



ALTERAÇÕES COGNITIVAS NA DEPRESSÃO TARDIA: Uma revisão sistemática da literatura

Bruna Cristine Sass¹
Amer Cavalheiro Hamdan²

RESUMO

Objetivos: Verificar o que a literatura aponta sobre a associação e efeito da depressão sobre a cognição de idosos. Atentando-se às três hipóteses propostas: a depressão como sinal prodromico da disfunção cognitiva; depressão enquanto consequência; e a depressão como causa comum. **Método:** Foi realizada uma revisão sistemática de literatura na base de dados PUBMED, no período de janeiro de 2007 a julho de 2012. Foram analisadas a taxa de publicações dos artigos e a metodologia adotada (modelos de estudo, critérios de exclusão da amostra e instrumentos). **Resultados:** Em relação aos instrumentos, predominaram os testes neuropsicológicos; em relação aos critérios de exclusão, observaram-se inúmeras faltas de uniformidade entre os estudos. Mas não houve prevalência regular de publicações, nem diferença significativa nos modelos de estudo. **Conclusão:** Diante da diversidade metodológica e dificuldade na compreensão sobre o curso do envelhecimento, não foi possível concluir sobre as hipóteses propostas.

Palavras-chave: Depressão; Cognição; Idosos; Testes Neuropsicológicos.

ABSTRACT

Objectives: To verify what the literature shows about the association and effect of depression on cognition in elders. Paying attention to the three proposed hypotheses: depression as a prodromal sign of cognitive impairment; depression as a result; and depression as a common cause. **Method:** A systematic literature review in PubMed database was conducted from January 2007 to July 2012. We analyzed the rate of publication of the articles and the adopted methodology (study models, sample exclusion criteria and Company Instrument). **Results:** For instruments, the predominant neuropsychological tests; in relation to the exclusion criteria, there was uniformity of numerous faults studies. There was no prevalence of regular publications, and no difference in models of study. **Conclusion:** Given the methodological diversity and difficulty in understanding the aging course, it was not possible to conclude on the hypotheses.

Keywords: Depression; Cognition; Aging; Neuropsychological Tests.

¹ Formada em Psicologia pela Universidade Federal do Paraná – UFPR.

² Doutor pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Professor do Departamento de Psicologia e do Programa de Pós-graduação Mestrado em Psicologia da Universidade Federal do Paraná – UFPR.

1. INTRODUÇÃO

A depressão tardia ou geriátrica (primeiro episódio depressivo após os 60 anos de idade) é um dos transtornos psiquiátricos mais vistos nos serviços ambulatoriais especializados (ALVES *et al.*, 2012). Estima-se que em 2020, será a segunda maior causa de incapacidade na população idosa, seguida apenas por doenças cardiovasculares (CHAPMAN & PERRY, 2008). Sua etiologia é multifatorial e ainda considerada inexplicada, o que dificulta o diagnóstico inicial e tratamento de indivíduos depressivos (SNOWDON, 2002). Além disso, na população idosa a depressão possui um diferencial, ela é predominantemente caracterizada por alterações cognitivas, sendo conhecida também por pseudodemência (CHAPMAN & PERRY, 2008).

Em alguns casos, a depressão tardia relaciona-se com déficits cognitivos, declínio cognitivo e até mesmo demência (SIGHN-MANOUX *et al.*, 2010). Alterações que por sua vez associam-se consideravelmente ao declínio funcional, incapacidade e morbidades em idosos (TAM & LAM, 2012; DICKSON, POTTER, HYBELS, MCQUOID & STEFFENS, 2011). A taxa de declínio cognitivo é altamente heterogênea em idosos depressivos (ALVES *et al.*, 2012; CHODOSH, MILLER-MARTINEZ, ANESHENSEL, WIGHT & KARLAMANGLA, 2010), o que dificulta também o diagnóstico diferencial entre depressão e demência no início destas condições, tendo em vista que o próprio curso de envelhecimento normal acarreta alterações cognitivas (GAVVET, DUNN, STODDARD, HARTY & WEINTRAUB, 2011) e é frequentemente associado a comorbidades médicas (MORROW, SNITZ, RODRIQUEZ, HUBER & SAXTON, 2009; SIGHN-MANOUX, 2010), mas apesar das altas taxas comórbidas, pouco conclui-se sobre os efeitos interativos e a natureza da ligação entre depressão e cognição. Quanto aos efeitos, alguns estudos de neuroimagem mostraram que a depressão causa modificações estruturais, como alterações no hipocampo, substância branca e córtex pré-frontal (RAPP *et al.*, 2011), causando prejuízos na aquisição de memória, concentração, flexibilidade cognitiva, atenção, entre outras funções (PORTO, HERMOLIN & VENTURA, 2002). Quanto à natureza ou causalidade, há três hipóteses: a depressão como uma causa; como uma consequência; e como causa comum (SIGHN-MANOUX *et al.*, 2010). Ou seja, depressão enquanto sinal prodromico

de demência incipiente ou doença de Alzheimer (DA); depressão como fator de risco ao declínio cognitivo; e ambas concomitantes, por meio de um mesmo substrato neural.

