

Nanci Moreira Saldanha

Estudo da correlação entre patologia amiloide cerebral e sintomas neuropsiquiátricos entre indivíduos com 50 anos ou mais

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo, para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Fisiopatologia
Experimental
Orientadora: Profa. Dra. Paula Villela
Nunes

(Versão corrigida. Resolução CoPG 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP e também na Biblioteca da Unidade que aloja o programa).

2021

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
(CIP)**

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Saldanha, Nanci Moreira

Estudo da correlação entre patologia amiloide cerebral e sintomas neuropsiquiátricos entre indivíduos com 50 anos ou mais / Nanci Moreira Saldanha. -- São Paulo, 2021.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Fisiopatologia Experimental.

Orientadora: Paula Villela Nunes.

Descritores: 1.Peptídeos beta-amiloides 2.Autópsia3.Doença de Alzheimer 4.Demência 5.Depressão 6.Testes neuropsicológicos

USP/FM/DBD-278/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à insistência e estímulo da minha orientadora Paula Villela Nunes, que direcionou, simplificou caminhos e mais que tudo me fez perceber que eu seria capaz dessa execução. Fez muito mais que me orientar, deixou em mim uma marca de beleza e possibilidade. Uma honra ter esse trabalho avaliado e reavaliado por Roberta Diehl Rodriguez que validou em mim a crença que pela vida encontramos pessoas que suavizam caminhos e mostram verdadeiro interesse por nossas necessidades.

Dedico também *in memoriam* aos meus pais, José Rodrigues Saldanha e Therezinha Romana Moreira Saldanha, que me ensinaram o valor e o respeito pelo trabalho, e ao meu marido Agnaldo Ilidio dos Santos pelo apoio, carinho e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho não seria possível sem a contribuição dos familiares dos pacientes falecidos, que concordaram com a doação do encéfalo para estudo. Muita gratidão a essas pessoas que em um momento tão difícil foram generosas em nome do conhecimento.

Apoio inestimável foi oferecido pelos profissionais: André Malbergier, Beny Lafer, Camila Nascimento, Carlos Augusto Pasqualucci, Cláudia Kimie Suemoto, Léa T. Grinberg, Magnólia Moreira da Silva, Renata Elaine Paraizo Leite, Renata Ferretti-Rebustini, Ricardo Nitrini, Roberta Diehl Rodriguez, Vanessa de Jesus Rodrigues de Paula, Wilson Jacob-Filho.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Comitee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de Apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação, 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Lista de figuras	
Resumo	
Summary	
1	
INTRODUÇÃO	12
1.1	
Objetivos	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 Doença de Alzheimer	15
2.2 Relação entre depressão e demência	25
3 MÉTODOS	29
3.1 Avaliação Clínica	30
3.2 Diagnóstico de TDM	31
3.3 Avaliação Neuropatológica	32
3.4 Análise Estatística	33
4 RESULTADOS	34
4.1 Casuística	34
4.2 Resultados	34
5 DISCUSSÃO	41
6 CONCLUSÃO	52
7 ANEXOS	53
8	
REFERÊNCIAS	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APOE	alipoproteína E
APP	<i>amyloid precursor protein</i>
BEE	Biobanco para Estudos no Envelhecimento
BNDF	<i>Brain derived neurotrophic factor</i>
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CDR	<i>Clinical Dementia Rating Scale</i>
CERAD	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>
CES-D	<i>Center for Epidemiological Studies-Depression Scale</i>
CID	Código Internacional de Doenças
DA	Doença de Alzheimer
Dra.	Doutora
DSM <i>et al.</i>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> e outros
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GDS	<i>Geriatric Depression Scale</i>
HPA	hipotálamo-hipófise-adrenal
IQCODE	Questionário do Informante sobre Comprometimento Cognitivo em Idosos
J	<i>journal</i>
LCR	liquor cefalorraquidiano
NPI	Inventário Neuropsiquiátrico
OR	<i>odds ratio</i>
PiB	<i>Pittsburg compound B</i>
Rev.	revista
RG	Registro Geral
SCID	<i>Structured Clinical Interview for DSM</i>
SPECT	<i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TDM	Transtorno depressivo maior
V.	Volume

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descrição dos critérios neuropatológicos da DA	25
Tabela 2 - Comparação das variáveis clínicas e demográficas de acordo com o status de TDM na vida	36
Tabela 3 - Comparação das variáveis clínicas e demográficas entre o grupo com depressão de início tardio de TDM (>60 anos) e o grupo sem TDM ao longo da vida.....	37
Tabela 4 - Comparação das variáveis demográficas e clínicas nos grupos D-NPI>0 (sintomas depressivos nos três meses que antecederam a morte) com casos sem D-NPI>0.....	38
Tabela 5 - Associações entre TDM ao longo da vida, depressão tardia e grupo D-NPI>0 e placas neuríticas moderadas e frequentes conforme o CERAD (<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>).....	41

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Porcentagem de casos com pontuação 0, A, B e C do CERAD (ausente, esparso, moderado, frequente) nos grupos TDM (Transtorno depressivo maior) ao longo da vida e sem TDM ao longo da vida	28
Gráfico 2 - Porcentagem de casos com pontuação 0, A, B e C do CERAD nos grupos TDM ao longo da vida >60 anos e sem TDM ao longo da vida	28
Gráfico 3 - Porcentagem de casos com pontuação 0, A, B e C do CERAD nos grupos D-NPI>0 (presença de sintomas nos três meses que antecederam o óbito) e sem D-NPI>0	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Alterações neuropatológicas da DA	16
Figura 2 - Hipótese da cascata amiloide	19

RESUMO

Saldanha NM. *Estudo da correlação entre patologia amiloide cerebral e sintomas psiquiátricos entre indivíduos com 50 anos ou mais* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

INTRODUÇÃO: Depressão é um sintoma frequentemente observado em pacientes com demência. Este estudo analisou a associação entre a patologia β -amiloide, observada na doença de Alzheimer com transtorno depressivo maior (TDM) ao longo da vida e sintomas depressivos recentes em uma amostra de indivíduos submetidos à autópsia. **MÉTODOS:** foram incluídos 1.013 indivíduos com mais de 50 anos provenientes de um estudo de base populacional submetidos à autópsia no Serviço de Verificação de Óbitos de São Paulo. A carga de patologia β -amiloide foi avaliada de acordo com o critério do *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) que avalia a densidade das placas neuríticas no néocortex. O TDM ao longo da vida foi definido quando houve pelo menos um episódio anterior de acordo com o *Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM* (SCID). Sintomas depressivos recentes e comprometimento cognitivo foram determinados usando pontuação acima de zero no item de depressão do Inventário Neuropsiquiátrico (D-NPI>0) e pontuação acima de meio na escala de avaliação clínica de demência (CDR>0,5) respectivamente. A depressão de início tardio foi considerada quando o primeiro episódio depressivo ocorreu a partir dos 60 anos.

RESULTADOS: A amostra foi composta predominantemente por mulheres com média de idade 74.3 ± 11.6 anos e 49% homens. O TDM ao longo da vida, depressão de início tardio e sintomas depressivos recentes estavam associados a comprometimento cognitivo ($p < 0,001$). A presença moderada ou frequente de placas neuríticas foi associada a comprometimento cognitivo ($p < 0,001$). A presença moderada ou frequente de placas neuríticas moderada ou frequente não estava associada a TDM, depressão de início tardio ou sintomas depressivos recentes após regressão logística com ajustes para idade, sexo e comprometimento cognitivo

CONCLUSÕES: diferentes representações clínicas de depressão foram associadas à demência nesta grande amostra comunitária de indivíduos com 50 anos ou mais submetidos à autópsia. Apesar disso, a depressão não foi relacionada à carga de patologia β -amiloide. A ligação entre depressão e demência nesta amostra parece ser determinada por outros fatores que não a patologia β -amiloide.

Descritores: Peptídeos beta amiloides; Autópsia; Doença de Alzheimer; Demência; Depressão; Testes neuropsicológicos.

SUMMARY

Saldanha NM. *Correlation study between cerebral amyloid pathology and psychiatric symptoms among individuals aged 50 or over* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

INTRODUCTION: Depression is often associated with dementia. This study aimed to verify whether the presence of beta amyloid characteristic of Alzheimer's dementia was associated with major depressive disorder (MDD) throughout life and recent depressive symptoms in a sample of individuals undergoing autopsy. **METHODS:** 1,013 individuals aged over 50 from a community sample and submitted to autopsy at the São Paulo Death Verification Service. Beta amyloid load was measured in all cases based on the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) criteria for the presence and density of neuritic plaques. Lifetime TDM was defined when there was at least one previous episode according to the Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM (SCID). Recent depressive symptoms and cognitive impairment were determined using a score above zero on the depression item in the Neuropsychiatric Inventory (D-NPI > 0) and a score above half on the clinical dementia rating scale (CDR > 0.5) respectively. Late-onset depression was defined when the first symptom beginning after age 60.

RESULTS: The sample were predominantly female with average age 74.3 ± 11.6 years and 49% men. Lifetime MDD, late-onset depression and recent depressive symptoms were associated with cognitive impairment ($p < 0.001$). In addition, neuritic plaques were associated with cognitive impairment ($p < 0.001$). Moderate or frequent neuritic plaque density was not associated with MDD, late-onset depression or recent depressive symptoms after logistic regression with adjustments for age, sex and cognitive impairment.

CONCLUSIONS: Different clinical representations of depression were associated with dementia in this large community sample of elderly people aged 50 years or older who underwent autopsy. Despite this, depression was not related to beta amyloid pathology in the brain areas studied by CERAD. The link between depression and dementia in this sample appears to be determined by factors other than beta amyloid.

Descriptors: Amyloid beta-peptides; Autopsy; Alzheimer disease; Dementia, Depression; Neuropsychological tests.

1 INTRODUÇÃO

Está estabelecido na literatura que há uma fase pré-clínica na Doença de Alzheimer (DA) que pode se estender por anos ou décadas antes dos sintomas

cognitivos e em algumas situações com surgimento de biomarcadores da DA começando antes do início dos sinais clínicos (Braak *et al.*, 2011; James e Bennet, 2019; Oulhaj *et al.*, 2009). Para avaliar um possível risco de conversão para DA, a maior parte dos estudos tem por alvo o surgimento de depósitos de proteína beta amiloide (β -amiloide). Indivíduos cognitivamente normais com carga de proteína β -amiloide aumentada podem ser considerados como portadores de DA pré-clínica (Sperling *et al.*, 2011). Sabe-se, apesar disso, que positividade amiloide na tomografia de emissão de pósitrons do composto B de Pittsburgh (PiB-PET) foi encontrada em aproximadamente 30% dos indivíduos cognitivamente normais acima de 70 anos de idade, 60% dos pacientes com comprometimento cognitivo leve e 85% dos pacientes com DA diagnosticados clinicamente (Karametami e Hasegawa, 2018; Krel-Roesch *et al.*, 2018). Além disso, também foi descoberto que existem indivíduos cognitivamente normais com alta densidade de β -amiloide (Suemoto *et al.*, 2017), enquanto outros pacientes com diagnóstico clínico de DA típicos apresentam menor carga de depósitos da proteína β -amiloide (Karametami e Hasegawa, 2018).

Isso sugere que a neurodegeneração pode ser um fenômeno complexo relacionado ao envelhecimento e pode não ser suficiente por si só para desencadear o comprometimento cognitivo e posterior quadro degenerativo (Apostolova *et al.*, 2006; Rahimi e Kovacs, 2014). Mesmo assim, há estudos que associam o acúmulo da proteína β -amiloide ao comprometimento cognitivo mais rápido em idosos saudáveis (Bilgel *et al.*, 2018; Krel-Roesch *et al.*, 2018; Wu *et al.*, 2016) e em sujeitos com comprometimento cognitivo leve (Donohue *et al.*, 2017). De toda forma, a presença de outros fatores além da presença de depósito de proteína β -amiloide e patologia neurofibrilar parecem ser necessários para promover a conversão para a DA clínica (Harrington *et al.*, 2017). Além disso, a patologia do tipo DA é frequentemente observada com outras patologias neurodegenerativas em indivíduos muito idosos (De Ture e Dickinson, 2019).

Estudos longitudinais sugerem que existe uma maior prevalência de Sintomas neuropsiquiátricos, incluindo depressão, precedendo o comprometimento cognitivo em indivíduos que desenvolvem demência do tipo

DA mais tarde (Almeida *et al.*, 2017; Babulal *et al.*, 2016; Geda *et al.*, 2014; Linde *et al.*, 2016; Tapiainen *et al.*, 2017; Vogel *et al.*, 2017). Além disso, a frequência de sintomas neuropsiquiátricos aumenta com o progresso da DA (Li *et al.*, 2014; Nunes *et al.*, 2019). Estudos clínicos e epidemiológicos corroboram que depressão é comum em pacientes com DA (Singh-Manoux *et al.*, 2017) e essa condição pode estar associada a níveis mais altos de proteína tau (patologia neurofibrilar) e deposição de proteína β -amiloide em comparação com pacientes com DA sem depressão comórbida (Rapp *et al.*, 2008). Outro ponto importante é que na DA a presença de sintomas depressivos pode ser associada a piores desfechos clínicos (Zahodne *et al.*, 2015).

Estudos têm associado a depressão a um fator de risco para comprometimento cognitivo em indivíduos saudáveis (Brendel *et al.*, 2015; Caraci *et al.*, 2010; Chung *et al.*, 2015; Diniz *et al.*, 2013; Peng Li *et al.*, 2017), em especial o transtorno depressivo maior (TDM) (Perini *et al.*, 2019).

Existem evidências de deposição de proteína β -amiloide e proteína tau (patologia neurofibrilar) no encéfalo de indivíduos em idosos deprimidos sem demência (Harrington *et al.*, 2015; Nascimento *et al.*, 2015; Yasuno *et al.*, 2016; Yeh *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2016) e depósitos anormais da proteína β -amiloide poderiam também em alguns casos representar maior resistência ao tratamento antidepressivo (Chan *et al.*, 2019; Mahgoub and Alexopoulos, 2016).

No entanto, outros estudos falharam em encontrar essas correlações entre depressão e patologia β -amiloide (Ehrenberg *et al.*, 2018; Madsen *et al.*, 2012; Taylor, 2017; Wilson *et al.*, 2003).

Um diagnóstico definitivo de DA requer confirmação neuropatológica na autópsia. O CERAD (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*) é uma medida amplamente aceita para avaliar a frequência de placas neuríticas e é essencial para o diagnóstico neuropatológico da DA. Os critérios do CERAD combinam a frequência das placas neuríticas neocorticais, a idade do óbito e a história clínica de demência. Uma medida semiquantitativa de placas neuríticas é realizada no neocórtex (Mirra *et al.*, 1991). Investigações anteriores usaram estudos clinico-patológicos examinando a relação entre a DA e depressão, mas os resultados foram heterogêneos pois há variabilidade

nos critérios diagnósticos utilizados e na análise dos resultados (Madsen *et al.*, 2012; Taylor *et al.*, 2017; Wilson *et al.*, 2003).

O presente estudo teve como objetivo verificar se a carga de patologia β -amiloide estava associada a várias formas de depressão, mais especificamente transtorno depressivo maior (TDM), TDM de início tardio e sintomas depressivos recentes presentes no período anterior ao falecimento dos indivíduos avaliados.

A variabilidade nos achados é uma motivação para compreender se há associação entre patologia β -amiloide e depressão. Uma importante implicação é compreender a associação da depressão com a patologia do tipo DA dentre as inúmeras formas de demência, adicionando à literatura mais dados de possíveis mecanismos fisiopatológicos de doenças neuropsiquiátricas.

1.1 Objetivos

Avaliar carga de patologia β -amiloide em indivíduos com vários estágios de patologia β -amiloide com e sem comprometimento cognitivo.

Avaliar a carga de patologia β -amiloide em indivíduos com 50 anos ou mais com e sem comprometimento cognitivo.

Investigar associação entre TDNM ao longo da vida, TDM de início tardio e presença de sintomas depressivos recentes com carga de patologia β -amiloide.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença de Alzheimer

A DA é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada pelo surgimento intracelular de proteína tau anormal, caracterizado pelos emaranhados neurofibrilares e depósitos extracelulares de proteína β -amiloide (Gomez-Isla *et al.*, 1997; James e Bennet, 2019; Pinheiroa e Faustino, 2019). O processo patogênico da DA inicia-se nas porções mesiais do lobo temporal, mais precisamente no hipocampo e córtex entorrinal (Braak e Braak, 1991).

As placas neuríticas têm morfologia complexa e os depósitos de proteína β -amiloide podem estar no centro de um aglomerado de neuritos distróficos imunorreativos ao fosfo-tau e são chamados de placas neuríticas (Dickson, 1997). Além da patologia β -amiloide existe na DA a presença de agregados anormais de proteína Tau que é a principal proteína associada aos microtúbulos (componentes do citoesqueleto neuronal). A hiperfosforilação da proteína tau desestabiliza os microtúbulos o que leva à formação de agregados da proteína tau na forma de emaranhados neurofibrilares (Wu Xi Lin *et al.*, 2017).

Figura 1 - Alteração neuropatológica na DA

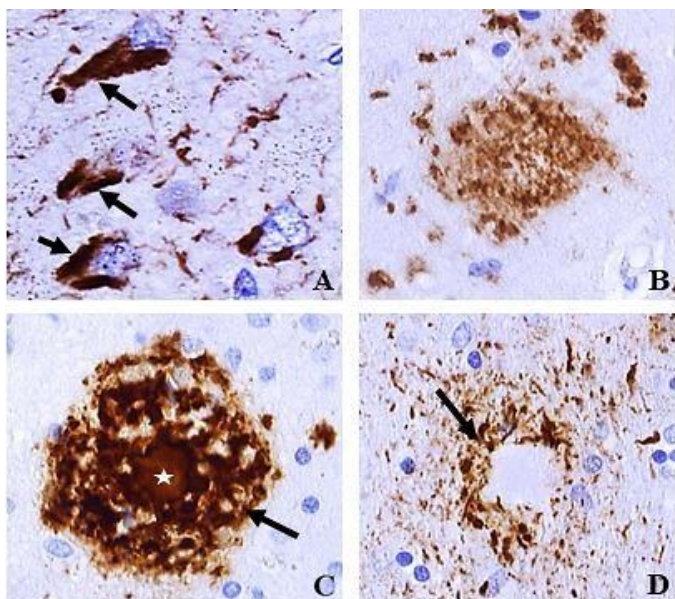


Figura 1 Alterações neuropatológicas observadas na imuno-histoquímica: (A) emaranhado neurofibrilar imunorreativo ao anticorpo contra proteína tau hiperfosforilada (setas); (B) Placa difusa e (C) Placa neurítica clássica com halo (seta) e core (★) imunorreativas ao anticorpo β -amiloide; (D) Neuritos distróficos tau-positivos (seta) em uma placa neurítica clássica
Barras: A, C-10 μ m; B, D-20 μ m

Perda sináptica, neuronal alterações neurodegenerativas da substância branca e degeneração granovacuolar são condições frequentemente observadas na DA, mas dificilmente avaliadas por meio de métodos convencionais. Estudos têm descrito que na DA é frequente a presença de agregados de proteína TDP-43 (Walsh e Selkoe, 2007).

