

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Programa de Pós-Graduação em Neurociências

Giovana Carvalho Mol

**AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES CIRCULANTES DA DEPRESSÃO NO
IDOSO E DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Belo Horizonte

2019

Giovana Carvalho Mol

**AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES CIRCULANTES DA DEPRESSÃO NO
NO IDOSO E DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito
parcial à obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Orientadora: Prof. Dra. Izabela Guimarães Barbosa.

Belo Horizonte

2019

043 Mol, Giovana Carvalho.
Avaliação de biomarcadores circulantes da depressão geriátrica e da doença de Alzheimer: uma revisão sistemática [manuscrito] / Giovana Carvalho Mol. - 2019.
167 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Prof. Dra. Izabela Guimarães Barbosa.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Transtorno Depressivo. 3. Doença de Alzheimer. 4. Biomarcadores. 5. Citocinas. I. Barbosa, Izabela Guimarães. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

UFMG

ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA GIOVANA CARVALHO MOL

Realizou-se, no dia 28 de fevereiro de 2019, às 08:00 horas, Faculdade de Medicina, sala 062, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 165ª defesa de dissertação, intitulada *AValiação de Biomarcadores Circulantes da Depressão Geriátrica e da Doença de Alzheimer: Uma Revisão Sistemática*, apresentada por GIOVANA CARVALHO MOL, número de registro 2017693108, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Izabela Barbosa - Orientador (UFMG), Prof(a). maria aparecida camargos bicalho (UFMG), Prof(a). Fábio Lopes Rocha (IPSEMG), Prof(a). Paulo Caramelli (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 28 de fevereiro de 2019.

Carlos Magno Machado Dias - Secretário(a)

Prof(a). Izabela Barbosa (Doutora)

Prof(a). Maria Aparecida Camargos Bicalho (Doutora)

Prof(a). Fábio Lopes Rocha (Doutor)

Prof(a). Paulo Caramelli (Doutor)

Autoridades

Reitora:

Prof^a. Sandra Goulart Almeida

Vice-Reitor:

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação:

Prof. Fábio Alves

Pró-Reitor de Pesquisa:

Prof. Mário Campos

Diretor do Instituto de Ciências Biológicas:

Prof. Carlos Augusto Rosa

Vice-Diretora do Instituto de Ciências Biológicas:

Prof^a. Élide Mara Rabelo

Coordenador do Centro de Pós-Graduação:

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:

Prof^a. Eli Lola Gurgel Andrade

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Neurociências

Coordenador:

Prof. Hani Camille Yehia

Subcoordenadora:

Prof^a. Grace Shenatto P. Moraes

Membros:

Prof. Márcio Flávio Dutra Moraes

Prof. Helton José dos Reis

Suplente: Prof. Antônio Jager

Prof^a. Paula Luciana Scalzo

Às minhas filhas Luísa e Letícia, que iniciaram suas vidas durante o processo de realização desse trabalho, preenchendo os momentos com amor em sua forma mais pura e ensinando-me resiliência. Obrigada por terem me escolhido como sua mãe.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Profa. Izabela Guimarães Barbosa pela orientação cuidadosa, pela disponibilidade e atenção pormenorizadas, pelo conhecimento enriquecedor e valioso, pelo apoio afetuoso e suporte de diversas maneiras, pela integridade, competência e coerência;

Aos professores e colegas do Laboratório Interdisciplinar de Investigações Médicas (LIIM), pela receptividade e pelo suporte, especialmente ao André Belizário;

À Natália Dias, pela solidariedade, afeto e conhecimento.

Aos professores e colegas da Neurociências pela colaboração;

Ao Matheus pela força, dedicação, diversão, cuidado, harmonia, respeito, amor e acalento;

Aos meus pais pela presença afetuosa, sabedoria e exemplo de solidariedade, honestidade, desprendimento e busca pelo conhecimento e crescimento;

Aos mestres da IPSEMG e do HC, que ensinam a psiquiatria com amor, entrega e seriedade;

Aos pacientes que me ensinam a cada dia sobre a vida em suas diversas formas e por dividirem comigo seus momentos de fragilidade;

À Larissa, por ser meu braço direito;

A todos aqueles envolvidos na pesquisa pela disposição em colaborar de alguma forma;

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil) pelo apoio de financiamento desse trabalho.