Em amostra comunitária a prevalência de déficit cognitivo com depressão comórbida dobra-se a cada cinco anos após os 70 anos de idade, e estima-se que a presença ocorra em 25% dos indivíduos com 85 anos ou mais (DICKINSON, POTTER, HYBELS, MCQUOID & STEFFENS, 2011; SIGHN-MANOUX *et al.*, 2010). O objetivo deste artigo foi realizar uma revisão sistemática da literatura para analisar a associação e efeito da depressão tardia sobre a cognição na população idosa.

1.1 Método

Foi realizada uma revisão sistemática de literatura das publicações disponíveis na base de dados PUBMED, tendo em vista que foram encontrados poucos artigos brasileiros. Para a localização dos artigos, foram utilizadas as palavras-chaves: “*elderly*”, “*depression*”, “*cognition*”. Os critérios de seleção dos artigos foram: a) artigos completos (gratuitos); b) artigos publicados no período de janeiro de 2007 a julho de 2012; c) artigos relatando estudos com seres humanos; d) artigos publicados em inglês e e) artigos com população com 65 anos de idade ou mais.

Foram encontrados 115 artigos, mas apenas 35 preencheram os critérios acima. Todos os artigos tiveram acesso no período de novembro a dezembro de 2012. As categorias de análise foram: a) taxa anual de publicações, b) metodologia utilizada (estudos transversais ou longitudinais), c) critérios de exclusão da amostra e d) instrumentos adotados (neuroimagem, genotipagem, testes psicológicos etc).

1.2 Resultados

A Tabela 1 apresenta a taxa anual dos artigos publicados no período de janeiro de 2007 a julho de 2012. A análise dos dados evidenciou a falta de regularidade quanto à quantidade de artigos publicados sobre o tema. Sendo o ano de 2009 o mais produtivo, com 13 artigos correspondendo a 37,1%; e 2012 o menos, com apenas um artigo. Mas quanto ao último dado, é preciso considerar o tempo de liberação do artigo em íntegra na base de dados.

Tabela 1
Taxa de publicação anual dos artigos

Ano	N	(%)
2012	1	2,9
2011	11	31,4
2010	3	8,6
2009	13	37,1
2008	4	11,4
2007	3	8,6

Em relação à metodologia dos estudos, não houve diferença significativa entre a prevalência de modelos de estudo (Tabela 2). Os estudos transversais predominaram (51,4%). Este tipo de metodologia permite o acompanhamento da sintomatologia depressiva e suas relações com o declínio cognitivo, auxiliando na explicação da causalidade e gravidade da depressão sobre a cognição.

Quanto aos critérios de exclusão nas amostras adotados, como mostra na Tabela 2, dos 35 artigos, 14 não foram citados ou não tiveram acesso livre no trabalho; 5 apenas retiravam pacientes com demência; e a maioria, 16 artigos (45,7%), usava critérios semelhantes com as seguintes características: doenças psiquiátricas graves (esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtorno de humor bipolar, entre outros); demência; doença de Alzheimer; traumas cerebrais; doenças neurológicas (epilepsia, esclerose múltipla, doença de Parkinson, entre outras); abuso e/ou dependência de drogas e álcool; acidente vascular cerebral; ataque isquêmico; uso de neurolépticos e psicoativos.

Já para a coleta de dados visando às alterações cognitivas, os instrumentos variaram entre testes neuropsicológicos, neuroimagem e genotipagem (Tabela 2), com predomínio de testes neuropsicológicos (principalmente memória e funções executivas). Porém, mais da metade (24 artigos) usaram apenas um dos instrumentos, já outros estudos apenas usavam instrumentos gerais, como entrevistas de triagem, escalas de demência ou só o uso do Mini Exame do Estado Mental (MEEM).