Há uma distinção entre DA de início precoce (< 65 anos) e DA de início tardio. A DA de início precoce tem uma herdabilidade muito maior, e é caracterizada por uma evolução rápida. Mutações em genes envolvidos em produção da proteína β -amiloide presenilina 1 e presenilina 2 estão associados ao desenvolvimento de DA familiar (Dickson, 2011; Lanoiselle *et al.*, 2017) e são responsáveis por 40% dos casos sendo que 30 a 40% dos casos têm um padrão de herança autossômica dominante (Holmes, 2002).

A APP é uma proteína transmembrana abundante no sistema nervoso central que pode sofrer uma série de clivagens proteolíticas pelas enzimas secretase. Quando a APP é clivada pela alfa secretase ela forma a não amiloidogênica e quando ela é clivada pela gama e beta secretase tem origem a forma amiloidogênica (Blennow *et al.*, 2006). A proteína β -amiloide com 40 e 42

aminoácidos são mais abundantes no cérebro e são as isoformas mais estudadas (Samaia e Filho, 2002). Dois dos maiores componentes das placas neuríticas, o A β 40 e A β 42 têm sido associados ao risco de DA e estudos indicam que a relação desses níveis pode auxiliar na avaliação do risco de demência (Tsuruga *et al.*, 2014). São duas as proteínas envolvidas na depuração do peptídeo β -amiloide: alipoproteína E (APOE) e a enzima degradadora de insulina (IDE) (*insulin degrading enzyme*), mas o mecanismo que envolve essa depuração não está claro (Mawuenyega *et al.*, 2010).

Quando em condições patológicas ocorre um aumento da produção β -amiloide ou falha em sua depuração, há o acúmulo do peptídeo em várias formas, como monômero, oligômero, fibrilas insolúveis e por fim placas no sistema nervoso central. Assim, a produção de peptídeos β -amiloide leva a eventos deletérios nas células neuronais, o que contribui para o metabolismo disfuncional da APP, gerando ainda maior produção de peptídeo β -amiloide (Oide *et al.*, 2006). Quando o peptídeo β -amiloide se agrega forma oligômeros e estes também se agregam formando fibras que se depositam no parênquima cerebral, dando origem às placas senis (Hass, 2004).

As mutações nos genes das presenilinas estão associadas à clivagem da APP, aumentando a produção de proteína β -amiloide. A presenilina 1 está relacionada ao processo inflamatório observado na placa amiloide e pode interferir no processo de apoptose, e mutações na presenilina 2 podem acelerar a neurodegeneração (Bettens *et al.*, 2013; Ghidoni *et al.*, 2007).

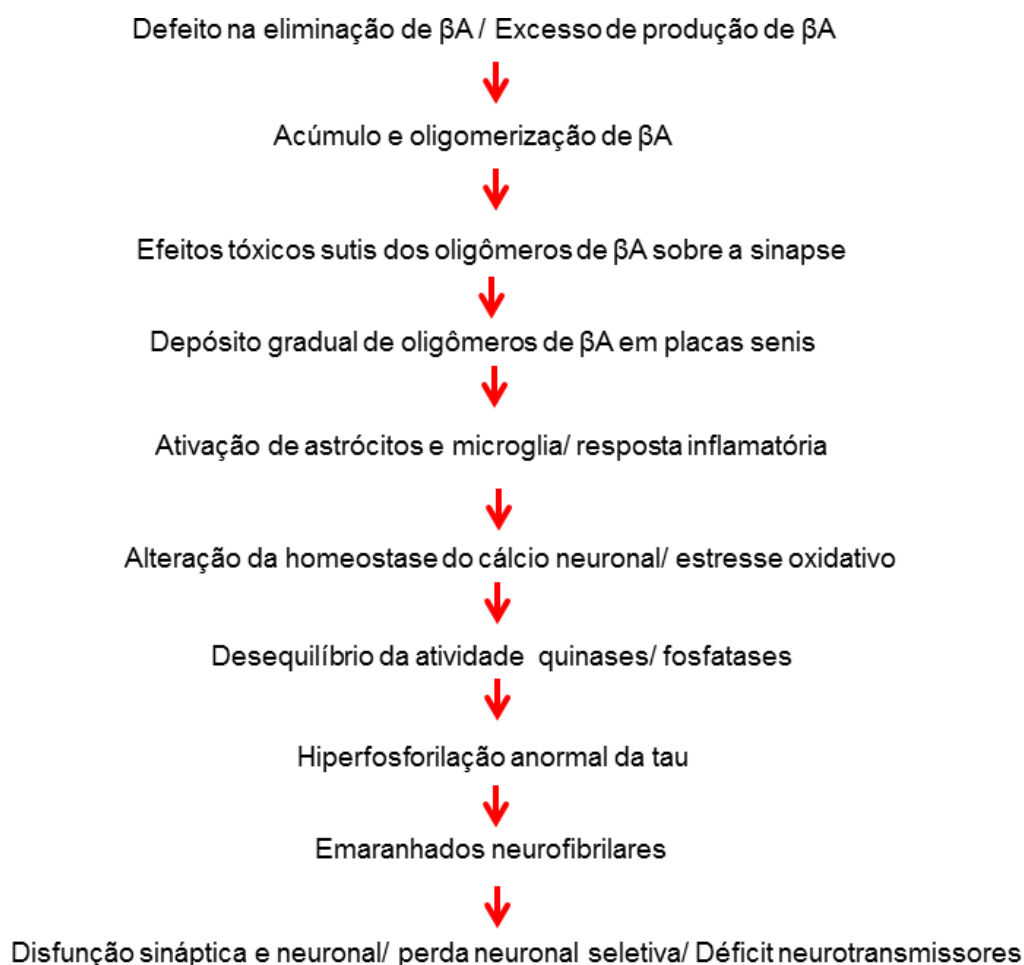
Pacientes com síndrome de Down têm trissomia do cromossomo 21 e, por isso, uma cópia adicional do APP (que está no cromossomo 21). Como consequência podem desenvolver precocemente placas amiloide e demência (Prasher *et al.*, 1998). A DA familiar é mais rara. A DA de início tardio é geneticamente considerada esporádica. Seu risco genético está associado à APOE, mais especificamente associado ao alelo E4. Este alelo está ligado ao metabolismo de β -amiloide e também está associado a alterações patogênicas de β -amiloide no líquido cefalorraquidiano, mas não a qualquer alteração da proteína tau (Morris *et al.*, 2010; Saunders *et al.*, 1993; Shi *et al.*, 2017). Foi demonstrado que o alelo E4 também é um fator de risco para o desenvolvimento da patologia do tipo DA (Davidson *et al.*, 2007).

Sabe-se que a presença de um E4 sozinho já é um fator de risco para o desencadeamento da patologia DA. São observados em estudos epidemiológicos que fatores como aumento da idade, trauma craniano, baixa escolaridade, doenças como hipertensão arterial, diabetes e depressão são importantes para que a doença se manifeste (Chung *et al.*, 2015; Huang *et al.*, 2012; Puglielli *et al.*, 2003).

A DA também é caracterizada por uma longa e assintomática condição e recomendações dos estágios pré-clínicos da DA requerem a presença das alterações da carga da proteína β -amiloide e tau (Sperling *et al.*, 2011).

A chamada hipótese da cascata amiloide foi proposta há mais de 20 anos e segundo tal hipótese o acúmulo de proteína β -amiloide desencadeia vários eventos negativos como resposta neuroinflamatória anormal, estresse oxidativo e hiperfosforilação da proteína tau (Hardy e Allsop, 1991; Hardy e Higgins, 1992; Karran e De Strooper, 2016; Puzzo *et al.*, 2014).

Figura 2 Hipótese da cascata amiloide



A hipótese da cascata amiloide teria a seguinte sequência patológica que conduz à neurodegeneração (Korczyn, 2008): seja por um defeito na eliminação da proteína β -amiloide ou um excesso em sua produção, ocorre o surgimento e oligomerização do peptídeo β -amiloide no sistema límbico e no córtex associativo (os oligômeros β -amiloide são considerados a forma mais tóxica do peptídeo β -amiloide). Evidências sugerem que os oligômeros solúveis de β -amiloide poderiam ser os primeiros efetores do comprometimento sináptico na DA.

Também uma possível explicação para a ausência de correlação anatômica dos depósitos de proteína seria a presença dessas espécies menores de β -amiloide os oligômeros que já possuem toxicidade (Karran *et al.*, 2011). Os oligômeros seriam responsáveis de forma indireta pelo bloqueio de sinapses no encéfalo de pacientes com DA, levando à perda de memória gerando reação inflamatória através de formação de micróglia (Hardy e Selkoe, 2002), contribuindo com a formação de emaranhados neurofibrilares (McLean *et al.*, 1999; De Felice, 2013). Esse efeito deletério dos oligômeros sobre as sinapses é defendido por alguns autores como um fator determinante para o comprometimento cognitivo mais do que o surgimento de depósitos extracelulares de proteína β -amiloide e intracelulares de proteína tau (Hardy e Selkoe, 2002).

Ocorre também uma resposta inflamatória com ativação de astrócitos e micróglia, alteração da homeostase do cálcio neuronal com estresse oxidativo e desequilíbrio da atividade das fosfatases e quinases, também hiperfosforilação anormal da proteína tau com formação de emaranhados neurofibrilares, resultando em disfunção sináptica e neuronal, perda neuronal seletiva e falha nos neurotransmissores.

Atualmente persistem linhas de evidência que defendem o papel central da proteína β -amiloide como principal iniciador da DA (Krell-Roesch *et al.*, 2018), porém um crescente número de evidências considera outros eventos patológicos (Kapasi *et al.*, 2017; Musiek e Holtzman, 2015).

Embora se saiba que há bastante heterogeneidade, parece que a hipótese amiloide se alinha com a DA de início precoce. Nela, as mutações levam ao

aumento da produção de β -amiloide sugerindo uma relação causal entre essa produção de β -amiloide e a DA (Shepherd *et al.*, 2009). Vale notar que mesmo na DA de início precoce a agregação de β -amiloide parece exercer um papel de início sem que seu surgimento seja um indicador de maior gravidade (Harrington *et al.*, 2017; Ryman *et al.*, 2014). Já na DA tardia não está claro o mecanismo que leva ao surgimento do peptídeo β -amiloide e existe a hipótese que a presença desse peptídeo é sim necessária na sequência de eventos neuropatológicos que ocorrem na DA esporádica, mas não suficiente como único fator (Musiek e Holtzman, 2015).

Os argumentos opostos à hipótese amiloide destacam que a terapêutica anti-amiloide não foi suficiente para erradicar a doença (Falco *et al.*, 2016; Lee *et al.*, 2007); também que há fraca correlação entre presença de placas e regiões cerebrais envolvidas com os primeiros sintomas (Bennet *et al.*, 2017; Serrano-Pozo *et al.*, 2011). Outro ponto é que, diante do longo período da DA pré-clínica, a presença de placa não induz sintomas, mas um contra argumento é que os portadores de placa já podem apresentar comprometimento cognitivo sutil, o que já seria um efeito dessa presença (Donohue *et al.*, 2017).

Ao contrário da patologia β -amiloide a patologia tau correlaciona-se mais com a neurodegeneração e inicia no sistema límbico enquanto a patologia β -amiloide inicia-se no neocórtex (Braak e Braak, 1991). A hipótese da cascata amiloide é a mais aceita até o momento, porém existem controvérsias. Há outra hipótese que defende que a tau provoque neurodegeneração independente da presença da patologia β -amiloide. Sabe-se também que mutações no gene que codifica a proteína tau causam outras doenças como demência frontotemporal ou parkinsonismo, também sem nenhuma influência da deposição amiloide (Goedert *et al.*, 1998). Há também a hipótese de que agregados anormais de proteína β -amiloide e de proteína tau ocorram simultaneamente no encéfalo durante o curso da doença influenciados por fatores parcialmente independentes. Segundo essa teoria existe um sinergismo entre as proteínas (Bennet *et al.*, 2004; Bennet *et al.*, 2017). Estudos prévios relatam que os emaranhados neurofibrilares localizados no córtex ocorrem de forma dependente da patologia β -amiloide (Knopman *et al.*, 2003; Robertson *et al.*, 2007). Resultados de estudos prévios relatam que a patologia tau neurofibrilar

correlaciona-se mais ao comprometimento cognitivo do que a patologia β -amiloide (Bennet *et al.*, 2004; Giannakopoulos *et al.*, 2003; Karran *et al.*, 2011).

Diferente de todas as hipóteses acima descritas existe a hipótese que a patologia β -amiloide quando associada a outras patologias como patologia cerebrovascular, agregados de proteína alfa sinucleinopatia e agregados de proteína TDP-43 (*Transactive DNA-binding protein 43*) e depósitos de proteína tau reduza o limiar do início dos sintomas (Knopman, *et al.*, 2012; Teper e O'Brien, 2008). Segundo alguns autores a patologia β -amiloide também poderia acelerar o desenvolvimento de outras lesões (Chetelat, 2013).

Há estudos com ênfase em regiões cerebrais não envolvidas com a memória e aprendizado que poderiam estar envolvidas na DA, como alterações no ciclo do sono e mudanças neuroendócrinas atribuídas à disfunção hipotalâmica (Csernansky *et al.*, 2006). Considera-se também distúrbio metabólico como redução do metabolismo cerebral da glicose em pacientes com DA e metabolismo periférico alterado (De Felice, 2013) e associação de risco aumentado para diabetes tipo 2 na DA (Janson *et al.*, 2004). Há, porém, resultados controversos como falta de associação entre diabetes e DA em estudos clínico-patológicos (Matioli *et al.*, 2017).

A inflamação segundo alguns estudos poderia ter um papel central na DA (Morales *et al.*, 2014). O aumento da sinalização pró-inflamatória resultante da micróglia reativa reduziria a depuração de β -amiloide, promovendo perda sináptica e contribuindo para prejuízo em sinapses (Lee e Landreth, 2010). O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (*Brain derived neurotrophic factor*) amplamente distribuído no sistema nervoso central com vários papéis importantes na plasticidade sináptica e sobrevivência neuronal (Diniz e Teixeira, 2011; Laske *et al.*, 2006) foi relacionado como um possível marcador da DA em função de sua produção aumentada refletindo um possível mecanismo compensatório em resposta ao surgimento do peptídeo β -amiloide para oferecer suporte trófico para compensar a perda neuronal (Tapia-Arancibia *et al.*, 2008).

Por fim, a DA é considerada uma entidade patológica não com estágios clínicos definidos, mas um multifacetado processo movendo-se em um *continuum* (Sperling *et al.*, 2011).

Sabe-se que na longa fase pré-clínica da DA o surgimento de biomarcadores começa antes dos sinais clínicos (James e Bennet, 2019) e os pacientes que são positivos para mais de um biomarcador são considerados com alto risco de progressão para demência (Villemagne *et al.*, 2018). Nessa fase pré-clínica considera-se pacientes em que não há nenhum sinal clínico da DA, mas ocorre amiloidose e neurodegeneração (Liu *et al.*, 2007; Sperling *et al.*, 2011).

Quando os pacientes apresentam comprometimento de memória sem alterações nas atividades de vida diária estão classificados no termo descritos por Petersen *et al.* (2001) como Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). Estudos longitudinais demonstram que a presença de patologia β -amiloide e patologia tau são preditores da conversão do comprometimento cognitivo leve para a DA (Grand *et al.*, 2011). As alterações estruturais descritas são perda de volume hipocampal, hipometabolismo temporoparietal e deposição de β -amiloide neocortical (Apostolova *et al.*, 2006; Bruno *et al.*, 2016).

Para o diagnóstico da DA *in vivo* são sugeridos os seguintes exames de imagem: tomografia de emissão de pósitrons (PET) ou *Single-Photon Emission Computed Tomography* (SPECT). No SPECT avalia-se o metabolismo cerebral via fluordoxiglicose (FDG) e o achado mais característico é o hipometabolismo das áreas acometidas enquanto no PET é avaliada a deposição de patologia β -amiloide via PiB (*Pittsburg compound B*) (Benson *et al.*, 1981). A perda topográfica da substância cinzenta correlaciona-se com os estágios de Braak e Braak (Jack *et al.*, 2010) e *in vivo* pode ser verificada através de Ressonância Magnética (Geroldi *et al.*, 2006), tendo como principal marcador radiológico da DA a atrofia da região temporal medial, especificamente do volume do córtex entorrinal. Outra ferramenta utilizada no diagnóstico de DA *in vivo* é o exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) através da punção lombar para avaliação dos títulos de peptídeo β -amiloide $A\beta$ 42 e da proteína tau (total e hiperfosforilada). Em indivíduos com DA observa-se no LCR a diminuição dos níveis de $A\beta$ 42 e elevação de tau e fosfo-tau em relação aos idosos cognitivamente normais. Os níveis baixos de $A\beta$ 42 refletem maior quantidade de patologia amiloide enquanto os altos níveis de tau representam neurodegeneração e os altos níveis de tau hiperfosforilada se relacionam com

altos níveis de emaranhados neurofibrilares (Diniz e Forlenza, 2007; Forlenza et al., 2010; Liguori et al., 2018).

O diagnóstico neuropatológico de DA baseia-se em três critérios. Em 1991, o critério CERAD foi proposto por Mirra et al. (1991) com a avaliação semiquantitativa (não considera a distribuição das placas) da placa neurítica no neocórtex. Segundo o CERAD a presença de placas neuríticas é avaliado em um aumento de 100 vezes e considerada leve quando há até 5 placas por campo, moderada de 5-10 e frequente superior a 15. Essa avaliação quantitativa dará origem a um score.

A combinação do score, idade do indivíduo no falecimento e a presença de história de demência irá definir o diagnóstico de DA conforme o CERAD em definitivo, provável, possível ou ausente. No mesmo ano Braak e Braak publicaram um estadiamento pra avaliar a patologia tau neurofibrilar. O estadiamento de Braak e Braak é baseado em uma avaliação semiquantitativa dos emaranhados neurofibrilares em diversas regiões do encéfalo. No estágio I de Braak e Braak há envolvimento do córtex entorrinal, no estágio II há além do entorrinal envolvimento do hipocampo e no estágio III observa-se patologia emaranhado neurofibrilar também envolvendo a amígdala o núcleo basal de Meynert e nos estágios V e VI há envolvimento do néocórtex. Considera-se que nos estágios I e II de Braak os indivíduos não apresentam comprometimento cognitivo enquanto nos estágios III e IV há comprometimento cognitivo leve e nos estágios V e VI demência. Após 11 anos das primeiras propostas publicadas uma nova proposta para avaliação da patologia β -amiloide foi proposta por Thal et al (2002) que avalia a distribuição da patologia β -amiloide no encéfalo utilizando imunohistoquímica. De acordo com a classificação de Thal et al a patologia β -amiloide inicia-se no neocórtex (estágio 1) e progride para o allocórtex (estágio 2), núcleos diencefálicos (estágio 3), tronco encefálico (estágio 4) e cerebelo (estágio 5). Os pacientes com demência se encontram nas fases 3, 4 e 5.