OS VELHOS

Todos nasceram velhos — desconfio.
Em casas mais velhas que a velhice,
em ruas que existiram sempre — sempre
assim como estão hoje
e não deixarão nunca de estar:
soturnas e paradas e indeléveis
mesmo no desmoronar do Juízo Final.
Os mais velhos têm 100, 200 anos
e lá se perde a conta.
Os mais novos dos novos,
não menos de 50 — enorm'idade.
Nenhum olha para mim.
A velhice o proíbe. Quem autorizou
existirem meninos neste largo municipal?
Quem infringiu a lei da eternidade
que não permite recomeçar a vida?
Ignoram-me. Não sou. Tenho vontade
de ser também um velho desde sempre.
Assim conversarão
comigo sobre coisas
seladas em cofre de subentendidos
a conversa infundável de monossílabos, resmungos,
tosse conclusiva.
Nem me vêem passar. Não me dão confiança.
Confiança! Confiança!
Dádiva impensável
nos semblantes fechados,
nos felpudos redingotes,
nos chapéus autoritários,
nas barbas de milénios.

Sigo, seco e só, atravessando
a floresta de velhos.

(Carlos Drummond de Andrade)

RESUMO

A depressão acomete 10,3% dos idosos no mundo. A Doença de Alzheimer (DA) ocorre em 6 - 7% dos idosos. Ambos os transtornos são frequentes na população geriátrica, o diagnóstico é primordialmente clínico e impactam na qualidade de vida. Prejuízos cognitivos e funcionais estão associados à depressão no idoso e podem permanecer mesmo após a remissão dos sintomas de humor. Pacientes com DA podem apresentar sintomas depressivos, principalmente nas fases iniciais. Portanto, é desafiadora a distinção entre depressão e DA em geriatria. O estudo de biomarcadores pode auxiliar nessa diferenciação. Objetivos: Realizar uma revisão sistemática da literatura em relação aos biomarcadores circulantes associados à depressão no idoso e à DA. Métodos: A partir das bases de dados MEDLINE e LILACS, foram procurados artigos originais, em humanos, em idosos, nas línguas portuguesa e inglesa, sem limite para data de entrada. Resultados: Foram avaliados 21.864 artigos e incluídos para a extração de dados final 213 estudos. A depressão no idoso comparada com controles saudáveis: (i) não mostrou associação com o alelo da apolipoproteína E epsilon 4 (APOE e4) e com A β 42 em líquido; (ii) evidenciou redução dos níveis circulantes periféricos de A β 42 e A β 42/A β 40 e aumento de neurofilamento de cadeia leve (NFL) em líquido e de marcadores inflamatórios, especialmente IL6, IL1 β e TNF α ; (iii) não mostrou alterações dos níveis líquidos de proteínas tau e neurogranina em idosos deprimidos. Pacientes com DA comparados com controles saudáveis: (i) apresentaram aumento dos polimorfismos do gene da APOE e do alelo APOE e4; (ii) evidenciaram diminuição de A β 42 e aumento de proteínas tau, t-tau e p-tau/A β 42, VILIP-1, YKL-40, NFL e neurogranina líquidos; (iii) os dados sobre marcadores inflamatórios e neurotróficos foram inconclusivos. Pacientes com DA comparados com depressão no idoso apresentaram diminuição de A β 42 e aumento de t-tau, p-tau e neurogranina em líquido e homocisteína circulante periférica. Não foram encontrados estudos de marcadores inflamatórios ou genéticos comparando pacientes com DA e idosos deprimidos. Conclusões: São necessários mais estudos que relacionem as características clínicas da depressão no idoso com os biomarcadores e que avaliem longitudinalmente, na depressão no idoso e na DA, os marcadores A β , tau, homocisteína, NFL e neurogranina. **Palavras-chaves:** “transtorno depressivo”, “doença de alzheimer”, “biomarcador”, “citocinas”.