Tabela 2
Metodologia da pesquisa

Método	N	(%)
Modelo de estudo:		
Transversais	18	51,4
Longitudinais	17	48,6
Critérios de exclusão:		
Não disponível	14	40
Demência	5	14,3
Inúmeras condições	16	45,7
Instrumentos:		
Neuroimagem	13	37,1
Genotipagem	10	28,6
Testes Neuropsicológicos	18	51,4

1.3 Discussão

O presente estudo teve como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre a associação e efeito da depressão tardia na cognição de idosos, atendendo-se às três hipóteses propostas. Observou-se que diferentes metodologias são utilizadas nestes estudos. A discussão destes estudos será subdividida conforme o tipo de instrumento utilizado na coleta de dados: a) estudos de neuroimagem; b) estudos neuropsicológicos e c) estudos genéticos.

2. ESTUDOS DE NEUROIMAGEM

Por meio dos estudos desta categoria, observou-se que os prejuízos na memória de idosos coexistem com os sintomas depressivos, principalmente devido às alterações do lobo frontal. O estudo de Goveas *et al.* (2011b) investigou os déficits de memória por meio da conectividade entre o hipocampo e o lobo frontal em 36 participantes (16 com Comprometimento Cognitivo Leve — CCL e 20 normais). Outro estudo evidenciou que o risco de

comprometimento cognitivo pode ser mediado pelas estruturas do lobo frontal, no qual várias sub-regiões (córtex orbitofrontal, córtex cingulado anterior, superior, médio e inferior, giros frontais) têm seus volumes reduzidos (GOVEAS *et al.*, 2011a). Estes resultados corroboram a hipótese de disfunção executiva em idosos com síndrome depressiva.

Estas evidências sugerem que a redução do hipocampo está associada à depressão tardia, podendo ser considerada um fator de risco para o declínio cognitivo. Duas hipóteses são levantadas para explicar este fato: a) o declínio cognitivo é ocasionado por neurodegeneração; e b) o declínio cognitivo ocorre por uma desregulação no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, levando a atrofia do hipocampo e neurotoxicidade glucocorticóide (STEFFENS, MCQUOID, PAYNE & POTTER, 2011). Segundo Ballmaier *et al.* (2008), os maiores déficits no volume hipocampal ocorrem em indivíduos com depressão tardia (principalmente nas regiões do hemisfério esquerdo), comparado a depressivos de início precoce.

Outros pesquisadores, diante de evidências da presença de doença cerebrovascular hipertensiva em pacientes com depressão tardia, sugeriram um novo subtipo de depressão tardia: a depressão vascular. No estudo de Sneed, Rindskopf, Steffens, Krishnan e Roose (2008), com amostra de 367 idosos, observou-se que a presença da sintomatologia da depressão está mediada essencialmente por lesões em substância branca. Observou-se também que tais indivíduos podem ter resultados neuropsicológicos prejudicados para além da função executiva, apesar desta ser a principal, devido a danos estruturais nas vias fronto-estriatais advindas da doença cerebrovascular isquêmica.

Outros trabalhos investigaram a relação da depressão com hiperintensidades de lesões em substância branca cerebral (HSBC). Um estudo com 4.700 participantes hipertensos observou que HSBC associou-se com deficiências simultâneas em funcionalidade, cognição e humor, ocasionando alterações em função executiva e velocidade de processamento (HAJJAR *et al.*, 2011). Porém, o estudo de Haley *et al.* (2008) não encontrou associação entre depressão geriátrica e HSBC. Neste estudo, realizado com uma amostra de 47 pacientes sem prejuízos cardiovasculares, encontrou-se

uma associação significativa com declínio cognitivo, principalmente em memória, atenção sustentada e fluência verbal.

Em síntese, os estudos de neuroimagem encontraram evidências de alterações nas estruturas do lobo frontal, hipocampo e substância branca, associadas ao declínio cognitivo e à depressão tardia.

3. ESTUDOS NEUROPSICOLÓGICOS

No estudo de Bhalla *et al.* (2009), com amostra de 109 idosos depressivos após tratamento e 65 controles, observou-se que pacientes depressivos foram mais propensos a ter alterações cognitivas, mesmo após tratamento eficaz da depressão. Em relação aos idosos com comprometimento cognitivo severo, 82% foram diagnosticados com Doença de Alzheimer (DA). A idade foi o principal fator preditivo para o declínio cognitivo. Porém, outro estudo, em amostra provinda de pesquisa cardiovascular, não encontrou associação entre depressão e disfunções cognitivas (BECKER *et al.*, 2009). Contudo, em outro estudo (GEDA *et al.*, 2008), que tinha como objetivo determinar a taxa de sintomas neuropsiquiátricos envolvidos na CCL, os autores evidenciaram que a depressão foi o principal fator associado ao CCL (20% da amostra composta por 1.969 sujeitos sem demência). Neste estudo, ao contrário da pesquisa realizada por Balla *et al.* (2009), observou-se um predomínio de CCL não-amnésico (GEDA *et al.*, 2008). Outro estudo encontrou evidência de que a depressão é um fator de risco para o CCL (amnésico) e demência (UNVERZAGT *et al.*, 2011). Rapp *et al.* (2011) afirmaram que a depressão geriátrica, quando associada à demência, acelera o declínio cognitivo.