Em 2012, (Montine *et al.*, 2012) o NIA e a *Alzheimer's Association* (AA) publicaram um novo consenso para o diagnóstico neuropatológico de DA. Esse novo consenso considera os critérios de CERAD, o estadiamento de Braak e Braak e o estadiamento de Thal et al. A combinação dos scores dessas três

escalas classifica a probabilidade do diagnóstico de DA em baixa, intermediária e alta.

Tabela 1 - Descrição dos critérios neuropatológicos da Doença de Alzheimer

CERAD (1991)	Avaliação semiquantitativa das placas neuríticas. Não avalia a distribuição das placas neuríticas no encéfalo nem a presença de placas difusas
Braak e Braak (1991)	Avalia distribuição dos emaranhados neurofibrilares. Não avalia quantitativamente
Critério Thal et al. (2002)	Avalia a distribuição dos depósitos de patologia β -amiloide. Avalia a distribuição das placas neuríticas e difusas no encéfalo.
<i>National Institute on Aging AA(2012)</i>	Combina os critérios de Thal, CERAD e Braak e Braak

*CERAD -avaliação semiquantitativa das placas neuríticas

*Braak estadiamento de patologia neurobrilar

*NIA-AA National Insitute on Aging Alzheimer Association- combina os Critérios de Thal, Cerad e Braak e Braak.

2.2 Relação entre depressão e demência

A CID-10 (Código Internacional de Doenças) reconhece os seguintes sintomas como parte da caracterização do TDM: humor deprimido, perda de interesse ou prazer, diminuição ou aumento do apetite, insônia ou hipersonia, cansaço, perda de energia, sentimento de culpa ou desvalia, prejuízos na cognição, agitação ou retardo psicomotor, pensamentos de morte, ideação suicida, tentativa ou plano para cometer suicídio. O humor deprimido ou perda de interesse ou prazer são características essenciais para o diagnóstico. Pelo menos cinco sintomas devem estar presentes todos os dias, a maior parte do tempo, por pelo menos duas semanas. A irritabilidade, a raiva persistente ou a baixa tolerância a frustração também podem estar presentes, bem como sintomas ansiosos ou angústia entre outros, o que está de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais em sua quinta versão (DSM-5).

O TDM é frequentemente associado a problemas cognitivos (Ismail *et al.*, 2018; Perini *et al.*, 2019) e foi demonstrado que o uso de antidepressivos não modifica o comprometimento cognitivo durante o envelhecimento (Chan *et al.*, 2019; Saczynski *et al.*, 2015).

Indivíduos com TDM sem demência podem manifestar comprometimento da função executiva e da memória de trabalho, entre outros domínios cognitivos, principalmente quando há sintomas depressivos graves. Essas alterações cognitivas podem persistir como sintomas residuais mesmo em pacientes com remissão clínica dos sintomas depressivos centrais (Kaup *et al.*, 2016; Roca *et al.*, 2015). Há estudos que apoiam a reversibilidade do comprometimento cognitivo com tratamento antidepressivo eficaz (Hou *et al.*, 2012), mas essa condição parece aplicar-se mais à depressão precoce. O número de episódios e a gravidade dos sintomas depressivos podem aumentar o risco de comprometimento cognitivo (Borza *et al.*, 2019; Kaup *et al.*, 2016; Singh-Manoux *et al.*, 2017).

Outros achados são alterações do sistema dopaminérgico em pacientes idosos com depressão, similares aos encontrados na DA, associados a sintomas cognitivos e não cognitivos nos estágios pré-placa (Nobili *et al.*, 2017), bem como a combinação entre a presença do alelo 4 da APOE com

depressão e comprometimento cognitivo leve representando maior risco (Geda *et al.*, 2006).

A depressão associada a alta carga de patologia β -amiloide foi associada a uma alta taxa de conversão de CCL amnésico para DA (Brendel *et al.*, 2015; Chung *et al.*, 2015; Peng Li *et al.*, 2017). Em pacientes com depressão e alta carga de patologia β -amiloide avaliada através de PET foi observada uma redução no tempo de conversão para DA (Brendel *et al.*, 2015).

Notavelmente, alguns estudos sugeriram que a presença de patologia β -amiloide pode predispor à depressão de início tardio (Mahgoub e Alexopoulos, 2016; Nametakawa *et al.*, 2013). Verificou-se que um grupo de pacientes com histórico de TDM ao longo da vida apresentava patologia β -amiloide em áreas cerebrais associadas à regulação do humor (Wu *et al.*, 2014) e há evidências preliminares que o surgimento de β -amiloide no cérebro pode ser um fator etiológico que afeta a resistência ao tratamento antidepressivo (Peng Li *et al.*, 2017).

Estudos longitudinais sugerem que a depressão crônica ao longo da vida pode estar associada a um risco aumentado de demência, particularmente a demência vascular, mas há estudos que afirmam que a depressão que ocorre pela primeira vez em idosos provavelmente já refletiria um estágio prodromático da demência, particularmente a DA (Barns *et al.*, 2012; Tateno *et al.*, 2015).

Assim, as anormalidades significativas em vias biológicas relacionadas a resposta de controle inflamatório, remodelação tecidual, função endotelial e vascular, proteostase, suporte neurotrófico e anormalidades senescentes moleculares encontradas em idosos com depressão tardia (Diniz *et al.*, 2017) não representariam nenhum efeito causal no surgimento da demência e seriam já uma manifestação da mesma, hipótese que é apoiada por outros estudos (Mirza *et al.*, 2014; Singh-Manoux *et al.*, 2017; Tapiainen *et al.*, 2017). Outra hipótese é que a depressão é apenas uma comorbidade e sendo assim até o momento se tem na relação depressão e demência as seguintes hipóteses em estudos: fator de risco, sintoma prodromático da demência e comorbidade (Legget *et al.*, 2013).

Quando se consideram as relações causais, as hipóteses envolvem a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (Ishijima, 2018) e

também inflamação crônica com citocinas pró-inflamatórias, doença vascular e diminuição do suporte neurotrófico que seriam possíveis mecanismos comuns entre depressão e DA (Charlton *et al.*, 2018; Diniz *et al.*, 2015; Livingston *et al.*, 2017). O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (*Brain derived neurotrophic factor*) está envolvido em várias funções, incluindo a manutenção da homeostase neuronal, desenvolvimento e fortalecimento de sinapses por vias dependentes da atividade do glutamato, proliferação celular, consolidação da memória e resiliência contra danos (Tapia-Arancibia *et al.*, 2008). Um ponto importante é que a administração regular de antidepressivos normalizou os níveis de BDNF no cérebro e sangue de pacientes com TDM (Brunoni *et al.*, 2008). Tais achados levam à hipótese neurotrófica no TDM, que afirma que níveis mais baixos de BDNF podem estar subjacentes à morte celular e sintomas cognitivos e depressão (Rapp *et al.*, 2006). Em um estudo clínico-patológico, Douillard-Guilloux *et al.* (2013) descobriram que a expressão do mRNA (*Messenger ribonucleic acid*) do gene BDNF estava negativamente correlacionada com a idade; além disso, a redução média foi expressiva especialmente nos pacientes com depressão maior.

Outras alterações cerebrais relacionadas à depressão envolvem um mecanismo neuroinflamatório com o desequilíbrio de citocinas (Charlton *et al.*, 2018) e também se considera possíveis sinergias com predisposição genética (Livingston *et al.*, 2017). Essa relação parece ocorrer somente em sintomas depressivos sem tratamento adequado (Kaup *et al.*, 2016).

O comprometimento cognitivo e a alteração de humor na DA foram relacionados com a forma oligomérica da proteína β -amiloide e neuroinflamação (Da Rocha-Souto *et al.*, 2011; Frozza *et al.*, 2018). Estudos envolvendo camundongos mostraram que a β -amiloide na forma oligomérica induziria comportamentos depressivos, comprometimento de memória e diminuição dos níveis de serotonina no cérebro (Ledo *et al.*, 2013).

Alterações no sistema dopaminérgico resultantes de falha sináptica induzida por inflamação foram também descritas em pacientes com DA, e considerando que os neurônios dopaminérgicos da área tegumentar ventral modulam além da plasticidade sináptica do hipocampo, o núcleo *accubens* e o córtex cerebral, a degeneração dopaminérgica na área tegumentar ventral

pode contribuir em parte para os comprometimentos nos circuitos de memória e recompensa dependentes do hipocampo (Masters *et al.*, 2015).

Assim, entende-se que a relação entre depressão e demência é consistente, porém com mecanismos pouco claros, e um estudo envolvendo 2.160 indivíduos com idade acima de 65 anos avaliou a depressão utilizando o questionário de 10 itens do *Center for Epidemiological Studies-Depression scale* (CES-D) com acompanhamento em intervalos de 18 a 24 meses, totalizando três anos de estudo, e concluíram que a depressão acompanha a ocorrência de comprometimento cognitivo leve, mas não a precede (Richard *et al.*, 2013).

Resultado semelhante foi encontrado em um estudo observacional (Singh-Manoux, 2017), que avaliou se o surgimento de sintomas depressivos crônicos representaria risco de demência, em um período de 28 anos envolvendo 10.189 pessoas. Para acessar sintomas depressivos foi utilizado o *General Health Questionnaire*, um questionário de 30 itens, além de avaliações clínicas. Essa bateria foi repetida a cada cinco anos. Os autores identificaram ao término do estudo que a depressão não representou um fator de risco para demência e que nos indivíduos que manifestaram a DA durante o estudo, os sintomas depressivos surgiram com dez anos de antecedência em média, levando à hipótese de depressão como pródromo da demência e que ambos possam compartilhar causas comuns. Com o mesmo objetivo, outro estudo envolveu 4.922 indivíduos sem comprometimento cognitivo, por 14 anos. Para avaliar a depressão foi utilizado o questionário GDS-15 (*Geriatric Depression Scale*) e também avaliação de sintomatologia depressiva pregressa através de entrevista. O acompanhamento se deu ao longo dos anos através de um sistema de registros hospitalares. Os autores hipotetizaram que idosos com história de depressão têm sim maior risco de desenvolver demência, mas a depressão tardia teria maior possibilidade de ser um pródromo da demência incipiente do que um fator de risco modificável (Almeida *et al.*, 2017; Donovan *et al.*, 2018).

3 MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal em indivíduos falecidos e submetidos a autópsia no serviço de Autópsia de São Paulo entre 2004 e 2016. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética (parecer número:1.836.263). Todos os protocolos foram devidamente aprovados (pareceres números: 285/04 e 458.272/13). Para a entrada, todos os informantes assinaram o termo de consentimento. No Brasil a autópsia é obrigatória para todos os indivíduos cuja causa não foi identificada antes da morte. O Serviço de Autópsia de São Paulo é um serviço de autópsia geral de base comunitária responsável pela emissão de atestados de óbito nesses casos na cidade de São Paulo. As amostras vieram do Biobanco para Estudos no Envelhecimento da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (BEE FMUSP). Os procedimentos metodológicos do BEE foram descritos em trabalhos anteriores (Ferreti-Rebustini *et al.*, 2015; Grinberg *et al.*, 2007; Grinberg *et al.*, 2013; Suemoto *et al.*, 2017). Os critérios de inclusão foram: idade da morte a partir dos 50 anos e causa não traumática de morte. Casos sem informante confiável, histórico médico de doença crônica avançada que poderia interferir na performance cognitiva ou estado agonal prolongado foram excluídos. Além disso, indivíduos com lesões cerebrais importantes, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico e tumores cerebrais, foram excluídos do BEE porque é necessário um exame cerebral imediato para confirmar a causa de morte. Um informante experiente convidado a participar do estudo era um familiar próximo ou cuidador que tinha pelo menos um contato semanal com o falecido nos últimos seis meses antes da morte e capaz de recontar e fornecer detalhes das informações clínicas do falecido. As informações sociodemográficas foram coletadas usando duas fontes. A idade da morte e o sexo foram coletados através do Registro Geral (RG). O informante respondeu a uma entrevista estruturada que contém informações sobre o falecido como: número de anos de educação formal, frequência de contato com o falecido e raça. A raça foi classificada em branca, preta, parda e asiática. Os sujeitos foram incluídos após a explicação dos procedimentos do estudo para os membros da família e eles concordaram em participar assinando um termo de consentimento informado. Foram incluídos todos os participantes com avaliação clínica *post*

mortem e avaliação neuropatológica, totalizando 1.013 participantes (idade média 74.3 ± 11.6 anos, 49% homens).

3.1 Avaliação Clínica

A avaliação clínica consistiu na informação sobre o estado clínico e funcional do sujeito da pesquisa nos três meses anteriores à morte e ao histórico de TDM. As informações foram obtidas com um informante confiável. Uma entrevista clínica semiestruturada validada previamente (Ferretti-Rebustini *et al.*, 2010) avaliou dados demográficos (idade, sexo, escolaridade), condições relacionadas à morte, histórico médico passado (clínico e cirúrgico), tratamentos realizados, hábitos de fumar, consumo de álcool, atividade física, estado funcional, presença de sintomas neuropsiquiátricos e desempenho cognitivo. A história clínica médica foi avaliada em detalhes com o informante, incluindo história de hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral, entre outros dados clínicos.

Foi utilizado o Questionário do Informante sobre Comprometimento Cognitivo em Idosos (IQCODE) (Jorm, 1994) e a seção do informante da Escala de Avaliação da Demência CDR (*Clinical Dementia Rating*) (Morris, 1993) validada para uso pós-morte para avaliar comprometimento cognitivo que foi definido por $\text{IQCODE} > 3.4$ (Harrison *et al.*, 2016) e $\text{CDR} > \text{ou igual a } 0,5$ (Masters *et al.*, 2015). O CDR é uma escala de rastreio que avalia o estado funcional através da presença de sintomas cognitivos em seis áreas: memória, orientação, julgamento e resolução de problemas, assuntos comunitários, atividades domésticas e passatempo e cuidado pessoal. O escore obtido em cada uma dessas áreas é combinado e leva a um escore final que varia de zero a três e classifica em níveis abaixo relacionados:

CDR 0: normal

CDR 0,5: comprometimento cognitivo leve, demência questionável

CDR 1: demência leve

CDR 2: demência moderada

CDR 3: demência avançada

Os sintomas neuropsiquiátricos nos três meses anteriores à morte foram avaliados por meio do Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) (Cummings *et al.*, 1994). O NPI mede a frequência e gravidade dos sintomas neuropsiquiátricos (delírio, alucinações, agitação, depressão, ansiedade, euforia, apatia, desinibição, irritabilidade, alterações psicomotoras motora aberrante, distúrbios do comportamento noturno e alterações do apetite). É uma entrevista estruturada aplicada a um informante com conhecimento sobre o participante e concentra-se em sintomas e comportamentos observáveis. Se os sintomas estiverem presentes três meses antes da morte, eles são classificados em uma escala de frequência de 4 pontos e uma escala de gravidade separada de 3 pontos. O produto das escalas de frequência e gravidade em cada domínio produz uma pontuação total do domínio que varia de 0 a 12. As pontuações individuais dos domínios são somadas para produzir uma pontuação total do NPI, que varia de 0 a 144 pontos, e escores mais altos estão associados a maior frequência e gravidade dos sintomas (Cummings, 1997; Lyketsos *et al.*, 2002). Para o presente estudo foi usada apenas a seção D-NPI para acessar a presença de sintomas depressivos três meses antes da morte. A inclusão no grupo D-NPI>0 foi concedida a indivíduos com sintomas depressivos três meses antes da morte. O score do D-NPI varia de 0 a 12. Os participantes foram considerados portadores de sintomas depressivos se eles pontuassem mais que 0 no item D-NPI (Lyketsos *et al.*, 2002; Nunes *et al.*, 2019; Peters *et al.*, 2013). Foi analisada ainda a relação de score do CERAD com o D-NPI variando de 0 a 12 e o D-NPI>3 considerando a depressão com sintomas mais intensos (Lyketsos *et al.*, 2002).

3.2 Diagnóstico de TDM

O diagnóstico do TDM durante a vida foi feito através da Entrevista Clínica Estruturada para Distúrbios do Eixo I DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) (SCID) (*Structured Clinical Interview for DSM*) de acordo com os critérios da DSM-IV (Spitzer *et al.*, 1992; *American Psychiatric Association*, 2013), conforme as informações fornecidas pelo informante. O SCID é baseado

no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª edição (DSM-4). Trata-se de uma entrevista diagnóstica semiestruturada e as respostas identificam a presença ou não dos sintomas, sendo pontuadas de acordo com o julgamento do avaliador. Ela é composta por 10 módulos que podem ser utilizados de maneira combinada ou independente (First *et al.*, 1996; Spitzer *et al.*, 1992). Foi utilizado apenas o módulo que avalia depressão ao longo da vida.

A depressão foi diagnosticada de acordo com a presença de sintomas no episódio mais grave da vida. O diagnóstico de depressão exigia a presença por duas semanas ou mais de pelo menos um dos dois principais sintomas (humor deprimido e interesse ou prazer acentuadamente reduzido em atividades) juntamente com pelo menos quatro sintomas adicionais (alterações no peso, alterações do sono, atividade psicomotora, diminuição de energia, problemas de concentração e raciocínio, sentimentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes de morte ou suicídio). Os critérios do DSM-IV para TDM são compatíveis com o DSM-V usado atualmente. A depressão tardia foi considerada se os indivíduos preenchessem o critério para TDM ao longo da vida, e o primeiro sintoma depressivo tivesse ocorrido com mais de 60 anos de idade.

3.3 Avaliação Neuropatológica

O encéfalo foi obtido dentro de 24 horas após a morte. Um hemisfério foi fixado em paraformaldeído tamponado a 4% enquanto áreas cerebrais selecionadas do outro hemisfério foram congeladas a -80 C. As seguintes amostras do hemisfério fixado foram embebidas em parafina: córtex frontal médio e inferior, córtex temporal superior e médio, córtex entorrinal, hipocampo, amígdala, córtex inferior parietal, córtex frontal superior, cíngulo anterior, corpo caloso, córtex occipital, cerebelo, mesencéfalo, ponte e bulbo. As lâminas histológicas com 5 mm (colocar símbolo) (micrômetros) de espessura foram cortados dos blocos. Todas as regiões citadas acima foram coradas com hematoxilina e eosina e também imuno-histoquímica com os seguintes anticorpos em áreas previamente definidas: anticorpo contra

proteína β -amiloide (4G8, 1: 10 000; *Signet Pathology Systems, Dedham Massachusetts*), anticorpo contra a proteína tau hiperfosforilada (PHF-1, 1: 2.000; concedido por Peter Davies, Nova Iorque), contra a proteína TDP-43 (*Transactive DNA-binding protein 43*) (1: 500, *Protein-tech Chicago, Illinois*) e contra α -sinucleína (EQV-1: 10.000 concedido por Kenji Ueda, Tóquio, Japão).