ABSTRACT

Depression affects 10.3% of the world's elderly. Alzheimer's disease (AD) occurs in 6 - 7% of the old-aged. Both disorders are frequent in geriatric population; the diagnosis is primarily clinical and substantially affect the quality of life. Cognitive and functional impairments are associated with late-life depression (LLD) and may remain even after remission of mood symptoms. Patients with AD might present depressive symptoms, mainly in the early stages. Therefore, the distinction between depression and AD in geriatrics is challenging. The biomarkers study may help in this differentiation. Objectives: To accomplish a systematic review of the literature regarding circulating biomarkers associated with LLD and associated with AD. Methods: We searched original articles at MEDLINE and LILACS databases, in humans, elderly, in Portuguese and English languages, with no limit to date of entry. Results: We evaluated 21,864 articles and included 213 studies for data extraction. LLD compared to healthy controls: (i) showed no association with apolipoprotein E epsilon 4 allele (APOE e4) and A β 42 in cerebrospinal fluid (CSF); (ii) showed reduction of peripheral circulating levels of A β 42 and A β 42/A β 40 and increased neurofilament light chain (NFL) in CSF and inflammatory markers, especially IL6, IL1 β and TNF α ; (iii) showed no changes in tau protein and neurogranin levels in CSF. Patients with AD compared to healthy controls: (i) showed increased APOE gene polymorphisms and APOE e4 allele (ii) showed decrease of A β 42 and increase of tau, t-tau and p-tau/A β 42, VILIP-1, YKL-40, NFL and neurogranin in CSF; (iii) data on inflammatory and neurotrophic markers were inconclusive. Patients with AD compared with LLD showed decreased A β 42 and increased neurogranin, t-tau and p-tau in the CSF and homocysteine peripheral circulating levels. There was no study that evaluated inflammatory or genetic markers comparing LLD and AD. Conclusions: Studies that relate the clinical features of LLD and biomarkers, and which longitudinally assess A β , tau, homocysteine, NFL and neurogranin markers in LLD and AD, are required. **Key words:** "depressive disorder", "alzheimer disease", "biomarker", "cytokines".

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Critérios do DSM-5 para definição de episódio depressivo

Quadro 2. Critérios do Instituto Nacional do Envelhecimento e a Associação de Alzheimer (NIA-AA) para definição de demência da doença de Alzheimer

Quadro 3. Critérios do DSM-5 para definição de Doença de Alzheimer

Tabela 1. Dados de genética avaliando estudos de depressão no idoso em comparação com controles saudáveis

Tabela 2. Dados referentes à avaliação da escala Newcastle-Otawwa (HERZOG *et al*, 2013) dos estudos de genética em depressão no idoso em comparação com controles saudáveis

Tabela 3. Dados de biomarcadores circulantes avaliando estudos de depressão no idoso em comparação com controles saudáveis

Tabela 4. Dados referentes à avaliação da escala Newcastle-Otawwa (HERZOG *et al*, 2013) dos estudos de biomarcadores em depressão no idoso em comparação com controles saudáveis

Tabela 5. Dados de genética avaliando estudos de DA em comparação com controles saudáveis

Tabela 6. Dados referentes à avaliação da escala Newcastle-Otawwa (HERZOG *et al*, 2013) dos estudos de genética em DA em comparação com controles saudáveis

Tabela 7. Dados de biomarcadores circulantes avaliando estudos de DA em comparação com controles saudáveis

Tabela 8. Sumário dos biomarcadores circulantes inflamatórios em pacientes com DA em relação a controles saudáveis

Tabela 9. Sumário dos biomarcadores circulantes neurotróficos em pacientes com DA em relação a controles saudáveis