Quanto aos estudos mais gerais sobre sintomatologia depressiva, Chodosh, Miller-Martinez, Aneshensel, Wight e Karlamangla (2010), num estudo amostral de 6.476 idosos, observaram que a depressão, atividades de vida diárias (AVDs) e acidente vascular cerebral (AVC), influenciam o desempenho cognitivo de idosos, mas não levam a posterior declínio cognitivo. Este estudo sugere que a prevenção nestes domínios pode melhorar a cognição. Os autores Li e Conwell (2009) sugeriram que o aumento da sintomatologia depressiva e déficits cognitivos (de modo independente) podem prever o comprometimento em AVD e AIVD (Atividades Instrumentais da Vida

Diária). Ou seja, observou-se explicitamente a associação da depressão e déficits cognitivos sobre o declínio funcional (HILTON, FARIAS & WEGELIN, 2008). Porém, outro estudo constatou que a associação entre a sintomatologia depressiva e o nível de declínio funcional não estão linearmente correlacionados (HYBELS, PIEPER & BLAZER, 2009).

O estudo de Gavvet, Dunn, Stoddard, Harty e Weintraub (2011), utilizando entrevistas e questionários, corroborou os resultados sobre o declínio funcional e sintomatologia depressiva, bem como considerou as queixas de memória preditoras do estado demencial. Esta constatação também foi observada no estudo de Sign-Manoux *et al.* (2010). No estudo de Hajjar *et al.* (2009), na qual os idosos com disfunção executiva eram mais propensos a ter sintomas depressivos e dificuldades funcionais (incapacidade), observou-se que a amostra era mais suscetível aos prejuízos em cognição, mobilidade e humor, tendo em vista suas explicações sobre os fatores de envelhecimento (pressão alta e riscos vasculares) que reduzem o fluxo sanguíneo cerebral e afetam as regiões frontais e subcorticais cerebrais.

Por outro lado, Yen, Rebok, Gallo, Jones e Tennstedt (2011), constataram que não só a memória, mas o raciocínio executivo e aprendizagem foram significativamente associados com a resolução de problemas diários. Neste estudo, a função executiva foi a medida mais fortemente associada ao controle inibitório, problemas diários e planejamento destes indivíduos. Corroborando esses achados, Clark *et al.* (2011), num estudo sobre a tomada de decisão com 98 idosos (25 deprimidos com tentativas de suicídio, 14 deprimidos com ideação suicida, 37 deprimidos não-suicidas e 22 controles), observaram que os idosos depressivos possuem maiores taxas de declínio cognitivo em tomada de decisão. Dombroski *et al.* (2008), também levando em conta a ideação e/ou tentativas de suicídio, observaram que o declínio cognitivo surge principalmente por déficits no desenvolvimento de soluções alternativas. Assim, estes estudos corroboram a hipótese de que a depressão tardia e o comprometimento cognitivo (função executiva) são fatores de risco para comportamentos suicidas. Dyer, Goodwin, Pickens-Pace, Burnett e Kelly (2007), por meio de análise de prontuários, observaram que a disfunção executiva em idosos também está envolvida em

casos de autonegligência (ausência de cuidados pessoais), além das dificuldades em atividades de vida diária.

Por fim, o mais recente estudo sobre o tema, de Tam e Lam (2012), sugere que a depressão geriátrica e o declínio cognitivo são concomitantes, e que as duas condições causam impacto considerável sobre as funções executivas. Em outras palavras, as altas taxas de incapacidade em idosos podem estar associadas ao prejuízo frontal e pré-frontal em idosos com depressão tardia, afetando a tomada de decisões, a memória de trabalho, a memória episódica e a velocidade de processamento. Em síntese, observa-se que a maioria dos estudos analisados, que utilizaram testes neuropsicológicos ou entrevistas de triagem, corroborou a hipótese sobre as alterações em funções executivas e secundariamente à memória na depressão tardia.

4. ESTUDOS GENÉTICOS

Quanto às alterações genótípicas associadas à depressão tardia e alterações cognitivas, os estudos concentram-se no genótipo ApoE4 (apolipoproteína E na presença do alelo $\epsilon 4$); peptídeo beta amiloide 1-42 (A β 42); peptídeo beta amiloide 1-40 (A β 40); genótipo BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro); e polimorfismo C677T da enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR). Grande parte destes estudos intercruzam informações de mapeamento ventricular automatizado (indica parcialmente locais cerebrais atrofiados) com genotipagem.