Crítérios neuropatológicos internacionalmente aceitos foram utilizados para o critério neuropatológico das doenças neurodegenerativas cerebrais. A patologia β -amiloide foi pontuada com base nos critérios do CERAD. A patologia neurofibrilar foi avaliada considerando o estadiamento de Braak e Braak. A avaliação neuropatológica foi realizada em todos os casos por um neuropatologista certificado que não teve acesso às informações coletadas na entrevista clínica. O diagnóstico neuropatológico a DA foi considerado nos casos com CERAD no mínimo moderado a frequente associado a patologia neurofibrilar moderada a frequente. Casos com dados inconsistentes ou com ausência de material histológico completo foram excluídos.

3.4 Análise Estatística

Para comparar os participantes dos grupos foi utilizado o teste de *Mann-Whitney* para variáveis quantitativas e o teste do qui quadrado para variáveis categóricas. Foram utilizados modelos de regressão logística multivariada ajustados para idade, sexo, raça, educação, tabagismo, uso de álcool, hipertensão, diabetes, dislipidemia e comprometimento cognitivo ($CDR > 0,5$) para testar a associação entre TDM, TDM após os 60 anos ou $D-NPI > 0$ ao longo da vida com presença de carga elevada moderada ou frequente de placas neuríticas. Foram testadas também essas associações pela classificação do CERAD como placas neuríticas ausentes, esparsas, moderadas e frequentes. A educação foi operacionalizada como menor ou maior que 4 anos de estudo e a idade foi operacionalizada como menor ou maior que 75 anos de idade, pois essas variáveis seguiram a distribuição normal. O nível de significância foi estabelecido em 0,05 nos testes bicaudais. Para análise estatística foi utilizado o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20.0.

4 RESULTADOS

4.1 Casuística

De 2004 a 2016 foram coletados dados de 1.013 indivíduos *post mortem*, de uma base populacional no BEE. Desse total, 48,9% eram do sexo masculino, com idade média de $74,3 \pm 11,6$ anos. Os informantes eram 81,1% descendentes (filho ou neto), 0,2% esposa, 9,5% outros parentes (irmão, irmã, sobrinho, cunhado) e 0,2% cuidadores formais. Os informantes tinham em média cinco anos de educação formal.

4.2 Resultados

O TDM ao longo da vida esteve presente em 201 sujeitos (19,8%); em 140 desses casos o TDM ao longo da vida começou após os 60 anos (TDM ao longo da vida > 60 anos) e foram incluídos no grupo de depressão tardia. Em 61 desses casos o TDM ao longo da vida começou antes dos 60 anos (TDM ao longo da vida < 60 anos). D-NPI>0 (sintomas depressivos três meses antes da morte) estava presente em 255 sujeitos (25,2%), 81,4% deles tinham TDM ao longo da vida. Quanto ao estado funcional, 283 idosos (27,9%) apresentaram CDR>0,5 e foram classificados como grupo de demência.

A ausência de placas neuríticas de acordo com os critérios do CERAD foi observada em 611 indivíduos. A maioria dos indivíduos com placas neuríticas possuía patologia leve (14,6%) a moderada (13,3%).

TDM ao longo da vida em indivíduos com mais de 60 anos e D-NPI>0 foram associados a CDR>0,5 ($p<0,001$ para todos). Foi observada uma associação entre TDM ao longo da vida em indivíduos com mais de 60 anos ($p<0,001$) e D-NPI>0 com CDR>0,5. A patologia β -amiloide leve foi associada ao CDR>0,5, mas não ao TDM ao longo da vida, TDM ao longo da vida>60 anos ou D-NPI>0. Tais resultados se mantiveram após análise multivariada ajustada para idade, sexo, raça, uso de álcool, tabagismo, diabetes e dislipidemia.

O grupo com TDM ao longo da vida foi mais frequente entre as mulheres ($p=0,011$) e na presença de comprometimento cognitivo ($CDR>0,5$) ($p<0,001$). Não foi encontrada diferença entre grupos com TDM em relação ao alcoolismo e tabagismo. A tabela 2 mostra a comparação entre variáveis clínicas e demográficas de acordo com a presença ou ausência de TDM na vida.

Tabela 2 - Comparação das variáveis clínicas e demográficas de acordo com a presença de transtorno depressivo maior durante a vida

	TDM (n=201)	Sem TDM (n=812)	P
Idade médias (DP)	73.5 (11,3)	74.5 (11.7)	0.26*
Educação, médias (DP)	4.1 (3.5)	4.3 (3.8)	0.45*
Mulheres, n (%)	118 (58.7%)	400 (49.3%)	0.016 [†]
Raça Branca, n (%)	143 (71.1%)	585 (72.0%)	0.24 [†]
CDR>0.5, n (%)	78 (38.8%)	205 (25.2%)	<0.0001 [†]
Uso de álcool, n (%)	46 (22.7%)	144 (17.5%)	0.26 [†]
Tabagismo, n (%)	84 (41.8%)	316 (38.9%)	0.22 [†]
Hipertensão, n (%)	135 (67.2%)	519 (64.8%)	0.53 [†]
Diabetes mellitus, n (%)	65 (27.9%)	221 (27.6%)	0.93 [†]
Dislipidemia, n (%)	12 (6.0%)	80 (10.0%)	0.08 [†]

Os dados são apresentados como média (DP= desvio padrão) e, para valores categóricos como número de casos e porcentagem (%) quando indicado **Teste de Mann-Whitney*, [†] teste de Qui-quadrado. Nota: TDM: transtorno depressivo maior; CDR>0,5: *Clinical Dementia Rating* - comprometimento cognitivo.

A tabela 3 mostra a comparação das variáveis clínicas e demográficas entre o grupo com depressão de início tardio de TDM (>60 anos) e o grupo sem TDM ao longo da vida. O indivíduos do grupo com depressão de início tardio possuía maior idade ($p=0,001$) e apresentava maior frequência de

comprometimento cognitivo (CDR>0,5) ($p<0,001$) e menor frequência de dislipidemia ($p=0,03$) quando comparado com o grupo sem TDM ao longo da vida. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre raça, sexo, etilismo, tabagismo e fatores de risco como dislipidemia.

Tabela 3 - Comparação das variáveis clínicas e demográficas entre o grupo com depressão de início tardio de TDM (>60 anos) e o grupo sem TDM ao longo da vida

	TDM ao longo da vida > 60 a n=140	Sem TDM ao longo da vida (n=812)	p
Idade (anos), média (DP)*	77.8 (8.4)	74.5(11.7)	0.001
Educação (anos), média (DP)*	3.8 (3.5)	4.3 (3.8)	0.18
Mulheres, n[†] (%)	81 (57.9%)	400 (49.3%)	0.06
Raça Branca, n[†] (%)	97 (69.3%)	585 (72.0%)	0.44
CDR>0.5, n[†] (%)	60 (42.9%)	205 (25.2%)	<0.001
Uso de Álcool, n (%)	26 (20.2%)	144 (17.5%)	0.76 [†]
Tabagismo, n (%)	45 (40.4%)	316 (38.9%)	0.87 [†]
Hipertensão, n[†] (%)	94 (67.1%)	519 (64.8%)	0.59 [†]
Diabetes mellitus, n[†] (%)	41 (29.3%)	221 (27.6%)	0.67 [†]
Dislipidemia, n[†] (%)	6 (4.3%)	80 (10.0%)	0.03[†]

Os dados são apresentados como média (DP= desvio padrão) e, para valores categóricos como número de casos e porcentagem (%) quando indicado **Teste de Mann-Whitney*, [†] teste de Qui-quadrado. Nota TDM: transtorno depressivo maior; CDR>0,5: *Clinical Dementia Rating*)

Quando comparado o grupo de indivíduos com e sem D-NPI foi observado uma maior prevalência de demência nos indivíduos com D-NPI>0 ($P<0,0001$). Temos a seguir a tabela 4:

Tabela 4 - Comparação das variáveis demográficas e clínicas nos grupos D-NPI>0 (sintomas depressivos nos três meses que antecederam a morte) com casos sem D-NPI>0:

	D-NPI>0 (n=256)	sem NPI>0 (n=757)	D- P
Idade (anos), média (DP)*	74.1 (11.2)	74.3 (11.7)	0.80
Educação (anos), média (DP)*	4.3 (3.5)	4.3 (3.8)	0.95
Mulheres, n[†] (%)	141 (55.3%)	376 (49.7%)	0.13
Raça Branca, n[†] (%)	183 (71.5%)	521/ (68.8%)	0.25
CDR>0.5, n[†] (%)	92 (36.1%)	190 (25.1%)	0.001
Uso de Álcool, n[†] (%)	47 (18.5%)	142 (18.7%)	0.93
Tabagismo, n[†] (%)	113 (44.0%)	288 (38.1%)	0.25
Hipertensão, n[†] (%)	164 (64.3%)	488 (65.5%)	0.73
Diabetes mellitus, n[†] (%)	81 (31.8%)	196 (26.3%)	0.09
Dislipidemia, n[†] (%)	15 (5.9%)	77 (10.3%)	0.035

Os dados são apresentados como média (DP= desvio padrão) e, para valores categóricos como número de casos e porcentagem (%) quando indicado **Teste de Mann-Whitney*, † teste de Qui-quadrado. Nota D-NPI>0: inventário neuropsiquiátrico – qualquer sintoma depressivo três meses antes da morte; CDR>0,5: *Clinical Dementia Rating* - comprometimento cognitivo.

Não foram encontradas diferenças em relação a carga de placas neuríticas entre o grupo com e sem TDM ao longo da vida (gráfico 1). Similar a esse resultado não houve diferença entre a carga de placa neurítica no grupo com TDM e sem TDM ao longo da vida como mostra o gráfico 2. Não foi encontrada correlação entre o score do D-NPI e os escores do CERAD ($p=0,91$). Foi realizada uma análise adicional considerando o score do D-NPI dividido em três grupos: 0, 1 a 3 e $>$ do que 3. Não foi observada correlação entre os grupos do D-NPI com o CERAD ($p=0,23$).

Gráfico 1 - Distribuição (%) dos casos de acordo com o score do CERAD (0, A, B,C) (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*) nos grupos com e sem Transtorno depressivo maior ao longo da vida

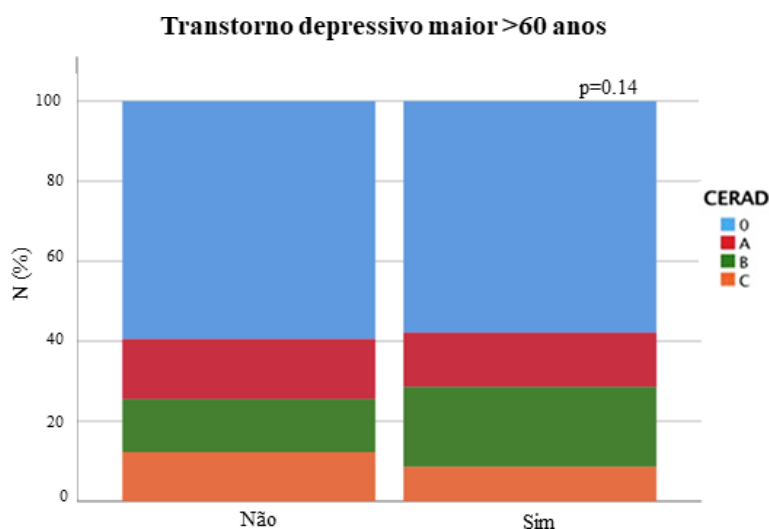
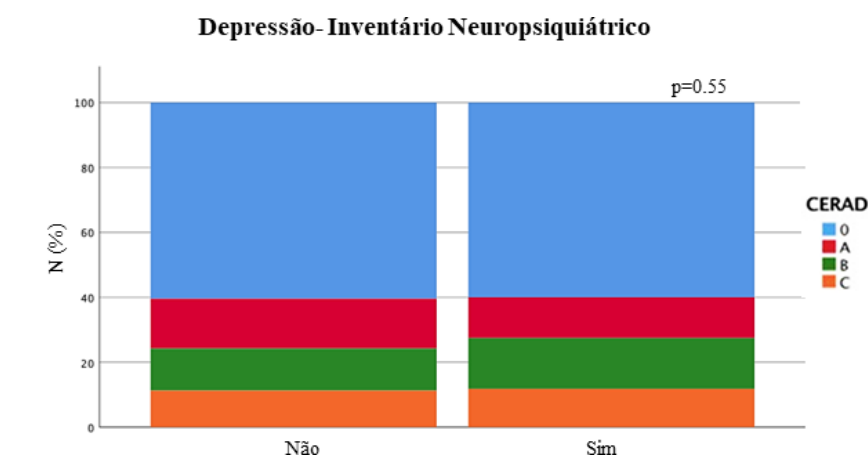
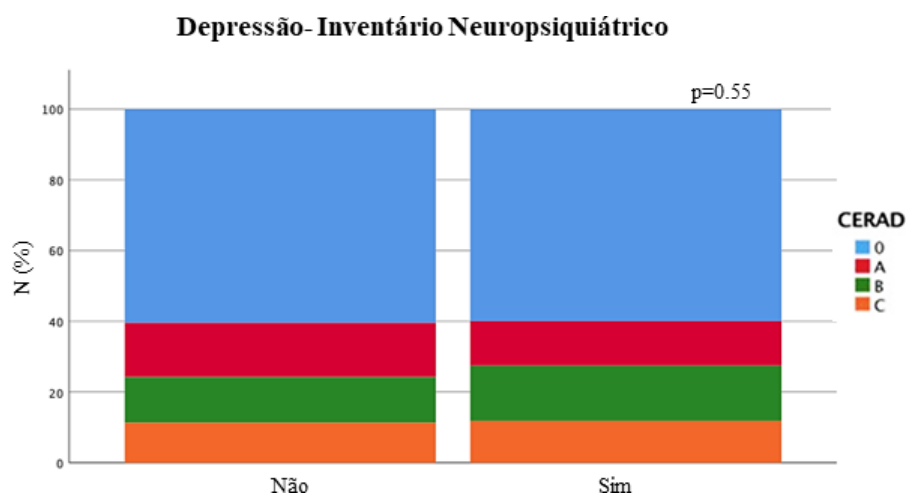


Gráfico 2 - Frequência (%) dos scores do CERAD (0, A, B e C) nos grupos com e sem depressão tardia:

Gráfico 3 - Frequência (%) do score do CERAD (0, A, B e C) nos grupos com e sem D-NPI>0



TDM ao longo da vida, depressão tardia e D-NPI>0 foram associados a CDR>0,5 ($p>0,001$). A presença de placas neuríticas moderadas e frequentes esteve associada a CDR>0,5, mas não com TDM ao longo da vida, depressão tardia e D-NPI>0 mesmo após análise multivariada ajustada para gênero, idade, CDR>0,5 entre outras variáveis (conforme a tabela 4).

Comparando os indivíduos com TDM ao longo da vida com início antes dos 60 anos com os sem TDM ao longo da vida não foi observada diferença na frequência de placas neuríticas moderadas e frequentes.

Tabela 4 – Associação entre Transtorno depressivo maior ao longo da vida, depressão tardia e depressão de acordo com o NPI e frequência moderada e frequente de placas neuríticas de acordo com o CERAD (CERAD>A) (n=1,013)

	Bruto OR (95%CI)	P	Multivariado* OR (95%CI)	p
TDM ao longo da vida x sem TDM ao longo da vida	0.89 (0.62-1.28)	0.54	0.73 (0.48-1.09)	0.13
Depressão tardia x sem TDM ao longo da vida	1.17 (0.78-1.74)	0.54	0.89 (0.55-1.45)	0.64
D-NPI>0 versus DNPI>0	1.19 (0.86- 1.63)	0.30	0.99 (0.69- 1.41)	0.94

Nota: Transtorno depressivo maior, depressão tardia (TDM > 60 anos); D-NPI>0 (depressão de acordo com o inventário neuropsiquiátrico; CERAD; OR: *odds ratio* CI (intervalo de confiança)

*Modelo de Regressão Logística ajustado para idade, sexo, raça, CDR>0,5, uso de álcool, tabagismo, hipertensão, diabetes mellitus e dislipidemia.

5 DISCUSSÃO

Neste grande estudo clínico patológico, TDM ao longo da vida, TDM de início tardio e sintomas depressivos recentes no período em que antecedeu o falecimento do indivíduo foram associados ($p < 0,001$ para todos) à demência clínica. Embora a presença moderada ou frequente de placas neuríticas tenha sido associada à demência a carga de placas neuríticas não foi associada a TDM ao longo da vida, a depressão de início tardio ou sintomas depressivos no período anterior ao falecimento. Esses resultados não se alteraram mesmo após ajuste para variáveis sociodemográficas e clínicas. Tal resultado sugere que outros mecanismos que não a carga de patologia neurítica possam estar envolvidos na fisiopatologia dos sintomas depressivos e na depressão maior.

Estes resultados estão de acordo com estudos anteriores que não encontraram associação entre sintomas depressivos e alterações neuropatológicas associadas à demência incluindo a patologia β -amiloide (McCutcheon *et al.*, 2016; Royall e Palmer, 2013; Tsopelas *et al.*, 2011; Wilson *et al.*, 2003). Um estudo de Wilson *et al.* (2003) analisou o encéfalo de 130 indivíduos que possuíam avaliações clínicas anuais e verificaram que os sintomas depressivos não estavam relacionados a carga de patologia. O estudo sugeriu que a associação dos sintomas depressivos com a DA clínica e presença de comprometimento cognitivo parece ser independente de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares localizados no córtex. Tsopelas *et al.*, (2011) investigaram uma população de 153 indivíduos sem demência e com depressão moderada/grave por dez anos. Eles avaliaram a presença de patologia do tipo DA usando os critérios do CERAD e o estadiamento de Braak e Braak e também avaliaram a presença de outras patologias como vascular e patologia Lewy. A depressão foi avaliada usando a escala GDS. Apesar da falta de associação entre depressão e patologia do tipo DA, a depressão foi associada à perda neuronal hipocampal e a corpos de Lewy subcorticais.

Novamente, com resultados semelhantes ao presente estudo, a pesquisa de Royal e Palmer (2013), usando a escala de depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos em um seguimento prospectivo de dez anos, constatou que o escore dessa escala, a contagem de emaranhados neurofibrilares, corpos de Lewy corticais e lesões isquêmicas tiveram contribuições independentes significativas para o comprometimento cognitivo

em uma amostra com 393 indivíduos. De toda forma o escore CES-D não foi associado a nenhuma variável patológica. Usando o critério CERAD e o estadiamento de Braak, McCutcheon et al. (2016) avaliaram 290 indivíduos com cognição normal, comprometimento cognitivo leve e provável ou possível DA. Nem a placa neurítica ou patologia neurofibrilar foram associadas com a gravidade da depressão medida pela escala GDS. Os autores concluíram que a depressão no início da DA parece ser independente de placas neuríticas ou patologia neurofibrilar.

