in the Elderly: An Ominous Combination. *Biological Psychiatry*, *71*(9), 762–764. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.02.002>
- Steffens, D. C. (2017). Late-Life Depression and the Prodromes of Dementia. *JAMA Psychiatry*, *74*(7), 673. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0658>
- Steffens, D. C., Otey, E., Alexopoulos, G. S., Butters, M. A., Cuthbert, B., Ganguli, M., ... Yesavage, J. (2006). Perspectives on Depression, Mild Cognitive Impairment, and Cognitive Decline. *Archives of General Psychiatry*, *63*(2), 130. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.2.130>
- Szanto, k., Galfalvy, H., Vanyukov P. M., Keilp J. G., Dombrovski A. Y. (2018). Pathways to Late-life Suicidal Behavior: Cluster Analysis and Predictive Validation of Suicidal Behavior in a Sample of Older Adults With Major Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *79*(2). <https://doi.org/10.4088/JCP.17m11611>
- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., ... Devanand, D. P. (2006). Neuropsychological Prediction of Conversion to Alzheimer Disease in Patients With Mild Cognitive Impairment. *ARCH GEN PSYCHIATRY*, *63*, 9.
- Tan, E. Y. L., Köhler, S., Hamel, R. E. G., Muñoz-Sánchez, J. L., Verhey, F. R. J., & Ramakers, I. H. G. B. (2019). Depressive Symptoms in Mild Cognitive Impairment and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Comparative Meta-Analysis of Clinical and Community-Based Studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, *67*(4), 1319–1329. <https://doi.org/10.3233/JAD-180513>
- Taragano, F. E., Allegri, R. F., Heisecke, S. L., Martelli, M. I., Feldman, M. L., Sánchez, V., ... Dillon, C. (2018). Risk of Conversion to Dementia in a Mild Behavioral Impairment Group Compared to a Psychiatric Group and to a Mild Cognitive Impairment Group. *Journal of Alzheimer's Disease*, *62*(1), 227–238. <https://doi.org/10.3233/JAD-170632>

- Van der Flier, W. M., van Straaten, E. C. W., Barkhof, F., Verdelho, A., Madureira, S., Pantoni, L., ... Scheltens, P. (2005). Small Vessel Disease and General Cognitive Function in Nondisabled Elderly: The LADIS Study. *Stroke*, *36*(10), 2116–2120. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000179092.59909.42>
- Van der Mussele, S., Franssen, E., Struyfs, H., Luyckx, J., Mariën, P., Saerens, J., ... Engelborghs, S. (2014). Depression in Mild Cognitive Impairment is associated with Progression to Alzheimer's Disease: A Longitudinal Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, *42*(4), 1239–1250. <https://doi.org/10.3233/JAD-140405>
- Wechsler, D. (1969) Manuel de l'échelle clinique de mémoire. Centre de Psychologie Appliquée, Paris.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., ... Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 240–246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>
- Xue, H., Sun, Q., Liu, L., Zhou, L., Liang, R., He, R., & Yu, H. (2017). Risk factors of transition from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease and death: A cohort study. *Comprehensive Psychiatry*, *78*, 91–97. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2017.07.003>
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, *17*(1), 37–49. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)
- Yoon, S., Shin, C., & Han, C. (2017). Depression and Cognitive Function in Mild Cognitive Impairment: A 1-Year Follow-Up Study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *30*(5), 280–288. <https://doi.org/10.1177/0891988717723741>