Chou *et al.* (2009), com amostra de 240 idosos (80 DA; 80 CCL; e 80 controles), evidenciaram que os mapas ventriculares, o genótipo ApoE4 (considerado maior fator de risco para DA) e idade avançada são fatores de risco para declínio cognitivo. Estes autores evidenciaram também que a ordem topográfica de expansão ventricular está associada à gravidade de depressão e ao nível mais baixo de A β 1-42 (biomarcador de DA). Em outro trabalho, Chou *et al.* (2010), utilizando também a técnica do mapeamento ventricular, encontraram evidências de que a expansão radial dos ventrículos está correlacionada com o funcionamento cognitivo e as taxas de depressão.

Morra *et al.* (2009), utilizando um outro procedimento (mapeamento do hipocampo por meio de análise de ressonâncias magnéticas) numa amostra de 400 idosos, observaram que a atrofia hipocampal está associada com a

depressão. Porém, a ApoE4 não mostrou associação com a morfologia cerebral, sugerindo que ela não é um modulador da estrutura hipocampal, a despeito de ela ser um importante biomarcador para DA. Bogner, Richie, Vries e Morales (2009), em um estudo com 305 idosos (com ideações suicidas), também não encontraram associação entre sintomas depressivos e o genótipo APOE- ϵ 4. Porém, Corsentino, Sawyer e Sachs-Ericsson (2009), em estudo no mesmo ano com 1.992 idosos acompanhados por seis anos, verificaram que o alelo ϵ 4 da APOE e histórico de depressão foram fatores potenciais independentes para o declínio cognitivo, sendo que, em portadores, o impacto da sintomatologia depressiva foi maior sobre o declínio cognitivo.

Quanto aos estudos sobre os níveis de A β 42 no líquido cefalorraquidiano, observou-se que a elevada proporção plasmática de A β 40/A β 42, propiciada pela baixa taxa de A β 42, foi considerada em idosos depressivos como um marcador fisiológico da fase pré-clínica de DA. Alguns autores definiram este subtipo de depressão como depressão amilóide, a qual sugerem estar relacionada com memória, habilidade visuo-construtiva e função executiva (SUN *et al.*, 2008). Sun *et al.* (2009), num estudo que visava encontrar biomarcadores específicos da depressão pródroma da demência, examinaram 1.060 indivíduos depressivos portadores de APOE- ϵ 4. Neste estudo, observou-se que a depressão amilóide A β 42 pode ser considerada um biomarcador prognóstico precoce de DA. A alta proporção A β 40/A β 42 pode representar um estado pré-clínico ou fator de risco de AD, porém, não há necessidade da presença de APOE- ϵ 4.

Por fim, quanto aos estudos sobre os poliformismos, Benjamim *et al.* (2010) investigaram a relação entre o polimorfismo funcional Val66Met para o genótipo BDNF, tendo em vista que o alelo Met, do genótipo do BDNF, é consideravelmente associado à depressão tardia com efeitos sobre o hipocampo. No estudo, porém, o polimorfismo não esteve significativamente relacionado com a depressão, volume do hipocampo ou mesmo capacidade cognitiva, sugerindo outros fatores que se ligam ao polimorfismo Val66Met e à depressão geriátrica. Assim como, no estudo com C677T do MTHFR, observando-se a relação deste à HSBC, também não foi possível associar este polimorfismo com a depressão, nem com a cognição. Estes estudos sugerem

que o efeito do genótipo sobre o HSBC deve ser relacionado às alterações provindas do envelhecimento e não pela depressão (HONG *et al.*, 2009).

5. CONCLUSÃO

O objetivo deste estudo foi verificar a associação e efeito da depressão tardia na cognição em idosos. A análise dos resultados da revisão sistemática mostrou que há indícios que sugerem uma relação forte entre a depressão tardia e déficits cognitivos em idosos, mas não corroborou as hipóteses propostas. Acredita-se que isto seja resultado da diversidade metodológica, o que dificulta a formação de um corpo de evidências mais sólido, tendo em vista que os instrumentos variaram desde entrevistas de triagem à genotipagem. Outro aspecto que dificulta os estudos nesta área é a compreensão dos limites entre o curso de envelhecimento normal e os diagnósticos cognitivos. Recomenda-se que os estudos futuros sobre as relações entre a depressão e os seus efeitos cognitivos em idosos atentem para os cuidados com a metodologia da pesquisa, em especial sobre os instrumentos utilizados e os critérios de seleção e recrutamento de voluntários, principalmente no Brasil, país que ainda carece de pesquisas sobre o tema.