Tabela 10. Sumário de outras proteínas circulantes em pacientes com DA em relação a controles saudáveis

Tabela 11. Dados referentes à avaliação da escala Newcastle-Otawwa (HERZOG *et al*, 2013) dos estudos de biomarcadores circulantes em DA em comparação com controles saudáveis

Tabela 12. Dados de biomarcadores circulantes avaliando estudos de depressão no idoso em comparação com pacientes com DA

Tabela 13. Dados referentes à avaliação da escala Newcastle-Ottawa (HERZOG *et al*, 2013) dos estudos de biomarcadores em depressão no idoso em comparação com DA.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

17bHDS10: *Hydroxysteroid (17-beta) Dehydrogenase 10*;

2SI: *2-site Immunoassay*

CR1: *Complement Component Receptor*;

AB: Proteína Beta Amiloide;

ABCA7: *ATP bind273 ing cassette subfamily A member 7*;

ABPP: Proteína Transmembrana Beta Amiloide;

Ac: Anticorpo;

ACE: Enzima Conversora da Angiotensina;

AD7c-NTP: *Alzheimer-associated Neuronal Thread Protein*;

ANK: Atividade Natural Killer;

APOE e: Apolipoproteína Epsilon;

APP: Proteína Precursora Amiloide;

ARM: Amplification Refractory Mutation System;

ATP: Trifosfato de Adenosina;

b2FAC: *b2-glycoprotein Fibrinogen a Chain*;

BDNF: Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro;

BIN: Bridging Integrator;

BNP: Peptídeo Natriurético Cerebral;

BtnC: Butirilcolinesterase;

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde;

C: Controles;

CD: *Cluster of Differentiation*;

CDR: Escore Clínico de Demência;

CES-D: Escala de Rastreamento Populacional para Depressão;

CID: Classificação Internacional de Doenças;

CLU: Clusterina;

COX: Ciclooxigenase;

cPLA2b: Fosfolipase Citosólica 2b;

CR: Receptor do Complemento;

CRH-R1: Receptor de Hormônio Liberador de Corticotropina tipo 1;

D: Pacientes Deprimidos;

D1: Depressão início precoce;

D2: Depressão início tardia;

DA: Doença de Alzheimer;

DEFB: Defensina b;

DHEAS: *Dehydroepiandrosterone Sulfate*;

DSM: Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais;

ECT: Eletroconvulsoterapia;

EF: *Elongation Factor*;

EFNS: European Federation of the Neurological Societies Guideline for the Diagnosis and management of Alzheimer's disease;

EGF: Fator de Crescimento Epidérmico;

ELISA: *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*;

FAS: Proteína Transmembrana – Família do Fator de Necrose Tumoral;

FDG: F-flúor-deoxi-2-glicose;

GAB2: *GRB2-associated-binding protein 2*;

GCSF: *Granulocyte Colony-stimulating Factor*;

GDF: *Growth Differentiation Factor*;

GDNF: Fator Neurotrófico Derivado da Glia;

GDS: Escala de Depressão Geriátrica;

GFAp: Proteína Ácida Fibrilar Glial;

GLA: Glutamina;

GLO: Glutamato;

GOLPH2: Golgi Fosfoproteína 2;

HDMAP: Human Discovery MAP;

Hp bC: Haptoglobina Beta Chain;

HPA: Hipotálamo-pituitária-adrenal;

HTR2A: Receptor de Serotonina 2A;

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística;

IFN: Interferon;

Ig: Imunoglobulina;

IGF: Antígeno carcinoembriogênico;

IL: Interleucina;

IL-1ra: Antagonista do Receptor da Interleucina 1;

ISRS: Inibidores Seletivos da Receptação da Serotonina;

IWG-2: *International Work Group*;

KCTD: Potassium Channel Tetramerization Domain;

KGF: Keratinocyte Growth Fator;

LBC: Linfócito B *Chemoattractante*;

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde;

LMNA: Lamina a/c;