Em um estudo analisando uma grande amostra para testar a hipótese da associação entre depressão tardia com alterações patológicas relacionadas à demência, Wilson et al., (2016) avaliaram participantes sem comprometimento cognitivo na fase inicial do estudo com avaliações clínicas anuais por um seguimento de oito anos. O TDM no último mês foi avaliado anualmente usando os critérios do DSM e os sintomas depressivos persistentes também foram avaliados anualmente com avaliação psicométrica da escala *Center for Epidemiological Studies Depression*. Foi realizada a análise neuropatológica post-mortem em 657 indivíduos sendo que a presença de patologia β -amiloide e patologia tau neurofibrilar foi avaliada através de imunohistoquímica (como no presente estudo) porém os critérios neuropatológicos utilizados não foram citados. Nos resultados maior carga de β -amiloide foi associada com altas frequência de TDM (presente em 11%, *odds ratio* = 1,39, 95% intervalo de confiança = 1,08-1780), mas não com frequência elevada de sintomas depressivos crônicos (presentes em 11,3%, *odds ratio* = 0,91, 95% intervalo de confiança = 0,72-1,16). Não houve evidência que a relação da patologia com depressão diferisse naqueles sem demência. Não houve evidência que o uso de medicação antidepressiva influenciasse os resultados. Portanto, um indivíduo apresentando alta carga de placa β -amiloide teria maiores chances de ter TDM. Isso pode significar que a associação entre placa β -amiloide e TDM estão associados de forma independente com o processo de envelhecimento e/ou seus mecanismos subjacentes. Além disso, como Wilson et al. (2016) declararam, depressão, se definida diagnóstica ou psicometricamente, pode de alguma forma reduzir a reserva cognitiva.

Uma possível explicação para os resultados mistos nos estudos é a heterogeneidade dos métodos utilizados ou características da população entre outros fatores. Outro ponto é que uma literatura crescente sugere que indivíduos com depressão tardia representam um grupo heterogêneo etiologicamente, com diferentes idades de início, gravidade e número de episódios diversos e com tratamentos médicos diferentes. Além disso, é possível que o comprometimento cognitivo na depressão tardia envolva mecanismos diferentes levando ao conceito de patologias mistas, as quais podem ser difíceis de distinguir clinicamente (James e Bennet, 2019; Kapasi *et al.*, 2017; McCutcheon *et al.*, 2016; Rapp *et al.*, 2006). No presente estudo, ambos, TDM e depressão tardia, não estavam relacionados à patologia β -amiloide.

A frequência de outras alterações neuropatológicas em casos com DA é elevada principalmente em indivíduos com maior idade. A maioria dos indivíduos idosos apresentam outras patologias associadas a DA (co-patologias), sendo as seguintes patologias as mais frequentes: doença cerebrovascular, patologia do tipo Lewy e patologia TDP-43 (*Transactive DNA-binding protein 43*) (Hugues *et al.*, 2012; Wilson *et al.*, 2003), doença com grãos argirofílicos. Várias dessas patologias podem ou não estar associadas a sintomas clínicos durante a vida. Diferentes patologias podem interagir desencadeando uma possível sinergia acelerando a neurotoxicidade e a neurodegeneração (Knopman *et al.*, 2013).

Em consonância com essas evidências, um estudo transversal de 430 indivíduos cognitivamente normais com biomarcadores alterados (DA pré-clínica), não observou associação entre a carga de patologia β -amiloide com as alterações observadas nos biomarcadores (Knopman *et al.*, 2013).

No presente estudo, a presença de depressão foi associada à alta frequência de demência ($p < 0,001$) embora não tenha sido observada associação entre depressão e a carga de patologia neurítica. A associação entre depressão e demência pode ser explicada pelo fato que ambas as condições compartilham fatores de risco. Como já citado neste estudo, existe a hipótese que a depressão pode ser um estágio prodrômico da demência ou também comorbidade (Ehrenberg *et al.*, 2018; Legget *et al.*, 2013). A maior

prevalência de demência em indivíduos que já tiveram depressão é apoiada por trabalhos anteriores (Borza *et al.*, 2019; Diniz *et al.*, 2013; Norton *et al.*, 2019). Estudos longitudinais sugerem que a depressão crônica pode estar associada ao aumento do risco de demência, particularmente a demência vascular, enquanto que a depressão que ocorre pela primeira vez em uma fase tardia da vida provavelmente refletiria um estágio prodromico da demência, particularmente a DA (Barnes *et al.*, 2012). Nessa situação, a depressão não teria efeitos causais no início da demência (Mirza *et al.*, 2014; Singh-Manoux *et al.*, 2017).

Com base nos resultados de estudos prévios citados existe a hipótese de que as placas neuríticas não estejam relacionadas à depressão associada a DA. Uma outra hipótese é que as placas neuríticas precisem estar associadas a outras lesões neuropatológicas para causar sintomas clínicos (Bilgel *et al.*, 2018). Dada a importância desse tópico e ao fato de que a maioria dos estudos investiga associação entre sintomas neuropsiquiátricos e a patologia tau, estudos adicionais são necessários, incluindo análise com alterações com o APOE4 (Shi *et al.*, 2017). Outra explicação possível é que o risco para demência é diferente de acordo com as várias apresentações da depressão, sendo, por exemplo, maior em casos graves e recorrentes.

A amostra utilizada neste estudo é de base populacional e não proveniente de um centro especializado, com baixa frequência de casos severos e recorrentes o que pode ter influenciado no resultado.

Em concordância com isso, Wilson *et al.* (2016), constataram que a presença de sintomas depressivos não modificaram a associação entre alterações neuropatológicas e comprometimento cognitivo. Tal estudo tem como hipótese que a presença de sintomas depressivos foi associada com comprometimento cognitivo e carga de patologia β -amiloide devido a redução da reserva cerebral secundária às alterações neuropatológicas observadas nesses indivíduos independente da patologia β -amiloide.

O entendimento da base neuropatológica da associação entre depressão e DA ainda não está claro, mas existe uma hipótese de que a depressão possa compartilhar fatores etiológicos comuns com demência em indivíduos idosos (Donovan *et al.*, 2016; Kim *et al.*, 2016), como diminuição de volumes cerebrais

em áreas implicadas na regulação emocional e cognição, morte celular neuronal e glial e ativação de várias vias que podem contribuir para a morte celular (Kim *et al.*, 2016). À luz das recentes falhas em ensaios clínicos baseados em drogas para a patologia β -amiloide, a pesquisa está mudando sua atenção para a compreensão das características da patologia tau na DA. Com efeito, o padrão de propagação da patologia tau neurofibrilar é bem conhecido e com alta correlação com o comprometimento cognitivo em comparação com o padrão de propagação da patologia β -amiloide que até o momento foi menos estudado (Theofilas *et al.*, 2015).

Fatores etiológicos comuns entre depressão e DA podem causar inflamação crônica e citocinas pró-inflamatórias associadas, doença vascular, diminuição do suporte neurotrófico (Charlton, 2018; Hugues *et al.*, 2012; Livingston *et al.*, 2017).

A exposição a longo prazo de estímulos do estresse induz a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Essa hiperatividade é frequentemente descrita no TDM (Caraci *et al.*, 2010), mas pode também ser observada na DA, e o consequente hipercortisolismo crônico é tóxico para o hipocampo. Como resultado a redução de volume do hipocampo e o comprometimento cognitivo podem ser encontrados (Ishijima *et al.*, 2018). Esse hipercortisolismo como resultado de vários episódios depressivos pode estar associado à perda sináptica de neurônios e surgimento de acúmulo de patologia β -amiloide, hiperfosforilação da tau, excitotoxicidade e neuroinflamação (Canet *et al.*, 2018).

Outra possível explicação para o achado da depressão associada à demência clínica, mas não através da carga aumentada de patologia β -amiloide e sim níveis mais baixos de BDNF que se encontram reduzidos na depressão (Diniz *et al.*, 2011; Byers e Yaffe, 2011; Nunes *et al.*, 2018), que podem estar subjacentes à morte celular e aos sintomas cognitivos da depressão (Rapp *et al.*, 2006).

Em um estudo clínico-patológico, Douillard-Guilloux *et al.* (2013), descobriram que a expressão do gene do RNA mensageiro, do BDNF estava negativamente correlacionada com a idade; além disso, a redução média foi significativamente maior nos participantes com histórico de TDM.

Curiosamente, a administração crônica de antidepressivos normalizou os níveis de BDNF no cérebro e no sangue de pacientes com TDM (Brunoni *et al.*, 2008).

Outros mecanismos também foram propostos. A carga aumentada da proteína β -amiloide medida por ensaios bioquímicos ou utilizando técnicas de imagem pode ser diferente da contagem de placas determinadas histologicamente. As imagens da patologia β -amiloide medem principalmente a patologia β -amiloide fibrilar e não sua forma solúvel que não é aparente pelas técnicas morfológicas convencionais e é invisível à imuno-histoquímica, e isso pode ser uma explicação para os resultados mistos em estudos (Da Rocha-Souto *et al.*, 2011). Assim, a patologia β -amiloide solúvel mediará a morte neuronal ou afetará a neurotransmissão sináptica (Hardy e Selkoe, 2002) e seria uma melhor preditora dos sintomas clínicos do que as placas neuríticas (Sheng *et al.*, 2012; Terry *et al.*, 1991). As espécies oligoméricas e diméricas de β -amiloide podem se difundir através do parênquima cerebral e mediar o estresse neuronal ou talvez causar toxicidade diretamente (Karran *et al.*, 2011).

Estudos demonstraram vias pró-inflamatórias desencadeadas por β -amiloide na forma oligomérica que parecem gerar comprometimento na memória e comportamento depressivo em camundongos com DA (Frezza *et al.*, 2018; Ledo *et al.*, 2013).

Os mecanismos moleculares precisos ainda necessitam ser totalmente determinados sendo que se sugere que exista uma sinergia entre oligômeros da proteína β -amiloide e placas neuríticas.

As placas neuríticas representam um reservatório do qual formas oligoméricas podem se difundir ou podem até mesmo sequestrar oligômeros até atingir um platô fisiológico (Koffie *et al.*, 2009; Selkoe e Hardy, 2016). Microdepósitos de oligômeros da proteína β -amiloide circundam as placas neuríticas e se estendem uniformemente até o neuropilo (Koffie *et al.*, 2009). Há a hipótese que oligômeros de proteína β -amiloide sejam responsáveis pela hiperfosforilação da proteína tau com a formação de emaranhados neurofibrilares (Zheng *et al.*, 2002; Mirra e Gearing, 1997; Okamura *et al.*, 2014). É necessário um melhor entendimento da relação entre as proteínas tau e amiloide no decorrer do desenvolvimento de sintomas cognitivos e demência.

Estudos anteriores de biomarcadores *in vivo* produziram resultados mistos. Em um estudo utilizando PET focado em uma população com sintomas muito baixos de depressão (avaliados pelo GDS), foi encontrada uma correlação negativa com deposição β -amiloide (Donovan *et al.*, 2015). Também não foi encontrada associação em pacientes com comprometimento cognitivo leve e DA que foram avaliados com PET para β -amiloide cortical, NPI para disforia e GDS para acessar sintomas depressivos atuais (Chung *et al.*, 2016). Além disso, Krell-Roesh *et al.* (2018) usaram o Inventário Beck para avaliar a presença de depressão e ansiedade e alterações no PET-PIB. Foi observado que a presença de ansiedade influenciava o comprometimento cognitivo relacionado a patologia β -amiloide. O mesmo resultado não foi encontrado para a presença de sintomas depressivos. Resultados semelhantes também foram encontrados em outros estudos (Perin *et al.*, 2018; Funaki *et al.*, 2019). Portanto, houve uma falha em detectar uma possível associação entre depósitos de β -amiloide cortical e sintomas depressivos. No entanto, associações positivas foram observadas em outros estudos Wu *et al.* (2016) indicaram um aumento de β -amiloide cerebral de acordo com a captação de F-flobetapir, em regiões específicas de pacientes não demenciados com TDM ao longo da vida. Em outro estudo, Wu *et al.* (2018) indicaram uma alta frequência de indivíduos com CCL e TDM que apresentavam atrofia hipocampal porém sem presença de captação de patologia β -amiloide no PET.

Um estudo recente para determinar associação longitudinal entre sintomas depressivos, cognição e patologia β -amiloide cortical em 276 idosos não demenciados observou que a patologia β -amiloide cortical medida com uso de PET moderou a associação entre piora dos sintomas depressivos e comprometimento cognitivo. Os resultados apoiam os sintomas depressivos como uma das primeiras alterações relacionadas à carga patológica da DA e ao comprometimento cognitivo (Gatchel *et al.*, 2019).

Poucos estudos investigaram a relação de biomarcadores da proteína β -amiloide *in vivo* com depressão ou medidas contínuas relacionadas à depressão relacionando com TDM ou medidas contínuas de sintomas relacionados à depressão. Estudos avaliando os principais componentes da placas neurítica ($A\beta$ 40 e $A\beta$ 42) no LCR mostraram associação com o nível

desses componentes com o aumento no risco da DA (Koyama *et al.*, 2012; Namekawa *et al.*, 2013).

Tsuruga *et al.* (2014) examinaram a relação entre proteína β -amiloide no soro e depressão (usando o questionário CES-D para depressão) em 419 idosos da comunidade. Eles encontraram que os níveis séricos de $A\beta$ 40 e $A\beta$ 42 estavam positivamente associados a sintomas depressivos somente no subgrupo de idosos mais velhos. Qiu *et al.* (2016) encontraram uma associação com a depressão somente nos indivíduos portadores do alelo 4 da APOE. Pomara *et al.* (2012) encontraram níveis de $A\beta$ 42 reduzidos no LCR em indivíduos idosos com depressão tardia e cognição intacta, mas não naqueles sem depressão. Além disso, níveis mais baixos de $A\beta$ 42 foram inversamente relacionados aos escores de Depressão de acordo com a escala de Hamilton. Babulal *et al.* (2016) não encontraram associação transversal de marcadores da DA no LCR com escores contínuos de distúrbios de humor acessados pela forma curta do *Profile of Mood States* em uma amostra da comunidade.

Um crescente número de estudos destaca que os emaranhados neurofibrilares são um ponto central dos sintomas clínicos na DA (Giannakopoulos *et al.*, 2003; Gomes-Isla *et al.*, 1997; Karran *et al.*, 2011; Naggy *et al.*, 1995; Wu *et al.*, 2017). Em um estudo prévio realizado pelo mesmo grupo do presente estudo, Ehrenberg *et al.* (2018) descreveu a hipótese que os sintomas neuropsiquiátricos são parte do espectro clínico da DA e são uma manifestação da neurodegeneração relacionada aos emaranhados neurofibrilares e não um fator de risco. O estudo analisou 455 casos sem diagnóstico clínico de DA com o objetivo de examinar a relação entre patologia β -amiloide, patologia tau neurofibrilar e domínios do NPI. Não foi relatado correlação entre patologia β -amiloide (CERAD) e scores de sintomas neuropsiquiátricos. De toda forma, permanece inconclusivo se a presença de depósitos de proteína β -amiloide desencadeia um processo neurodegenerativo associado a patologia tau neurofibrilar (Karametami e Hasegawa, 2018; Selkoe, 1991) ou se na ausência de patologia β -amiloide a patologia tau por si só é capaz de se propagar no encéfalo (Karran *et al.*, 2011). Outra possível explicação para os achados do presente estudo é que nos estágios iniciais da DA o acúmulo β -amiloide pode estar confinado em

regiões neocorticais que são menos propensas a modular sintomas neuropsiquiátricos que as regiões subcorticais que já possuem substanciais emaranhados neurofibrilares (Ehrenberg *et al.*, 2018).

No presente estudo não foram encontrados resultados expressivos ligando o uso de álcool ou tabagismo ao risco de demência. Estudos prévios foram inconsistentes com a sugestão que usuários de álcool na fase tardia da vida têm risco reduzido de demência (Anstey *et al.*, 2009). Foi também sugerido que algumas complicações do alcoolismo, como hematomas subdurais crônicos causados por traumatismo crânio-encefálico e degeneração hepatocerebral na cirrose hepática avançada podem causar demência (Victor, 1994). O tabagismo pode acelerar o progresso da atrofia cerebral perfusional e lesões na substância branca, aumentando o risco de desenvolver DA e pode ser um fator de risco para outras demências (Peters *et al.*, 2008). A baixa escolaridade e o sexo feminino têm sido considerados fatores de risco para demência (Labaka *et al.*, 2018; Mayeda *et al.*, 2019; Wu *et al.*, 2011). Na amostra do presente trabalho, a média de anos de estudo foi 4.3 anos, mas nos modelos deste estudo a reserva cognitiva não previu comprometimento.

O presente estudo possui limitações que devem ser levadas em consideração. Uma das limitações é que se trata de um estudo transversal, em que todas as avaliações neuropsiquiátricas e funcionais foram baseadas no relato de informantes. Um exemplo é que a avaliação retrospectiva de uma história de depressão ao longo da vida pode estar sujeita a viés de informação, o que é comum em estudos de cérebros *post-mortem* (Rapp *et al.*, 2006). Além disso, alguns informantes apresentavam baixa escolaridade, condição comum em um país de renda média como o Brasil, o que representa uma parte considerável da população mundial. Para minimizar essa limitação, apenas informantes confiáveis que tiveram pelo menos contato semanal com o falecido e foram capazes de transmitir informações confiáveis foram incluídos. Além disso, a entrevista clínica utilizada com os informantes neste estudo foi validada em contextos clínicos, tendo como base perguntas simples e diretas (Ferreti-Rebustini *et al.*, 2010) que foram utilizadas em publicações anteriores com coorte semelhante (Nunes *et al.*, 2019). Outra limitação deste trabalho foi que não foram analisados outros distúrbios psiquiátricos, como ansiedade e

dependência de drogas, que podem ser comórbidas do TDM. Por fim, o instrumento SCID utilizado neste estudo não foi aplicado na íntegra. Foi utilizada apenas a seção que avalia a depressão no passado. A escala CDR utilizada neste estudo avalia a função cognitiva e o desempenho funcional e, por isso, possui restrições substanciais em relação à função cognitiva avaliada clinicamente. Limitações semelhantes podem ser aplicadas à escala SCID usada para o diagnóstico de TDM.

Estudos futuros podem analisar outras variáveis importantes na patologia da DA, tais como núcleo isodendrítico e emaranhados neurofibrilares (Theofilas *et al.*, 2015). Nos últimos anos, estudos clínicos e em animais ressaltam que emaranhados neurofibrilares se desenvolvem em núcleos subcorticais relacionados ao núcleo isodendrítico mesmo antes de serem vistos no córtex transentorrinal. Sendo um centro de sinalização da neurotransmissão neuromodulatória ascendente ao córtex (incluindo noradrenérgico e serotoninérgico), a perda neuronal e a disfunção sináptica no núcleo isodendrítico podem mediar distúrbios comportamentais e psicológicos comuns em pacientes nos estágios iniciais da DA, privando os neurônios corticais de sua entrada de sinalização (Theofilas *et al.*, 2015).