REFERÊNCIAS

ALVES, C. E. O.; ALVES, G. S.; SUDO, F. K.; LANNA, M. E.; VALENTE, L. E.; MOREIRA, D. M.; LAKS, J., & ENGELHARDT, E. Long-term prognosis of geriatric major depression in relation to cognition and white matter integrity: follow up of two cases. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v.61, n.2, p. 107-113, 2012.

BALLMAIER, M.; NARR, K. L.; TOGA, A. W.; ELDERKIN-THOMPSON, V.; THOMPSON, P. M.; HAMILTON, L.; HAROON, E.; HEINZ, A., & KUMAR, A. Hippocampal morphology and distinguishing late-onset from early-onset elderly depression. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v.165, n. 2, p. 229-237, 2008.

BECKER, J. T.; CHANG, Y.; LOPEZ, O. L.; DEW, M. A.; SWEET, R. A.; BARNES, D.; YAFFE, K.; YONG, J.; KULLER, L., & REYNOLDS, C. F. Depressed mood is not a risk factor for incident dementia in a community-based cohort. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v.17, n.8, p. 653-663, 2009.

BENJAMIM, S.; MACQUIOD, D. R.; POTTER, G. G.; PAYNE, M. E.; MACFALL, J. R.; STEFFENS, D. C., & TAYLOR, W. D. The *BDNF* Val66Met

Polymorphism, hippocampal volume and cognitive function in geriatric depression. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v.18, n. 4, p. 323-331, 2010.

BHALLA, R. K.; BUTTERS, M. A.; BECKER, J. T.; HOUCK, P. R.; SNITZ, B. E.; LOPEZ, O. L.; AIZENSTEIN, H. J.; RAINA, K. D.; DEKOSKY, S. T., & REYNOLDS, C. F. Patterns of mild cognitive impairment after treatment of depression in the elderly. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v.17, n.4, p. 308-316, 2009.

BOGNER, H. R.; RICHIE, M. B.; VRIES, H. F., & MORALES, K. H. Depression, cognition, and apolipoprotein E genotype: a latent class approach to identifying A subtype. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v.17, n.4, p. 344-352, 2009.

CHAPMAN, D. P., & PERRY, G. S. Depression as a major component of public health for older adults. **Preventing Chronic Disease**, v.5, n.1, p. 1-9, 2008.

CHODOSH, J.; MILLER-MARTINEZ.; ANESHENSEL, C. S., WIGHT, R. G., & KARLAMANGLA, A. S. Depressive symptoms, chronic diseases, and physical disabilities as predictors of cognitive functioning trajectories in older Americans. **Journal of the American Geriatrics Society**, v.58, n.12, p. 2350-2357, 2010.

CHOU, Y.; LEPORÉ, N.; SAHARAN, P.; MADSEN, S. K.; HUA, X.; JACK, C. R.; SHAW, L. M.; TROJANOWSKI, J. Q.; WEINER, M. W.; TOGA, A. W., & THOMPSON, P. M. Ventricular maps in 804 ADNI subjects: correlations with CSF biomarkers & clinical decline. **Neurobiology of Aging**, v.31, n.8, p. 1386-1400, 2010.

CHOU, Y.; LEPORÉ, N.; AVEDISSIAN, C.; MADSEN, S. K.; PARIKSHAK, N.; HUA, X.; SHAW, L. M.; TROJANOWSKI, J. Q.; WEINER, M. W.; TOGA, A. W., & THOMPSON, P. M. Mapping correlations between ventricular expansion and CSF amyloid and tau biomarkers in 240 subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and elderly controls. **Neuroimage**, v.46, n.2, p.394-410, 2009.

CLARK, L.; DOMBROVSKI, A. Y.; SIEGLE, G. J.; BUTTERS, M. A.; SHOLLENBERGER, C. L.; SAHAKIAN, B. J., & SZANTO, K. Impairment in risk-sensitive decision-making in older suicide attempters with depression. **Psychology and Aging**, v.26, n.2, p. 321-330, 2011.

CORSENTINO, E. A.; SAWYER, K., & SACHS-ERICSSON, N. Depressive symptoms moderate the influence of the APOE epsilon 4 allele on cognitive decline in a sample of community dwelling older adults. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v.17, n.2, p.155-165, 2009.

DICKINSON, W. J.; POTTER, G. G.; HYBELS, C. F.; MCQUOID, D. R., & STEFFENS, D. C. Change in stress and social support as predictors of cognitive decline in older adults with and without depression. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v.26, n.12, p. 1267-1274, 2011.