LR: Receptor Sortilina;

MCP-1: *Monocyte chemoattractant protein 1*;

MCSF: *Monocyte colony-stimulating factor*;

MDA: Malondialdeído;

MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online;

MGAT: *Beta-1,4-mannosyl-glycoprotein 4-beta-N-acetylglucosaminyltransferase*;

MMP9: *Matrix Metalloproteinase*;

MP: Mieloperoxidase;

MPI: *Microparticle Based Immunoassay*;

MSD: *Meso Scale Discovery*;

MTHFD: *Methylenetetrahydrofolate-dehydrogenase*;

MTHFR: *Methylenetetrahydrofolate-reductase*;

NAG: N-acetil-glucosaminidase;

ND: Não está descrito;

NFG: Fator de Crescimento Neural;

NFH: Neurofilamento de Cadeira Pesada;

NFL: Neurofilamento de Cadeira Leve;

NG: Neurogranina;

NIA-AA: Instituto Nacional do Envelhecimento e a Associação de Alzheimer;

NINCDS-ADRDA: *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's disease and Related Disorders Association*;

NMDA: N-Metil-D-Aspartato;

NOS: Newcastle Ottawa;

oLab: *Antibodies Against Oxidized Lipids*;

OMS: Organização Mundial de Saúde;

oxLDL: *Oxidized Low Density Lipoprotein*;

PAI-I: Plasminogênio Ativador Inibidor 1;

PCDH: Protocaderina;

PCR: Reação em Cadeira de Polimerase;

PDGF: *Platelet-derived Growth Factor*;

PET: Tomografia por Emissão de Pósitrons;

PFA: Fosfatase Ácida Prostática;

Pg: Prostaglandina;

PICALM: *Phosphatidylinositol-binding Clathrin Assem271 bly protein*;

PICO: população, intervenção, comparação, desfecho;

POCT: P-osteopontina fragmento C-terminal;

PP: Polipeptideo Pancreático;

PPP1R: Subunidade reguladora da proteína fosfatase 1;

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*;

Prot. CR: proteína C reativa;

PSEN: Presenilina;

(p)-tau: Proteína Fosforilada;

RAGE: *Advanced Glycation Endproducts*;

RANTES: *Regulated Upon Activation, Normal T Cell Expressed, and Secreted*;

RIA: Radioimunoensaio;

RLC-APOE: *Roche Light Cyclor*;

RNM: Ressonância Nuclear Magnética;

S100B: Calcium-binding Protein B;

sABPP: Proteína Transmembrana Beta Amiloide;

SAH: *S-adenosylhomocysteine*;

SAM: *S-adenosylmethionine*;

SCID: Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais;

SE: Taxa de Sedimentação de Eritrócitos;

sLR: Sortilina;

SNC: Sistema Nervoso Central;

SORL1: *Sortilin-related Receptor-1 272*;

TCC: Terapia Cognitivo-Comportamental;

TGF-1 β : Fator de Crescimento Transformador 1 β ;

TIMP: *Tissue Inhibitor of Metalloproteinases*;

TNF: Fator de Necrose Tumoral;

TNFR: Receptor para Fator de Necrose Tumoral;

TOMM: Translocase of outer mitochondrial membrane;

tPA: Ativador do Plasminogênio Tecidual;

TPH2: Triptofano Hidroxilase 2;

tPrP: Proteína Priônica Tóxica;

TRAIL: *TNF-related Apoptosis-inducing Ligand*;

TRIM: *Tripartite Motif-containing Protein*;

TWEAK: TNF-like weak Inducer of Apoptosis;

UDS: *Uniform Data Set*;

VCAM: Proteína de Adesão Celular Vascular;

VEGF: Fator de Crescimento Vascular Endotelial;

VILIP-1: *Visinin-like Protein 1*;

WHO: *World and Health Organization*;

WU-ADRC: *Washington University Knight Alzheimer's Disease Research Center*;

xMAP: *Multianalyte Profiling Luminex Assay*;