Este estudo apresenta vários pontos fortes pois a análise neuropatológica post mortem continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico de doenças degenerativas. Apesar dos recentes avanços, os métodos para estadiamento da patologia da DA *in vivo* não possuem o mesmo nível de sensibilidade e predição patológica específica. É importante mencionar que os neuropatologistas que participaram do presente estudo estavam cegos para as informações clínicas no momento da análise.

Um outro ponto forte do estudo é a análise de dados clínicos e neuropatológicos de uma grande amostra com indivíduos com diferentes níveis educacionais e raça mista, em contraste com outros estudos que incluíram participantes brancos com alto nível educacional (escolaridade média de 16 anos em comparação com a média de quatro anos de estudos da nossa amostra) (Chung *et al.*, 2016; Wilson *et al.*, 2014). Além disso, a amostra do BEE-USP faz parte de um grande estudo de base populacional com resultado de autópsia, o que permite a coleta de um número maior de encéfalos de

indivíduos cognitivamente normais. Em contraste com amostra de outros indivíduos a amostra estudada é composta por um elevado número de indivíduos cognitivamente normais e indivíduos com comprometimento cognitivo. Também foi possível analisar estágios iniciais de demência e doenças neuropatológicas sem o viés frequentemente observado em amostras de conveniência que geralmente são enriquecidas por indivíduos em estágios avançados de DA, indivíduos mais idosos e com patologias concomitantes.. Embora nossa amostra tenha sido heterogênea clinicamente a análise estatística utilizada foi ajustada para possíveis fatores de confusão.

6 CONCLUSÃO

Este estudo mostrou que diferentes representações clínicas da depressão foram associadas à demência em uma grande amostra multiétnica de base populacional de idosos. De toda forma, os sintomas de depressão ou TDM (incluindo depressão na fase tardia da vida) não foram associados a maior carga neuropatológica de patologia β -amiloide. É possível que a deposição de patologia β -amiloide por si só não esteja associada a depressão mas em combinação com outras lesões patológicas cerebrais pode levar à demência. Portanto, a ligação entre essas duas síndromes é complexa e provavelmente é sustentada por múltiplos fatores.

7 ANEXOS

ANEXO 1

ESCORE CLÍNICO DE DEMÊNCIA – FOLHA DE REGISTRO

Esta é uma entrevista semiestruturada. Por favor, faça todas estas perguntas. Faça quaisquer questões adicionais que sejam necessárias para determinar o CDR do sujeito. Por favor, tome nota das informações das perguntas adicionais.

QUESTÕES SOBRE MEMÓRIA PARA O INFORMANTE

1. Ele/ela tem algum problema com sua memória ou seu pensamento (raciocínio)?

SIM NÃO

- 1a - Se sim, é um problema constante? (em oposição a eventual, raro)

SIM NÃO

2. Ele/ela pode se lembrar de eventos recentes?

Frequentemente Às vezes Raramente

3. Ele/ela pode se lembrar de uma lista curta de itens (compras)?
Υ Frequentemente Às vezes Raramente
4. Houve algum declínio na memória durante o último ano?
Υ SIM NÃO
5. Sua memória está comprometida a tal ponto que teria interferido em suas atividades de vida diária de alguns anos atrás? (ou atividades pré-aposentadoria) (opinião de outros informantes)
Υ SIM NÃO
6. Ele/ela se esquece completamente de um evento importante (ex. viagem, festa, casamento em família) algumas semanas depois do evento?
Υ Frequentemente Às vezes Raramente
7. Ele/ela se esquece de detalhes pertinentes de um evento importante?
Υ Frequentemente Às vezes Raramente
8. Ele/ela se esquece completamente de informações importantes do passado distante (ex. data de nascimento, data de casamento, local do emprego)?
Υ Frequentemente Às vezes Raramente
9. Fale sobre algum evento recente da vida dele/dela que ele/ela deveria se lembrar. (Para um teste a ser realizado mais tarde, obtenha detalhes tais como localização do evento, horário, participantes, por quanto tempo durou o evento, a que horas acabou e como o sujeito ou outros participantes chegaram lá).
- Dentro de 1 semana _____

- Dentro de 1 mês _____

10. Quando ele/ela nasceu? _____
11. Onde ele/ela nasceu? _____
12. Qual foi a última escola que ele/ela frequentou?
- Nome _____

- Local _____

- Série _____

13. Qual foi a sua ocupação principal/emprego (ou emprego do cônjuge se o sujeito não estava empregado)? _____
14. Qual foi seu último emprego importante (ou emprego do cônjuge se o sujeito não estava empregado)? _____
15. Quando ele/ela (ou cônjuge) se aposentou e por quê? _____

QUESTÕES SOBRE ORIENTAÇÃO PARA O INFORMANTE

Com que frequência ele/ela sabe o exato:

1. Dia do Mês?
 Frequentemente Às vezes Raramente Não sabe
2. Mês?
 Frequentemente Às vezes Raramente Não sabe
3. Ano?
 Frequentemente Às vezes Raramente Não sabe
4. Dia da semana?
 Frequentemente Às vezes Raramente Não sabe
5. Ele/ela tem dificuldades com relações temporais (quando os eventos ocorreram em relação uns com os outros)?
 Frequentemente Às vezes Raramente Não sabe
6. Ele/ ela pode achar seu caminho em ruas conhecidas?
 Frequentemente Às vezes Raramente Não sabe
7. Com que frequência ele/ela sabe como ir de um lugar para o outro fora de sua vizinhança?
 Frequentemente Às vezes Raramente Não sabe
8. Com que frequência ele/ela pode encontrar seu caminho dentro de casa?
 Frequentemente Às vezes Raramente Não sabe

QUESTÕES SOBRE JULGAMENTO E RESOLUÇÃO DE PROBLEMAS PARA O INFORMANTE

1. Em geral, se você tivesse que avaliar as habilidades dele/dela para resolver problemas atualmente, você consideraria que elas são:

- Υ Tão boas quanto sempre foram.
 - Υ Boas, mas não tão boas quanto antes.
 - Υ Regulares.
 - Υ Ruins.
 - Υ Não há nenhuma habilidade.
2. Avalie sua habilidade em lidar com pequenas quantias de dinheiro (ex.: trocar dinheiro, dar gorjeta):
- Υ Não há perda.
 - Υ Alguma perda.
 - Υ Perda grave
3. Avalie sua habilidade em lidar com transações financeiras complicadas (ex.: pagar contas, controle de conta bancária):
- Υ Não há perda.
 - Υ Alguma perda.
 - Υ Perda grave.
4. Ele/ela pode lidar com uma emergência doméstica (ex. vazamento nos encanamentos, pequenos incêndios):
- Υ Tão bem quanto antes.
 - Υ Pior do que antes por causa da dificuldade de pensamento (raciocínio).
 - Υ Pior do que antes, por outra razão. (qual)_____
5. Ele/ela pode entender situações ou explicações?
- Υ Frequentemente Às vezes Raramente Não sabe
6. Ele/ela se comporta de modo apropriado* [isto é, em sua maneira usual (pré-doença)] em situações sociais e em interação com outras pessoas?
- Υ Frequentemente Às vezes Raramente Não sabe
- * Este item avalia comportamento, não aparência.

QUESTÕES SOBRE ASSUNTOS COMUNITÁRIOS PARA O INFORMANTE

Ocupacional

1. O sujeito ainda está trabalhando?
- Υ SIM NÃO N/A

Se não aplicável - vá para o item número 4

Se sim - vá para o item número 3

Se não - vá para o item número 2

2. Os problemas de memória ou de pensamento (raciocínio) contribuíram para a decisão do sujeito de se aposentar? (A questão 4 é a próxima)
 Y SIM NÃO N/A
3. O sujeito tem dificuldade significativa em seu trabalho por causa de problemas com memória ou pensamento (raciocínio)?
 Y Raramente ou nunca Às vezes Frequentemente Não sabe

Social

4. Ele/ela alguma vez dirigiu carro?
 Y SIM NÃO
5. Ele/ela dirige carros atualmente?
 Y SIM NÃO
6. Se não, é devido a problemas de memória ou pensamento (raciocínio)?
 Y SIM NÃO
7. Se ele/ela ainda está dirigindo, há problemas ou riscos devido ao pensamento (raciocínio) pobre?
 Y SIM NÃO
8. Ele/ela é capaz de fazer compras para suas próprias necessidades independentemente?
 Y Raramente ou nunca Às vezes Frequentemente Não Sabe
 (precisa ser acompanhado em qualquer compra) (Pode comprar um número limitado de itens, compra itens duplicados ou esquece itens necessários)
9. Ele/ela é capaz de fazer atividades independentemente fora de sua casa?
 Y Raramente ou nunca Às vezes Frequentemente
 (Frequentemente incapaz de realizar atividades sem ajuda) (Atividades limitadas ou de rotina, por exemplo, participação superficial na igreja ou reuniões, idas a salão de beleza) (Participação significativa em atividades, por exemplo, votar)
- Y Não sabe
10. Ele/ela é levado a eventos sociais fora da casa de familiares?
 Y SIM NÃO
 Se não, por que não?
-
11. Um observador casual do comportamento do sujeito pensaria que ele está doente?
 Y SIM NÃO
12. Se institucionalizado, ele/ela participa bem de atividades sociais?
 Y SIM NÃO

IMPORTANTE:

As informações coletadas são suficientes para classificar o nível de comprometimento do sujeito em assuntos comunitários?

Se não, por favor, investigue mais.

Atividades na comunidade: tais como ir à igreja, visitar amigos ou família, atividades políticas, organizações profissionais tais como associações, outros grupos profissionais, clubes sociais, organização de serviços, programas educacionais).

* Por favor, adicione notas se necessário para esclarecer o nível de funcionamento do sujeito nesta área.

QUESTÕES SOBRE O LAR E ATIVIDADES DE LAZER PARA O INFORMANTE

1a) Que mudanças ocorreram em suas habilidades de realizar tarefas domésticas?

1b) O que ele/ela ainda pode fazer bem? _____

2a) Que mudanças ocorreram em suas habilidades para realizar seus passatempos (hobbies)? _____

2b) O que ele/ela ainda pode fazer bem? _____

3. Se institucionalizado, o que ele/ela não pode mais fazer bem (Casa e Hobbies) _____

Atividades da vida diária (Blessed):

Nenhuma perda

Perda grave

4. Habilidade para realizar tarefas domésticas

0

0,5

1

Por favor, descreva _____

5. Ele/ela é capaz de realizar tarefas domésticas até o nível de: (Escolha uma, o informante não precisa ser perguntado diretamente)

Sem função significativa

(Realiza atividades simples, tais como fazer a cama, somente com muita supervisão)

Funciona somente em atividades limitadas

(Com alguma supervisão, lava a louça com limpeza aceitável, coloca a mesa)

Funciona independentemente em algumas atividades

(Opera equipamentos, tal como aspirador de pó, prepara refeições simples)

Funciona em atividades usuais, mas não no nível usual

Funciona normalmente em atividades usuais

IMPORTANTE:

As informações coletadas são suficientes para classificar o nível de comprometimento do sujeito em CASA & HOBBIES?

Se não, por favor investigue mais.

Tarefas Domésticas: Tais como cozinhar, lavar, limpar, fazer compras, levar o lixo para fora, limpar o quintal, manutenção de cuidados básicos e reparos básicos na casa

Hobbies: Costurar, pintar, artesanato, leitura, entretenimento, fotografia, jardinagem, ir ao teatro ou concerto, trabalho em madeira, participação em esportes.

QUESTÕES SOBRE O AUTOCUIDADO PARA O INFORMANTE

“Qual sua estimativa da habilidade mental dele (a) nas seguintes áreas:”

Vestir-se (Blessed)	Sem ajuda (0)	Às vezes não abotoa os botões corretamente (1)	Sequência errada - esquece itens comumente (2)	Incapaz de se vestir (3)
Lavar-se (Arrumar-se)	Sem ajuda (0)	Necessita de estímulo (1)	Algumas vezes precisa de ajuda (2)	Sempre – ou quase sempre – precisa de ajuda (3)
Hábitos à mesa	De modo limpo; utiliza os talheres adequados (0)	De desorganizado; apenas colher (1)	Apenas simples (2)	Tem que ser alimentado (3)
Controle de esfíncter	Controle completo normal (0)	Ocasionalmente molha a cama (1)	Frequentemente molha a cama (2)	Duplamente incontinente (3)

*Escore 1 pode ser considerado se o autocuidado estiver comprometido quando comparado a um estado anterior, mesmo que não receba estímulo.

ANEXO 2

Artigo aceito para publicação no *Journal of Affective Disorders*
(JAD_2020_904R1)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33007627/>

Title:

β -amyloid pathology is not associated with depression in a large community sample autopsy study

Authors:

Nanci Moreira Saldanha^a, Claudia Kimie Suemoto^a, Roberta Diehl Rodriguez^a,
Renata Elaine Paraizo Leite^a, Camila Nascimento^a, Renata Ferreti-Rebustini,

Magnolia Moreira da Silva, Carlos Augusto Pasqualucci^a, Ricardo Nitrini^a,
Wilson Jacob-Filho^a, Beny Lafer^a, Lea T. Grinberg^{a,c}, Paula Villela Nunes^a

Affiliations:

^a Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

^b Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

^c Memory and Aging Center University of California, San Francisco, USA

Abstract

Background:

Depression has been associated with dementia. This study aimed to verify if β -amyloid Alzheimer's disease-type burden was associated with lifetime major depressive disorder (MDD) and with current depressive symptoms in a large population-based autopsy study.

Methods: We included 1,013 deceased subjects submitted to autopsy (mean age=74.3 \pm 11.6 years, 49% men) in a community sample. β -amyloid burden was measured in all cases based on the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) criteria for presence and density of neuritic plaques. Lifetime MDD was defined when at least one previous episode according to the Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM (SCID). Depressive symptoms and cognitive impairment were determined using the depression item of the Neuropsychiatric Inventory (D-NPI>0) and the Clinical Dementia Rating scale (CDR>0.5) respectively.

Results: Lifetime MDD, late life depression (LLD) and current depressive symptoms were associated with cognitive impairment ($p<0.001$). Additionally, neuritic plaques were associated with cognitive impairment ($p<0.001$). Moderate or frequent neurite plaque density was not associated with MDD, LLD or current depressive symptoms in multiple logistic models adjusted for age, gender, and cognitive impairment.

Limitations: In this cross-sectional study, all neuropsychiatric and cognitive assessment were based on informant-report of deceased participants.

Conclusions: Different clinical depictions of depression were associated with dementia in this large community sample of elderly individuals with multiethnic backgrounds. Notwithstanding, they were unrelated to β -amyloid pathology in the brain areas studied. The link between depression and dementia might be complex and determined by multiple factors.

Key words: β -amyloid, post mortem, dementia, depression, CERAD, AD-type pathology

Highlights files:

- Depression was unrelated to β -amyloid brain pathology in a large community sample
- β -amyloid brain pathology was associated with clinical dementia
- Major Depressive Disorder was associated with clinical dementia
- Current Depressive symptoms at time of death were associated with clinical dementia
- The link between depression and dementia might not be mediated by β -amyloid

8 REFERÊNCIAS

Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. *Transl Psychiatry*. 2017;7(5):e1117.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition (DSM-5).2013. Arlington, VA. American Psychiatric Association.

Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2009;17(7):542-555.

Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, Hayashi KM, Toga AW, Cummings JL, Thompson PM. Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch Neurol*. 2006;63(5):693-699.

Babulal GM, Ghoshal N, Head D, Vernon EK, Holtzman DM, Benzinger TLS, Fagan AM, Morris JC, Roe CM. Mood changes in cognitively normal older adults are linked to Alzheimer disease biomarker levels. *Am J. Geriatr. Psychiatry*. 2016;24(11):1095-1104.

Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, McCormick M, Schaefer C, Whitmer RA. Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(5):493-498.

Bennet DA, Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Arnold SE. Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. *Arch Neurol*. 2004;61(3):378-384.

Bennet RE, De Vos SL, Dujardin S, Corjuc B, Gor R, Gonzalez J, Roe AD, Frosch MP, Pitsik R, Carlson GA, Hyman BT. Enhanced tau aggregation in the presence of amyloid beta. *Am J Pathol*. 2017;187(7):1601-1612.

Benson DF, Kuhl DE, Phelps ME, Cummings JL, Tsai SY. Positron emission computed tomography in the diagnosis of dementia. *Trans Am. Neurol. Assoc*. 1981;106:68-71.

Bettens K, Sleegers K, Broeckhoven CV. Genetic insights in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2013;12(1):92-104.

Bilgel M, An Y, Helphrey J, Elkins W, Gomez G, Wong DF, Davatzikos C, Ferrucci L, Resnick SM. Effects of amyloid pathology and neurodegeneration on cognitive change in cognitively normal adults. *Brain*. 2018;14(8):2475-2485.

Blennow K, De Leon MJ, Zettersberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006;358(9533):387-403.

Borza T, Engedal K, Bergh S, Selbaek G. Older people with depression - a three-year follow-up. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2019;139(16).

Braak H; Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82:239-259.

Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J. Neuropathol Exp. Neurol*. 2011;(11):960-969.

Brendel M, Pogarell O, Xiong G, Delker A, Bartestein P, Rominger A. Depressive symptoms accelerate cognitive decline in amyloid positive MCI patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015;42(5):716-724.

Bruno D, Ciarleglio A, Grothe MJ, Nierenberg J, Bachmann AH, Teipel SJ, Petkova E, Ardekani BA, Pomara N. Hippocampal volume and integrity as predictors of cognitive decline in intact elderly. *Neuroreport*. 2016;27(11):869-873.

Brunoni AR, Lopes M, Fregni, F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role

of neuroplasticity in depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2008;11(8):1169-1180.

Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(6):323-331.

Canet G, Chevalier N, Zussy C, Desrumaux C, Givalois L. Central Role of Glucocorticoid receptors in Alzheimer's disease and depression. *Front Neurosci.* 2018;12:739.

Caraci F, Copani A, Nicoletti F, Drago F. Depression and Alzheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets. *Eur. J. Pharmacol.* 2010;626(1):64-71.

Chan JYC, Yiu KKL, Kwol TCY, Wong SYS, Tso KKF. Depression and antidepressant as potential risk factors in dementia: a systematic review and meta-analysis of 18 longitudinal studies. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;20(3):278-286.

Charlton RA, Lamar M, Zhang A, Ajilore O, Pandey GN, Kumar A. Associations between pro-inflammatory cytokines, learning and memory in late-life depression and healthy aging. *Int. J. Psychiatry.* 2018;33(1):104-112.

Chetelat G. Alzheimer disease: beta amyloid independent processes rethinking preclinical AD. *Nature Reviews.* 2013;9(3):123-124.

Chung JK, Plitman E, Nakajima S, Chow TW, Chakravarty MM, Caravaggio F, Gerretseb P, Brown EE, Iwata Y, Mulsant BH, Graff-Guerrero. A lifetime history of depression predicts increased amyloid β accumulation in patients with mild cognitive impairment. *J. Alzheimer Dis.* 2015;45(3):907-919.

Chung JK, Plitman E, Nakajima S, Chow TW, Chakravarty MM, Caravaggio F, Gerretseb P, Brown EE, Iwata Y, Mulsant BH, Graff-Guerrero. Cortical amyloid beta deposition and current depressive symptoms in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2016;29(3):149-159.