DOMBROVSKI, A. Y.; BUTTERS, M. A.; REYNOLDS, C. F.; HOUCK, P. R.; MAZUMDAR, S., & SZANTO, K. Cognitive performance in suicidal depressed elderly: preliminary report. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v.16, n.2, p. 109-115, 2008.

DYER, C. B.; GOODWIN, J. S.; PICKENS-PACE, S.; BURNETT, J., & KELLY, P. A. Self-neglect among the elderly: a model based on more than 500 patients seen by a geriatric medicine team. **American Journal of Public Health**, v. 97, n. 9, p. 1671-1676, 2007.

GAVVET, R. A.; DUNN, J. E.; STODDARD, A.; HARTY, B., & WEINTRAUB, S. The cognitive change in women study (CCW): informant ratings of cognitive change but not self ratings are associated with neuropsychological performance over three years. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 25, n.4, p. 305-311, 2011.

GEDA, Y. E.; ROBERTS, R. O.; KNOPMAN, D. S.; PETERSEN, R. C.; CHRISTIANSON, T. J. H.; PANKRATZ, V. S.; SMITH, G. E.; BOEVE, B. F.; IVNIK, R. J., & ROCCA, W. A. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: a population-based study. **Archives of General Psychiatry**, v.65, n. 10, p. 1193-1198, 2008.

GOVEAS, J. S.; ESPELAND, M. A.; HOGAN, P.; DOTSON, V.; TARIMA, S.; COKER, L. H.; OCKENE, J.; BRUNNER, R.; WOODS, N. F.; WASSERTHEIL-SMOLLER, S.; KOTCHEN, J. M., & RESNICK, S. Depressive symptoms, brain volumes and subclinical cerebrovascular disease in postmenopausal women: the women's health initiative MRI study. **Journal of Affective Disorders**, v. 132, n.1-2, p. 275-284, 2011.

GOVEAS, J.; XIE, C.; WU, Z.; WARD, B. D.; LI, W.; FRANCAZAK, M. B.; JONES, J. L.; ANTUONO, P. G.; YANG, Z., & LI, S. Neural correlates of the interactive relationship between memory deficits and depressive symptoms in nondemented elderly: resting fMRI study. **Behavioral Brain Research**, v. 219, n.2, p. 205-212, 2011.

HALEY, A. P.; HOTH, K. F.; GUNSTAD, J.; PAUL, R. H.; JEFFERSON, A. L.; TATE, D. F.; ONO, M.; JERSKEY, B. A.; POPPAS, A.; SWEET, L. H., & COHEN, R. A. Subjective cognitive complaints relate to white matter hyperintensities and future cognitive decline in patients with cardiovascular disease. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v.17, n.11, p. 976-993, 2009.

HAJJAR, I.; YANG, F.; SOROND, F.; JONES, R. N.; MILBERG, W.; CUPPLES, A., & LIPSITZ, L. A. A novel aging phenotype of slow gait, impaired executive function, and depressive symptoms: relationship to blood pressure and other cardiovascular risks. **The Journals of Gerontology**, v. 64, n. 9, p. 994-1001, 2009.

HAJJAR, I.; QUACH, L.; YANG, F.; CHAVES, P. H. M.; NEWMAN, A. B.; MUKAMAL, K.; LONGSTRETH JR, W.; INZITARI, M., & LIPSITZ, L. A.

Hypertension, white matter hyperintensities and concurrent impairment in mobility, cognition and mood: the cardiovascular health study. **Circulation**, v. 123, n. 8, p. 858-865, 2011.

HILTON, L.; FARIAS, S. T., & WEGELIN, J. Neuropsychiatric symptoms are associated with disability in cognitively impaired Latino elderly with and without dementia: results from the Sacramento Area Latino study on aging. **Journal of Public Health**, v. 23, n. 1, p. 102-108, 2008.

HONG, E. D.; TAYLOR, W. D.; MCQUOID, D. R.; POTTER, G. G.; PAYNE, M. E.; ASHLEY-KOCH, A., & STEFFENS, D. C. Influence of the MTHFR C677& polymorphism on MRI hyperintensity volume and cognition in geriatric depression. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v.17, n.10, p. 847-855, 2009.

HYBELS, C. F.; PIEPER, C. F., & BLAZER, D. G. The complex relationship between depressive symptoms and functional limitations in community dwelling older adults: the impact of subthreshold depression. **Psychological Medicine**, v. 39, n. 10, p. 1677-1688, 2009.

LI, L. W., & CONWELL, Y. Effects of changes in depressive symptoms and cognitive functioning on physical disability in home care elders. **The Journals of Gerontology**, v.64, n.2, p. 230-236, 2009.