YKL-40: *Chitinase-3-like Protein 1*;

ZNF: *zinc finger protein*.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	19
1.1 Depressão	20
1.2 Depressão no Idoso	23
1.3 Doença de Alzheimer.....	27
1.4 Correlações entre Depressão no Idoso e Doença de Alzheimer	33
2. OBJETIVO	37
2.1. Objetivos gerais.....	37
2.2. Objetivos específicos.....	37
3. MATERIAL E MÉTODOS	38
3.1 Local de realização	38
3.2 Critérios de elegibilidade	38
3.3 Fontes de informação.....	39
3.4 Estratégia de busca	40
3.5 Seleção dos estudos e processo de coleta de dados.....	40
3.6 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés	41
4. RESULTADOS	42
4.1 Seleção dos estudos	42
4.2 Estudos que avaliaram dados de genética em idosos com depressão em comparação com controles saudáveis.....	44
4.3 Estudos que avaliaram dados de biomarcadores circulantes em idosos com depressão em comparação com controles saudáveis.....	48
4.4 Estudos que avaliaram dados de genética em pacientes com Doença de Alzheimer em comparação com controles saudáveis.....	56
4.5 Estudos que avaliaram dados de marcadores circulantes em pacientes com Doença de Alzheimer em comparação com controles saudáveis.....	68
4.6 Estudos que avaliaram dados de biomarcadores circulantes em idosos com depressão em comparação com pacientes com Doença de Alzheimer.....	94
5. DISCUSSÃO.....	98

6. CONCLUSÃO.....	107
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	108
8. ANEXO.....	162

1. INTRODUÇÃO

A prevalência da população idosa no mundo aumentou de forma expressiva nas últimas décadas e continuará em expansão. Entre 2015 e 2050, a proporção de idosos na população terá um aumento estimado de 12 a 22% (WHO, 2018) e há um maior interesse em estudos dos pacientes geriátricos e seus transtornos.

A Doença de Alzheimer (DA) ocorre em 6 - 7% dos idosos e essa prevalência aumenta com a idade (WHO, 2018). A prevalência de depressão no idoso foi estimada em 10,3% em uma revisão sistemática que avaliou 74 estudos (BARUA *et al*, 2011). Os sintomas depressivos em idosos apresentam relevância clínica e prejuízos associados, como alteração de funcionalidade e de socialização (DJERNES *et al*, 2006).

Aspectos relevantes sobre a depressão no idoso vêm ganhando interesse nas últimas décadas. A apresentação clínica da depressão no idoso consiste em maior frequência de sintomatologia somática, como queixas algicas e desconforto gastrointestinal, além de distúrbios cognitivos, alteração da funcionalidade e psicomotricidade, risco mais elevado de suicídio (FRÉMONT *et al*, 2004) e pior resposta farmacoterápica quando comparada a pacientes mais jovens (NAISMITH *et al*, 2012).

A depressão no idoso tem sido apontada como um fator de risco ou um pródromo para DA, mas ainda há um grande debate na literatura sobre tal hipótese (BARNES *et al*, 2012, DINIZ *et al*, 2013).

Um grande desafio em psicogeriatria é o idoso que se apresenta em uma avaliação inicial com sintomas depressivos, alterações cognitivas e funcionais significativas. Nesse contexto, alguns cenários são possíveis:

- i. O indivíduo apresenta um quadro demencial e desenvolve um episódio depressivo. A recomendação atual é a realização de tratamento com fármacos antidepressivos caso os sintomas sejam importantes, apesar da ausência de evidências (FORD *et al*, 2017). Os anticolinesterásicos parecem apresentar baixa eficácia na depressão em DA (FORD *et al*, 2017).
- ii. O indivíduo apresenta um episódio depressivo com alterações cognitivas e funcionais secundárias ao humor deprimido e pode retornar à normalidade após o tratamento adequado. O tratamento farmacoterápico preconizado é com antidepressivos. Porém, o risco de progressão para quadros demenciais a longo prazo é duas a cinco vezes maior que a população geral (BYERS *et al*, 2012).

iii. O indivíduo apresenta um episódio depressivo com alterações cognitivas e funcionais secundárias ao humor deprimido, mas não retorna à normalidade após o tratamento adequado da depressão e progride com quadro demencial. A depressão pode ser um fator de risco ou até mesmo um pródromo da demência (BARNES *et al*, 2012, DINIZ *et al*, 2013).