Csemansky JG, Dong H, Fagan AM, Wang L, Xiong C, Holtzman DM, Morris JC. Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer-type dementia. *Am. J. Psychiatry.* 2006;163(12):2164-2169.

Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosemberg-Thompson S, Carusi DA, Gornben J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia-NPI. *Neurology.* 1994;44:2308-2314.

Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology.* 1997;48(5 Suppl 6):S10-6.

Da Rocha-Souto B, Scotton TC, Coma M, Serrano-Pozo A, Hashimoto T, Sereno L, Rodriguez M, Sanchez B, Hyman BT, Gomez-Isla T. Brain oligomeric beta-amyloid but not total amyloid plaque burden correlates with neuronal loss

and astrocyte inflammatory response in amyloid precursor protein/tau transgenic mice. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* 2011;70(5):360-376.

Davidson Y, Gibbons L, Pritchard A, Hardicare J, Wren J, Stopford C, Julien C, Thompson J, Payton A, Pickering-Brown SM, Pendleton N, Horan MA, Burns A, Purandare N, Lendon CL, Neary D, Snowden JS, Mann DM. Alipoprotein E epsilon 4 allele frequency and age at onset of Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2007;23(1):60-66.

De Felice FG. Alzheimer's disease and insulin resistance: translating basic science into clinical applications. *J. Clin. Invest.* 2013;123:531-539.

De Ture MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* 2019;14(1):32.

Dickson D. *The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders.* Editora John Wiley & Sons; 2011. Chap. 10. p.62.

Dickson DW. The pathogenesis of senile plaques. *J. Neuropathol Exp. Neurol.* 1997;56(4):321-339.

Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF 3rd. Late-life depression and risk of vascular dementia in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br. J. Psychiatry.* 2013;202:329-335.

Diniz BS, Forlenza O. O uso de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. *Revista Psiquiatria Clin.* 2007;34(3):144-145.

Diniz BS, Reynolds CF 3rd, Sibille E, Lin CW, Lotrich F, Aizenstein HJ, Butlers MA. Enhanced molecular aging in late-life depression: the senescent-associated secretory phenotype. *Am. J. Geriatr Psychiatry.* 2017;25(1):64-72.

Diniz BS, Sibille E, Ding Y, Tseng G, Aizenstein HJ, Lotrich F, Becker JT, Lopez OL, Lotze MT, Klunk WE, Reynolds CF, Butters MA. Plasma biosignature and brain pathology related to persistent cognitive impairment in late life depression. *Mol. Psychiatry.* 2015;20(5):594-601.

Diniz BS, Teixeira AL. Brain-derived neurotrophic factor and Alzheimer's disease: physiopathology and beyond. *Neuromolecular Med.* 2011;13(4):217-222.

Donohue MC, Sperling RA, Petersen R, Sun CK, Weiner MW, Aisen PS. Alzheimer disease neuroimaging initiative. Association between elevated brain amyloid and subsequent cognitive decline among cognitively normal persons. *JAMA.* 2017;317:2305-2316.

Donovan NJ, Hsu DC, Dagley AS, Schultz AP, Amariglio RE, Mormino EC, Okereke O, Rentz DM, Johnson KA, Sperling RA, Marshall GA. Depressive

symptoms and biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively normal older adults. *J Alzheimer Dis.* 2015;46(1):63-73.

Donovan NJ, Locascio JJ, Marshall GA, Gatchel J, Hanseeuw BJ, Rentz DM, Johnson KA, Sperling RA. Longitudinal Association of Amyloid Beta and Anxious-Depressive Symptoms in Cognitively Normal Older Adults. *The American Journal of Psychiatry.* 2018;175(6):530-537.

Donovan NJ, Okereke O, Vannini P, Anariglio RE, Rentz DM, Marshall GA, Johnson KA, Sperling RA. Association of higher cortical amyloid burden with loneliness in cognitively normal older adults. *Jama Psychiatry.* 2016;73(12):1230-1237.

Douillard-Guilloux G, Guilloux JP, Lewis DA, Sibille E. Anticipated brain molecular aging in major depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry.* 2013;21(5):450-460.

Ehrenberg AJ, Suemoto CK, Resende EPF, Petersen C, Leite RE, Rodriguez RD, Ferretti-Rebustini REL, You M, Oh J, Nitrini R, Pasqualucci CA, Jacob-Filho W, Kramer JH, Gatchel JR, Grinberg LT. Neuropathological correlates of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *J. Alzheimer Dis.* 2018;66(1):115-126.

Falco A, Cukierman DS, Hauser-Davis RA, Rey NA. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Quin. Nova.* 2016;39(01):63-80.

Ferretti-Rebustini REL, Damin AE, Brucki SMD, Morillo LS, Perroco TR, Campora F, Moreira EG, Balbino ES, Lima MCA, Battela C, Ruiz L, Grinberg LT, Farfel JM, Leite REP, Suemoto CK, Pasqualucci CA, Rosenberg S, Saldiva PHN, Jacob-Filho W, Nitrini R. Postmortem diagnosis of dementia by informant interview. *Dement Neuropsychol.* 2010;4:138-144.

Ferretti-Rebustini REL, Jacob-Filho W, Suemoto CK, Farfel JM, Leite REP, Grinberg LT, Pasqualucci CA, Nitrini R. Factors associated with morphometric brain changes in cognitively normal aging. *Dement Neuropsychol.* 2015;9(2):103-109.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Entrevista Clínica Estruturada para DSM-4 Transtornos do eixo I – SCID I.* Tradução de C. M. Del Ben, A. W. Zuardi, J. A. A. Vilela e J. A. S. Ceippa. 1996. New York. New York State. Psychiatric Institute.

Forlenza OV, Diniz BS, Gattaz WF. Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC Med.* 2010;22(8):89.

Frozza RL, Lourenço MV, De Felice FG. Challenges for Alzheimer's disease therapy: insights from novel mechanisms beyond memory effects. *Front Neurosci.* 2018;12:37.

Funaki K, Nakajima S, Noda Y, Wake T, Ito D, Yamagata B, Yoshizaki T, Kameyama M, Nakahara T, Murakami K, Jinzaki M, Mimura M, Tabuchi H. Can we predict amyloid deposition by objective cognition in regional cerebral blood flow in patients with subjective cognitive decline? *Psychogeriatrics.* 2019;19(4):325-332.

Gatchel JR, Rabin JS, Buckley RF, Locascio JJ, Quiroz YT, Yang HS, Vannini P, Amariglio RE, Rentz DM, Properzi M, Donovan NJ, Blacker D, Johnson KA, Sperling RA, Marshall GA. Harvard Aging Brain Study. Longitudinal Association of Depression Symptoms with Cognition and Cortical Amyloid Among Community-Dwelling Older Adults. *JAMA Netw Open.* 2019 aug 2;2(8):e198964.

Geda YE, Knopman DS, Mrazek DA, Jicha GA, Smith GE, Negash S, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Pankratz VS, Rocca WA. Depression alipoprotein E genotype and the incidence of mild cognitive impairment: a prospective cohort study. *Arch. Neurol.* 2006;63(3):435-440.

Geda YE, Roberts RO, Mielke MM, Knopman DS, Christianson TJ, Pankratz VS, Boeve BF, Sochor O, Tangalos EG, Petersen RC, Rocca WA. Baseline neuropsychiatric symptoms and the risk of incident mild cognitive impairment: a population-based study. *Am J. Psychiatry.* 2014;17(5):572-581.

Geroldi C, Rossi R, Calvagna C, Testa C, Bresciani L, Binetti G, Zanetti O, Frisoni GB. Medial temporal atrophy but not memory deficits predicts progression to dementia in patients with mild cognitive impairment. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(11):1219-1222.

Ghidoni R, Paterlini A, Benussi L, Binetti G. Presinilin 2 is secreted in mouse primary neurons: a release enhanced by apoptosis. *Mech Ageing Dev.* 2007;128:350-353.

Giannakopoulos P, Hermann FR, Bussiere T, Bouras C, Kovari E, Peri DP, Morrison JH, Gold G, Hof PR. Tangle and neuron numbers, but not amyloid load predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology.* 2003;60(9):1495-1500.

Goedert M, Crowther RA, Spilantin MG. Tau mutations cause frontotemporal dementias. *Neuron.* 1998;21(5):955-958.

Gomez-Isla T, Hollister R, West H, Mui S, Growdon JH, Petersen RC, Parisi JE, Hyman BT. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1997;41:17-24.

Grand JH, Caspar S, Macdonald S. Clinical features and multidisciplinary approaches to dementia care. *J. Multidiscip. Health.* 2011;4:125-147.

Grinberg LT, Ferreti REL, Farfel JM, Leite R, Pasqualucci CA, Rosemberg S, Nitrini R, Saldiva PHN, Jacob-Filho W for Brazilian Aging Group. Brain bank of the Brazilian Aging Study Group – a milestone reached and more than 1,600 collected brains. *Cell Tissue Banking*. 2007;8:151-152.

Grinberg LT, Nitrini R, Suemoto CK, Lucena Ferretti-Rebustini RE, Leite RE, Farfel JM, Santos E, Andrade MP, Alho AT, Lima MdoC, Oliveira KC, Tampellini E, Polichiso L, Santos GB, Rodriguez RD, Ueda K, Pasqualucci CA, Jacob-Filho W. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics*. 2013;68:1140-1145.

Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256(5054):184-185.

Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the etiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci*. 1991;12(10): 383-388.

Hardy J. Expression of normal sequence pathogenic proteins for neurodegenerative disease contributes to disease risk: permissive templating as a general mechanism underlying neurodegeneration. *Biochem Soc. Trans*. 2005;33:578-581.

Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353-356.

Harrington KD, Lim YY, Gould E, Maruff P. Amyloid beta and depression in healthy older adults: a systematic review. *Aust. N. Psychiatry*. 2015;49(1):36-46.

Harrington KF, Lim YY, Ames D, Hassenstab J, Laws SM, Martins RN, Rainey-Smith S, Robertson J, Rowe CC, Salvado O, Dore V, Villemagne VL, Snyder PJ, Masters CL, Maruff P. Amyloid β associated cognitive decline in the absence of clinical disease progression and systemic illness. *Alzheimer's dement (Amst)*. 2017;8:156-164.

Harrison JK, Stott DJ, McShane R, Noel-Storr AH, Swann-Price RS, Quinn TJ. Informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE) for the early diagnosis of dementia across a variety of healthcare settings. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016;11(11).

Holmes C. Genotype and phenotype in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*. 2002;180:131-134.

Hou Z, Yuan Y, Zhang Z, Bai F, Hou G, You J. Longitudinal changes in hippocampal volumes and cognition in remitted geriatric depressive disorder. *Behav. Brain. Res*. 2012;227(1):30-35.

Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and Therapeutic strategies. *Cell*. 2012;148:1204-1222.

Hughes TM, Kuller LH, Lopez OL, Becker JT, Evans RW, Sutton-Tyrrell K, Rosano C. Markers of cholesterol metabolism in the brain show stronger associations with cerebrovascular disease than Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis.* 2012;30(1):53-61.

Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, Dickson DW, Duyckaerts C, Frosch MP, Masiliah E, Mirra SS, Nelson PT, Schneider JA, Thal RD, Thies B, Trojanowski JQ, Vinters HV, Montine TJ. National Institute on Aging- Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2012;8(1):1-13.

Ishijima S, Baba H, Maeshima H, Shimano T, Inoue M, Suzuki T, Arai H. Glucocorticoid may influence amyloid B metabolism in patients with depression. *Psychiatry Res.* 2018;259:191-196.

Ismail Z, Gatchel J, Bateman DR, Barcelos-Ferreira R, Cantillo M., Jaeger J, Donovan NJ, Mortby ME. Affective and emotional dysregulation as pre-dementia risk markers: exploring the mild behavioral impairment symptoms of depression, anxiety, irritability, and euphoria [published correction appears in *Int. Psychogeriatr.*]. 2018;30(2):185-196.

Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shawn LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* 2010;9:119-128.

James BD, Bennet DA. Causes and Patterns of dementia: an update in the era of redefining Alzheimer's disease. *Annu Rev. Public Health.* 2019;40:65-84.

Janson J, Laedke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC; Butler PC. Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer's disease. *Diabetes.* 2004;53(2):474-481.

Jorm AF. A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation. *Psychol Med.* 1994. 24:145-153.

Kapasi A, De Carli C, Schneider JA. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta Neuropathol.* 2017;134(2):171-186.

Karametami F, Hasegawa M. Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2018;12:25.

Karran E, Mercken M, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nature Rev. Drug Discovery.* 2011 aug 19;10(9):698-712.

Karran E, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis: are we poised for success or failure? *Neurochem.* 2016;139(Suppl 2):237-252.

Kaup AR, Byers AL, Falvey C, Simonsinck EM, Satterfield S, Ayonayon HN, Smagula SF, Rubin SM, Yaffe K. Trajectories of depressive symptoms and the risk of dementia. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(5):525-531.

Kim HK, Nunes PV, Oliveira KC, Young LT, Lafer B. Neuropathological relationship between major depression and dementia. A hypothetical model and review. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;3:67:51-57.

Knopman DS, Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, Vemuri P, Lowe VJ, Kantarci K, Gunter JL, Senjem ML, Ivnik RJ, Roberts RO, Boeve BF, Petersen RC. Short-term clinical outcomes for stages of NIA-A preclinical Alzheimer disease. *Neurology*. 2012;78(20):1576-1582.

Knopman DS, Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, Vemuri P, Lowe VJ, Kantarci K, Gunter JL, Senjem ML, Mielke MM, Roberts RO, Boeve BF, Petersen RC. Brain injury biomarkers are not dependent on β -amyloid in normal elderly. *Ann Neurol*. 2013;73(4):472-480.

Knopman DS, Parisi JE, Salviati A, Floriach-Robert M, Boeve BF, Ivnik RJ, Smith GE, Dickson DW, Johnson KA, Petersen LE, McDonald WC, Braak H, Petersen RC. Neuropathology of cognitively normal aging. *J. Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62(11):1087-1095.

Koffie RM, Meyer-Luehmann M, Hashimoto T, Adams KW, Mieke ML, Garcia-Alloza M, Micheva KD, Smith SJ, Kim ML, Lee VM, Hyman BT, Spires-Jones TL. Oligomeric amyloid beta associates with postsynaptic densities and correlates with excitatory synapse loss near senile plaques. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*. 2009;106(10):4012-4017.

Korczyn AD. The amyloid cascade hypothesis. *Alzheimers Dement*. 2008;4:176-178.

Koyama A, Okereke OI, Yang T, Blacker D, Selkoe DJ, Grodstein F. Plasma amyloid- β as a predictor of dementia and cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. *Arch Neurol*. 2012;69(7):824-831.

Krell-Roesch J, Lowe Val J, Neureiter J, Pink A, Roberts RO, Mielke M, Vermuri P, Stokin GB, Christianson TJ, Jack CR, Knopman DS, Boeve BF, Kremers WK, Petersen R, Geda YE. Depressive and anxiety symptoms and cortical amyloid deposition among cognitively normal elderly persons: The Mayo Clinic Study of Aging. *Int. Psychogeriatr*. 2018;30(2):245-251.

Labaka A, Goni-Balentiaga O, Lebeña A, Pérez-Tejada J. Biological sex differences in depression: a systematic review. *Biol. Res. Nurs*. 2018;20(4):383-392.

Lanoiselle HM, Nicolas G, Walon D, Rovelet-Lecrux A, Lacour M, Rosseau S, Richar AC, Pasquier F, Rolin-Silaire, Martinaud O, Quillard-Muraine M, Sayette VL, Boutouleau-Bretonniere C, Etcharry-Brouyx F, Chauvire V, Sarazin M, Ber IL, Epelbaun S, Joenveaux T, Rouaud O, Ceccaldi M, Felician O, Godefroy O,

Formaglio M, Croisile B, Auriacombe S, Chamard L, Vincent JL, Sauvee M, Mareli-Tosi C, Gabelle A, Ozsancak C, Pariente J, Paquet C, Hanequim D, Campion D. APP, PSEN1 and PSEN2 mutations in early-onset alzheimer disease: a genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLoS Med*. 2017;14(3):e1002270.

Laske C, Stansky E, Leyle T, Eschweiler GW, Wittorf A, Richartz E, Bartels M, Buchkremer G, Schott K. Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 2006;113(9):1217-1224.

Ledo JH, Azevedo EP, Clarke JR, Ribeiro FC, Figueiredo CP, Foguel D, De Felice FG. Amyloid beta oligomers link depressive-like behavior and cognitive deficits in mice. *Mol Psychiatry*. 2013;18(10):1053-1054.

Lee CYD, Landreth GE. The role of microglia in amyloid clearance from the AD brain. *J. Neural Transm*. 2010;117:949-960.

Lee HG, Zhu X, Castellani RJ, Nunomura A, Smith MA. Amyloid-beta in Alzheimer disease: the null versus the alternate hypotheses. *J Pharmacol Exp. Ther*. 2007;321(3):823-829.

Legget A, Zarit SH, Noang CN, Nguyen HT. Correlates of cognitive impairment in older Vietnamese. *Aging Ment. Health*. 2013;17(8):915-923.

Liguori C, Pierantozzi M, Chiaravaloti A, Sancredario GM, Mercuri NB, Franchini F, Shillaci O, Sancesario G. When cognitive decline and depression coexist in the elderly: CSF biomarkers analysis can differentiate Alzheimer's disease from late-life depression. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:38.

Linde RM, Dening T, Stephan BC, Prina AM, Evans E, Brayne C. Longitudinal course of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *Br. J. Psychiatric*. 2016;209(5):366-377.

Liu WW, Todd S, Craig D, Passmore AP, Coulson DT, Murphy S, Irvine GB, Johnston JA. Elevated platelet beta-secretase activity in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr. Cogn. Disord*. 2007;24(6):464-468.

Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Larson EB, Ritchie K, Rockwood K, Samsom EL, Samus Q, Schneider LS, Selbael G, Teri L, Mukadam N. Dementia, prevention, intervention and care. *Lancet*. 2017;390:2673-2734.

Li XL, Hu N, Tan MS, Yu JT, Tan L. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014:927804.

Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*. 2002;288(12):

1475-1483.

Madsen K, Hasselbach BJ, Frederiksen KS, Haahr ME, Gade A, Law I, Price JC, Knudsen GM, Kessing LV, Hasselbach SG. Lack of association between prior depressive episodes and cerebral 11C PiB binding. *Neurobiol Aging*. 2012;33(10):2334-2342.

Mahgoub N, Alexopoulos GS. The amyloid hypothesis: is there a role for anti-amyloid treatment in late life depression? *Am J. Geriatr Psychiatry*. 2016;24(3):239-247.

Masters MC, Morris JC, Roe CM. Noncognitive symptoms of early Alzheimer disease: a longitudinal analysis. *Neurology*. 2015;84(6):617-622.