MORRA, J. H.; TU, Z.; APOSTOLOVA, L. G.; GREEN, A. E.; AVEDISSIAN, C. MADSEN, S. K.; PARIKSHAK, N.; HUA, X.; TOGA, A. W.; JACK JR, C. R.; SCHUFF, N.; WEINER, M. W., & TOMPSON, P. M. Automated 3D mapping of hippocampal atrophy and its clinical correlates in 400 subjects with Alzheimer's Disease, mild cognitive impairment, and elderly controls. **Human Brain Mapping**, v.30, n.9, p. 2766-2788, 2009.

MORROW, L. A.; SNITZ, B. E.; RODRIQUEZ, E. C.; HUBER, K. A., & SAXTON, J. A. High medical co-morbidity and family history of dementia is associated with lower cognitive function in older patients. **Family Practice**, v. 26, n. 5, p. 339-343, 2009.

PORTO, P.; HERMOLIN, M., & VENTURA, P. Alterações neuropsicológicas associadas à depressão. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva**, v. 4, n.1, p. 63-70, 2002.

RAPP, M. A.; SCHNAIDER-BEERI, M.; WYSOCKI, M.; GUERRERO-BERROA, E.; GROSSMAN, H. T.; HEINZ, A., & HAROUTUNIAN, V. Cognitive decline in patients with dementia as a function of depression. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v.19, n.4, p. 357-363, 2011.

SAXTON, J.; SNITZ, B. E.; LOPEZ, O. L.; IVES, D. G.; DUNN, L. O.; FITZPATRICK, A.; CARLSON, M., & DEKOSKY, S. T. Functional and cognitive criteria produce different rates of MCI and conversion to dementia. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 80, n. 7, p. 737-743, 2009.

SINGH-MANOUX, A.; AKBARALY, T. N.; MARMOT, M.; MELCHIOR, M.; ANKRI, J.; SABIA, S., & FERRIE, J. E. Persistent depressive symptoms and cognitive function in late midlife: the Whitehall II study. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 71, n. 10, p. 1379-1385, 2010.

SNEED, J. R.; RINDSKOPF, D.; STEFFENS, D. C.; KRISHNAN, K. R. R., & ROOSE, S. P. The vascular depression subtype: evidence of internal validity. **Biological Psychiatry**, v.64, n. 6, p. 491-497, 2008.

SNOWDON, J. How high is the prevalence of depression in old age? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 24, n.1, p. 42-47, 2002.

STEFFENS, D. C.; MCQUOID, D. R.; PAYNE, M. E., & POTTER, G. G. Change in hippocampal and cognitive decline among older depressed and non-depressed subjects in the neurocognitive outcomes of depression in the elderly study. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 19, n. 1, p. 4-12, 2011.

STEIBEL, N. M., & ALMEIDA, R. M. M. Estudo de caso – avaliação neuropsicológica: depressão x demência. **Aletheia**, v. 31, p. 111-120, 2010.

SUN, X.; CHIU, C. C.; LIEBSON, E.; CRIVELLO, N. A.; WANG, L.; CAUNCH, J.; FOLSTEIN, M.; ROSENBERG, I.; MWAMBURI, D. M., PETER, I., & QIU, Q. Depression and plasma amyloid β peptides in the elderly with and without the apolipoprotein E4 allele. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 23, n. 3, p. 238-244, 2009.

SUN, X.; STEFFENS, D. C.; AU, R.; FOLSTEIN, M.; SUMMERGRAD, P.; YEE, J.; ROSENBERG, I.; MWAMBURI, D. M., & QIU, W. Q. Amyloid-Associated depression. **Archives of General Psychiatry**, v. 65, n. 5, p. 542-550, 2008.

TAM, C. W. C., & LAM, L. C. W. Cognitive function, functional performance and severity of depression in chinese older persons with late-onset depression. **East Asian Archives of Psychiatry**, v. 22, n. 1, p. 12-17, 2012.

UNVERZAGT, F. W.; OGUNNIYI, A.; TALER, V.; GAO, S.; LANE, K. A.; BAIYEWU, O.; GUREJE, O.; SMITH-GAMBLE, V.; HAKE, A.; HENDRIE, H, C., & HALL, K. S. Incidence and risk factors for cognitive impairment no dementia and mild cognitive impairment in African Americans. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 25, n.1, p. 4-10, 2011.

YEN, Y.; REBOK, G. W.; GALLO, J. J.; JONES, R. N., & TENNSTEDT, S. L. Depressive symptoms impair everyday problem-solving ability through cognitive abilities in late life. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 19, n.2, p. 142-150, 2011.