A avaliação clínica pode ser considerada como pouco suficiente para o diagnóstico preciso entre depressão e DA em idosos e o estudo do perfil de biomarcadores das doenças pode ser útil para a confirmação da suspeita clínica e o direcionamento do tratamento específico. O teste neuropsicológico, a dosagem de marcadores de DA no líquido, como de proteína beta-amiloide (A β) 42 e proteína fosforilada (p)-tau e a dosagem de substâncias inflamatórias plasmáticas são exemplos de biomarcadores estudados atualmente para a avaliação de diagnóstico diferencial entre a depressão geriátrica e a DA.

1.1 Depressão

Desde a Antiguidade existem descrições de sintomas depressivos. No velho testamento, a história do rei Saul sugere um episódio depressivo associado a suicídio. Cerca de 400 anos antes de Cristo, Hipócrates utilizou o termo “melancolia” (*melan* significa negro e *cholus*, bile) para descrever os quadros que seriam resultantes de uma exacerbação de um fluido denominado bile negra, que resultaria no conceito atual de depressão. Kraepelin, na sexta edição de seu Tratado de Psiquiatria (1889), descreveu três tipos de estados depressivos: “melancolia involutiva”, que seria a depressão que se iniciava na vida adulta tardia, a “depressão constitucional”, que correspondia a uma predisposição patológica para a depressão; e os “estados depressivos”, que se associavam à doença maníaco-depressiva. Na Idade Moderna, a depressão já era caracterizada como um distúrbio do afeto.

O humor triste é a característica mais evidente dos transtornos depressivos durante a avaliação psicopatológica. Existem uma variedade de apresentações clínicas, como sintomas afetivos, neurovegetativos, ideativos e cognitivos, relativos à autoavaliação, à vontade e à psicomotricidade. Em quadros graves de depressão, podem estar presentes a intenção e a tentativa de suicídio, os sintomas psicóticos (delírios e alucinações) e alterações psicomotoras significativas (lentificação ou agitação).

As causas da depressão ainda estão pouco elucidadas. Sabe-se que existe um componente genético associado a fatores ambientais, como exposição a traumas e estresses. Vários estudos documentaram que existe uma herdabilidade intermediária para depressão. Estudos com gêmeos sugerem um risco genético de cerca de 50% (LEVINSON *et al*, 2006). É

considerada atualmente um quadro poligênico (LEVINSON *et al*, 2006). Alguns genes que parecem se relacionar com a depressão seriam os genes associados às seguintes moléculas: fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (HALL *et al*, 2000), receptor de hormônio liberador de corticotropina tipo 1 (CRH-R1) (KOUTMANI *et al*, 2013), receptor de serotonina 2A (HTR2A) (ZHAO *et al*, 2014) e triptofano hidroxilase 2 (TPH2) (HAGHIGHI *et al*, 2008). Fatores ambientais no início da vida, como estresse, privação social e nutrição inadequada podem alterar a expressão gênica e mecanismos epigenéticos (HANDEL *et al*, 2010; MURGATROYD *et al*, 2011b), modificando os circuitos neuronais e a função neuronal (FAGIOLINI *et al*, 2009). Por exemplo, metilação do DNA mediada pelo gene do BDNF, no hipocampo, pode ser modificada por um ambiente perinatal estressante (KUNDAKOVIC *et al*, 2015).