Matioli MNPS, Suemoto CK, Rodriguez RD, Farias DS, da Silva MM, Leite REP, Ferreti-Rebustini REL, Farfel JM, Pasqualucci CA, Filho WJ, Arvanitakis Z, Naslavsky MS, Zatz M, Grinberg LT, Nitrini R. Diabetes is not associated with Alzheimer's disease neuropathology. *J. Alzheimer Dis*. 2017;60(3):1035-1043.

Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, Munsell L, Kasten T, Morris JC, Yarasheski KE, Bateman RJ. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science*. 2010;330(6012):1774.

Mayeda ER. Examining sex/gender differences in risk of Alzheimer's disease and related dementias: challenges and future directions. *Am J. Epidemiol*. 2019;188(7):1224-1227.

McCutcheon ST, Han D, Troncoso J, Koliatsos VE, Albert M, Lyketsos CG, Leoutsakos JM. Clinicopathological correlates of depression in early Alzheimer's disease in the NACC. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2016;31(12):1301-1311.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hymman BT, Jr CRJ, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrilo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's e Dementia*. 2011;7(3):263-269.

McLean CA, Chemy RA, Fraser FW, Fuller SJ, Smith MJ, Beyreuther K, Bush A, Masters CL. Soluble pool of Abeta amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1999;46(6):860-866.

Meltzer CC, Smith G, Dekosky ST, Pollock BG, Mathis CA, Moore RY, Kupfer DJ, Reynolds CF 3d. Serotonin in aging, late-life depression and Alzheimer's disease: the emerging role of functional imaging. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18(6):407-430.

Mirra SS, de Bruijn RF, Direk N, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA, Tiemeir H. Depressive symptoms predict incident dementia during short but not long term follow up period. *Alzheimer's dement.* 2014;10(5):S323-S329.

Mirra SS, Gearing M. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. *JAMA.* 1997;278(2):113.

Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, Vogel FS, Hughes JP, van Belle G, Berg L. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part II Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology.* 1991;41(4):479-486.

Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, Duyckaerts C, Frosch MP, Masliah E, Mirra SS, Nelson PT, Schneider JA, Thal DR, Trojanowski JQ, Vinters HV, Hyman BT. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol.* 2012;123(1):1-11.

Morales I, Guzman-Martinez L, Cereda-Troncoso C, Farias GA, Maccioni RB. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:112.

Morris JC, Roe CM, Xiong C, Fagan AM, Goate AM, Hotzman DM, Mintun MA. APOE predicts A β but not Tau Alzheimer's pathology in Cognitively Normal Aging. *Ann Neurol.* 2010;67(1):122-131.

Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993;43(11):2412-2414.

Musiek ES, Holtzman DM. Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and "wingmen". *Nat Neurosci.* 2015;18(6):800-806.

Naggy Z, Esiri MM, Jobst KA, Johnston C, Litchfield S, Sim E, Smith AD. Influence of the apolipoprotein e genotype on amyloid deposition and neurofibrillary tangle formation in Alzheimer's disease. *Neuroscience.* 1995;69(3):757-761.

Namekawa Y, Baba H, Maeshima H, Nakano Y, Satomura E, Takebayashi N, Nomoto H, Suzuki T, Arai H. Heterogeneity of elderly depression: increased risk of Alzheimer's disease and A β protein metabolism. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;43:203-208.

Nascimento KK, Silva KP, Malloy-Diniz LF, Butters MA, Diniz BS. Plasma and cerebrospinal fluid amyloid-beta levels in late-life depression: a systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatric Res.* 2015;69:35-41.

Nitsch RM, Deng M, Growdon JH, Wurtman RJ. Serotonin 5-HT_{2a} and 5-HT_{2c} receptors stimulate amyloid precursor protein ectodomain secretion. *J. Biol. Chem.* 1996;271(8):4188-4194.

Nobili A, Latagliata EC, Viscomi MT, Cavallucci V, Cutuli D, Giacobuzzo G, Krashia P, Rizzo FR, Marino R, Frederici M, De Bartolo P, Aversa D, Dell'Acqua MC, Cordella A, Sancandi M, Keller F, Petrosini L, Puglisi-Allegra S, Mercuri NB, Coccarello R, Berretta N, D'Amelio M. Dopamine neuronal loss contributes to memory and reward dysfunction in a model of Alzheimer's disease. *Nat. Commun.* 2017;8:14727.

Norton J, Carriere I, Peres K, Gabelle A, Berr C, Ritchie K, Ancelin ML. Sex-specific depressive symptoms as markers of pre-Alzheimer dementia: findings from the Three-City cohort study. *Transl. Psychiatry.* 2019;209:291.

Nunes PV, Schwarzer MC, Leite REP, Ferretti-Rebustini REL, Pasqualucci CA, Nitrini R, Rodriguez RD, Nascimento CF, Oliveira CK, Grinberg LT, Jacob-Filho W, Lafer B, Suemoto CK. Neuropsychiatric Inventory in community-dwelling older adults with Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2019;68(2):669-678.

Nunes PV, Suemoto CK, Leite REP, Ferretti-Rebustini REL, Pasqualucci CA, Nitrini R, Farfel JM, de Oliveira KC, Grinberg LT, da Costa NR, Nascimento CF, Salmasi F, Kim HK, Young LT, Jacob-Filho W, Lafer B. Factors associated with brain volume in major depression in older adults without dementia: results from a large autopsy study. *Int J. Geriatr. Psychiatry.* 2018;33(1):14-20.

Oide T, Kinoshita T, Arima K. Regression stage senile plaques in the natural course of Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2006;32:539-556.

Okamura N, Harada R, Furumoto S, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Tau PET imaging in Alzheimer's disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2014;14(11):500.

Oulhaj A, Wilcock GK, Smith AD, de Jager CA. Predicting the time of conversion to MCI in the elderly. *Neurology.* 2009;73:1436-1442.

Peng Li, Ing-Tsung Hsiao, Chia-Yih Liu, Chia-Hsiang Chen, She-Yao Huang, Tzu-Chen Yen, Kuan-Yi Wu, Kun-Ju Lin. Beta-amyloid deposition in patients with major depressive disorder with differing levels of treatment resistance: a pilot study. *EJNMMI.* 2017;7:24.

Perin S, Harrington KD, Lim YY, Ellis K, Ames D, Pietrzak RH, Schembri A, Rainey-Smith S, Salvado O, Laws SM, Martins RN, Villemagne VL, Rowe CC, Masters CL, Maruff P. Amyloid burden and incident depressive symptoms in preclinical Alzheimer's disease. *J. Affect Disorder.* 2018;229:269-274.

Perini G, Ramusino MC, Sinforiani E, Bernini S, Petrachi R, Costa A. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019;15:1249-1258.

Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concept in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2001;58(12):1985-1992.

Peters ME, Rosenberg PB, Steinberg M, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Hayden KM, Tschanz JT, Lyketsos C, Cache County Investigators. Neuropsychiatric symptoms as risk factors for progression from CIND to dementia: the Cache County Study. *Am. J. Psychiatry.* 2013;21(11):1116-1124.

Peters R, Poulter R, Warner J, Beckett N, Burch L, Bulpitt C. Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatr.* 2008;8:36.

Philips CE, Croft CL, Kurbatskaya K, O'Neil MJ, Hulton ML, Hanger DP, Garwood CJ, Noble W. Astrocytes and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Biochem. Soc. Trans.* 2014;42(5):1321-1325.

Pinheiro L, Faustino C. Therapeutic strategies targeting amyloid- β in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2019;16(5):418-452.
Pomara N, Bruno D, Sarreal AS, Hernando RT, Nierenberg J, Petkova E, Sidtis JJ, Wisniewski TM, Mehta PD, Pratico D, Zetterberg H, Blennow K. Lower CSF amyloid beta peptides and higher F2-isoprostanes in cognitively intact elderly individuals with major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry.* 2012;169(5):523-530.

Prasher VP, Farrer MJ, Kessling AM, Fisher EM, West RJ, Barber PC, Butler AC. Molecular mapping of Alzheimer-type dementia in Down's syndrome. *Ann Neurol.* 1998;43(3):380-383.

Puglielli L, Tanzi RE, Kovacs DM. Alzheimer's disease: the cholesterol connection. *Nat Neurosci.* 2003;6:345-351.

Puzzo D, Lee L, Palmeri A, Calabrese G, Arancio O. Behavioral assays with mouse models of Alzheimer's disease: practical considerations and guidelines. *Biochem Pharmacol.* 2014;88(4):450-467.

Qiu WQ, Zhu H, Dean M, Liu Z, Vu L, Fan G, Li H, Mwamburi M, Steffens D, Au R. Amyloid-associated depression and APOE4 allele: longitudinal follow-up for the development of Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2016;(3):316-322.

Rahimi J, Kovacs GG. Prevalence of mixed pathologies in the aging brain. *Alzheimer Res. Ther.* 2014;6(9):82.

Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Grossman HT, Sano M, Perl DP, Purohit DP, Gorman JM, Haroutunian V. Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch. Gen Psychiatry.* 2006;63(2):161-167.

Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Purohit DP, Perl DP, Haroutunian V, Sano M. Increased neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer disease with comorbid depression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2008;16(2):68-174.

Richard E, Retz C, Honig LS, Schupf N, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R, Devanand D, Luchsinger JA. Late life depression, mild cognitive impairment and dementia. *JAMA Neurol*. 2013;70(3):374-382.

Robertson ED, Scearce-Levie K, Palop JJ, Cheng IH, Wu T, Gerstein H, Yu GQ, Mucke L. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in Alzheimer's disease mouse model. *Science*. 2007;4:316.

Roca M, Vives M, López-Navarro E, Garcia-Campayo J, Gill M. Cognitive impairments and depression: a critical review. *Acta Esp. Psiquiatr*. 2015; 43(5):187-53.

Royall DR, Palmer RF. Alzheimer's disease pathology does not mediate the association between depressive symptoms and subsequent cognitive decline. *Alzheimer's Dement*. 2013;9(3):318-325.

Ryman DC, Acosta-Baena N, Aisen PS, Bird T, Danek A, Fox NC, Goate A, Frommelt P, Ghetti B, Langbaum JB, Lopera F, Martins R, Masters CL, Mayeux RP, McDade E, Moreno S, Reiman EM, Ringman JM, Salloway S, Schofield PR, Sperling R, Tariot PN, Xiong C, Morris JC, Bateman RJ. Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2014;83(3):253-260.

Saczynski JS, Rosen AB, McCammon RJ, Zivin K, Andrade SE, Langa KM, Vijan S, Pirraglia PA, Briesacher BA. Antidepressant use and cognitive decline: The Health and Retirement Study. *Am. J. Med*. 2015;128(7):739-746.

Samaia HOB, Filho HPV. Aspectos genéticos da doença de Alzheimer. *Revista Psiq. Clin*. 2002.

Saunders AM, Schmeider K, Breitner JCS, Benson MD, Brown WT, Goldfarb L, Goldgaber L, Manwaring MG, Szymanski MH, Mowen N, Dole KC, Schmechel DE, Strittmatter WJ, Pericakvance MA, Roses AD. Apolipoprotein E epsilon-4 allele distributions in late onset Alzheimer's disease and in other amyloid-forming diseases. *Lancet*. 1993;342:710-711.

Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016;8(6):595-608.

Selkoe DJ. The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron*. 1991;6(4): 487-498.

Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer's disease. *Cold Spring Harb. Perspect Med*. 2011; 1:a006189.

Sheng M, Sabatini BL, Sudhof TC. Synapses and Alzheimer's disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(5):a005777.

Shepherd C, McCann H, Halliday GM. Variations in the neuropathology of familial Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2009;118(1):37-52.

Shi Y, Yamada K, Liddelow AS, Smith S, Zhao L, Luo W, Tsai RM, Spina S, Grimberg LT, Rojas JC, Gallardo G, Wang K, Roh J, Robinson G, Finn MB, Jiang H, Sullivan PM, Baufeld C, Wood MC, Sutphen C, McCue L, Xiong C, Del-Aguila JL, Morris JC, Cruchaga C, Fagan AM, Miller BL, Boxer AL, Seeley W, Butovsky O, Barres BA, Paul SM, Holtzman DM. ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. *Nature.* 2017;549(7673):523-527.

Singh-Manoux A, Dugravot A, Fournier A, Abell J, Ebmeier K, Kivimaki M, Sabia S. Trajectories of depressive symptoms before diagnosis of dementia: a 28-year follow-up study. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(7):712-718.

Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR, Kaye J, Mortine, TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease. Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):280-292.

Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49(8):624-629.

Suemoto CK, Ferretti-Rebustini RE, Rodriguez RD, Leite RE, Soterio L, Brucki SM, Spera RR, Cippiciani TM, Farfel JM, Chiavegatto Filho A, Naslavsky MS, Zatz M, Pasqualucci CA, Jacob-Filho W, Nitrini R, Grinberg LT. Neuropathological diagnoses and clinical correlates in older adults in Brazil: A cross-sectional study. *PLoS Med.* 2017;14(3):e1002267.

Tapia-Arancibia L, Aliaga E, Silhol M, Arancibia S. New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Res Rev.* 2008;59(1):201-220.

Tapiainen V, Hartikainen S, Taipale H, Tiihonen J, Tolppanen AM. Hospital-treated mental and behavioral disorders and risk of Alzheimer's disease: a nationwide nested case-control study. *Eur Psychiatry.* 2017;43:92-98.

Tateno A, Sakayori T, Higuchi M, Suhara T, Ishihara K, Kumita S, Suzuki H, Okubo Y. Amyloid imaging with 18 F Flobetapir in geriatric depression: early-onset versus late-onset. *Int J. Geriatr. Psychiatric.* 2015;30(7):720-728.

- Taylor WD. Lack of a role for Alzheimer's disease pathology in late life depression or just no relationship with amyloid? *Am J. Psychiatry*. 2017; 174(3):197-198.
- Teper E, O'Brien J. Vascular factors and depression. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2008;23(10):993-1000.
- Terry RD, Masilah E, Salmon DP, Butterns N, De Teresa R, Hill R, Hansen LA, Katzman R. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol*. 1991; 30(4):572-580.
- Thal DR, Rub U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 2002; 58(12):1791-1800.
- The National Institute on Aging and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease - *Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease*. *Neurobiol Aging*. 1997;18 S1-S2.
- Theofilas P, Dunlop S, Heinsen H, Grinbert LT. Turning on the light within: subcortical nuclei of the isodendritic core and their role in Alzheimer's disease pathogenesis. *J. Alzheimer Dis*. 2015;46(1):17-34.
- Tsopelas C, Stewart R, Sawa GM, Brayne C, Ince P, Thomas A, Matthews FE. Neuropathological correlates of late-life depression in older people. *Br J. Psychiatry*. 2011;198(2):109-114.
- Tsuruga K, Sugawara N, Yasui-Furukori N, Takahashi I, Tsuchimine S, Kaneda A, Nakaji S, Nakamura K. A positive correlation between serum amyloid levels and depressive symptoms among community-dwelling elderly individuals in Japan. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014;10:1621-1627.
- Victor M. Alcoholic dementia. *Can J Neurol Sci*. 1994;21(2):88-99.
- Villemagne VL, Pike KE, Darby D, Maruff P, Savage G, Ng S, Ackermann U, Cowie TF, Currie J, Chan SG, Jones G, Tochon-Danguy H, O'Keefe G, Masters CL, Rowe CC. Abeta deposits in older non-demented individuals with cognitive decline are indicative of preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 2018;46(6):1688-1697.
- Vogel JW, Varga Dolezavola M, La Joie R, Marks SM, Schwimmer HD, Landau SM, Jagust WJ. Subjective cognitive decline and beta-amyloid burden predict cognitive change in healthy elderly. *Neurology*. 2017;89:2002-2009.
- Walsh DM, Selkoe DJ. A beta oligomers - a decade of discovery. *J. Neurochem*. 2007;101(5):1172-1184.

Wilson RS, Boyle PA, Capuano W, Shah RC, Hoganson GM, Nag S, Bennett DA. Late-life depression is not associated with dementia-related pathology. *Neuropsychology*. 2016;30(2):135-142.

Wilson RS, Capuano AW, Boyle PA, Hoganson GM, Hizek LP, Shah RC, Nag S, Schneider JA, Arnold SE, Bennett DA. Clinical pathologic study of depressive symptoms and cognitive decline in old age. *Neurology*. 2014;83(8):702-709.

Wilson RS, Schneider JA, Bienias JL, Arnold SE, Evans DA, Bennett DA. Depressive symptoms, clinical AD and cortical plaques and tangles in older persons. *Neurology*. 2003;61(8):1102-1107.

Wu KY, Hsiao IT, Chen CS, Chen CH, Hsieh CJ, Wai YY, Chang CJ, Tseng HJ, Yen TC, Liu CY, Lin KJ. Increased brain amyloid deposition in patients with a lifetime history of major depression: evidenced on 18F-florbetapir (AV-45/Amyvid) positron emission tomography. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014;41(4):714-722.

Wu KY, Lin KJ, Chen CH, Chen CS, Liu CY, Huang SY, Yen TC. Ing-Tsung H. Diversity of neurodegenerative pathophysiology in nondemented patients with major depressive disorder: evidence of cerebral amyloidosis and hippocampal atrophy. *Brain Behav*. 2018; Jul 8(7): e01016.

Wu KY, Liu CY, Chen CS, Chen CH, Hsiao IT, Hsieh CJ, Lee CP, Yen TC, Lin KJ. Beta amyloid deposition and cognitive function in patients with major depressive disorder with different subtypes of mild cognitive impairment (18) F-flobetapir (AV-45/Amyvd) Pet study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(6): 1067-1076.

Wu X, Fleisher AS, Reiman EM, Guan X, Zhang Y, Chen K, Yao L. Altered default mode network connectivity in Alzheimer's disease a resting functional MRI and Bayesian network study. *Hum Brain Mapp*. 2011;32(11):1868-1881.

Wu Xi-Lin, Crespo JP, Zhang YW, Xiao CC, Hua XX. Tau-mediated neurodegeneration and potential implications in diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Chin Med*. 2017;130(24):2978-2990.

Yasuno F, Hiroaki K, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, Taguchi A, Yamamoto A, Matsuoka K, Kosaka J, Kudo T, Iida H, Kishimoto T, Nagatsuka K. High beta amyloid deposition related to depressive symptoms in older individuals with normal cognition: a pilot study. *Int. J. Psychiatry*. 2016;3(8):920-928.

Yeh YC, Tsang HY, Lin PY, Kuo YT, Yen CF, Chen CC, Liu GC, Chen CS. Subtypes of mild cognitive impairment among the elderly with major depressive disorder in remission. *Am J. Geriatr. Psychiatry*. 2011;19(11):923-931.

Zahodne LB, Ornstein K, Cosentino S, Devanand DP, Stern Y. Longitudinal relationships between Alzheimer disease progression and psychosis depressed mood and agitation/aggression. *A J Geriatr Psychiatry*. 2015;23(2):130-140.

Zheng WH, Bastianetto S, Mennicken F, Ma W, Kar S. Amyloid beta peptide induces tau phosphorylation and loss of cholinergic neurons in rat primary septal cultures. *Neuroscience*. 2002;115(1):201-211.