Há uma crescente evidência na literatura de anormalidades estruturais no sistema nervoso central (SNC) em pacientes deprimidos, como redução global do volume cerebral (KOOLSCHIJN *et al*, 2009), atrofia em substância cinzenta (BORA *et al*, 2012) e em córtex pré-frontal, córtex cingulado anterior, amígdala e hipocampo (LORENZETTI *et al*, 2009). A atrofia hipocampal está associada a níveis séricos aumentados de cortisol em pacientes deprimidos (LEE *et al*, 2007). Em episódios depressivos, a estimulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) é bem descrita, fato que leva à estimulação de hormônio liberador de corticotrofina e aumento dos níveis de cortisol circulantes. Essas alterações causam redução de receptores de corticosteroides no SNC e hipertrofia adrenal, com aumento de fatores imunoinflamatórios, como interleucina (IL-6).

De acordo com critérios da quinta versão revisada do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5), o episódio depressivo seria diagnosticado segundo os critérios apresentados no Quadro 01 a seguir:

Quadro 1. Critérios do DSM-5 para definição de episódio depressivo

<p>A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.</p> <p>Nota: Não incluir sintomas nitidamente devidos a outra condição médica.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (p. ex., sente-se triste, vazio, sem esperança) ou por observação feita por outras pessoas (p. ex., parece choroso). 2. Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicada por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas). 3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta (p. ex., uma alteração de mais de 5% do peso corporal em um mês), ou redução ou aumento do apetite quase todos os dias. 4. Insônia ou hipersonia quase todos os dias. 5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outras pessoas, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento). 6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias. 7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente). 8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas). 9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, uma tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio. <p>B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.</p> <p>C. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.</p> <p>Nota: Os Critérios A-C representam um episódio depressivo maior.</p> <p>Nota: Respostas a uma perda significativa (p. ex., luto, ruína financeira, perdas por um desastre natural, uma doença médica grave ou incapacidade) podem incluir os sentimentos de tristeza intensos, ruminação acerca da perda, insônia, falta de apetite e perda de peso observados no Critério A, que podem se assemelhar a um episódio depressivo. Embora tais sintomas possam ser entendidos ou considerados apropriados à perda, a presença de um episódio depressivo maior, além da resposta normal a uma perda significativa, também deve ser cuidadosamente considerada. Essa decisão requer inevitavelmente o exercício do julgamento clínico baseado na história do indivíduo e nas normas culturais para a expressão de sofrimento no contexto de uma perda.</p> <p>D. A ocorrência do episódio depressivo maior não é mais bem explicada por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante, outro transtorno do espectro da esquizofrenia e outro transtorno psicótico especificado ou transtorno da esquizofrenia e outro transtorno psicótico não especificado.</p> <p>E. Nunca houve um episódio maníaco ou um episódio hipomaníaco.</p>
--

O transtorno depressivo acomete mais de 300 milhões de pessoas no mundo, o que corresponde a uma prevalência global da depressão de 4,4% (WHO, 2018), e esse transtorno é atualmente considerado o principal causador de incapacidade (WHO, 2018). A prevalência em relação à população brasileira é estimada em 5,8% (WHO, 2018). Mesmo em países desenvolvidos, apenas 50% dos indivíduos acometidos recebem tratamento adequado.

O tratamento da depressão em casos leves a moderados é realizado por indicação de psicoterapia, principalmente Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC), terapia interpessoal e ativação comportamental, com evidências significativas de não-inferioridade a fármacos antidepressivos (FORAND *et al*, 2018, CUIJPERS *et al*, 2014). Em casos moderados a graves, está indicada a psicoterapia associada a fármacos antidepressivos. A escolha do fármaco é individualizada, considerando-se características pessoais, idade, perfil de tolerância e de

interações medicamentosas. Em casos refratários, a troca de antidepressivo ou a associação de outros fármacos, como o carbonato de lítio, podem ser utilizados. A administração de fármacos antipsicóticos pode ser necessária para abordagem de sintomas psicóticos, como alterações da sensopercepção ou delírios. Em alguns casos graves, pode ser necessária a realização de Eletroconvulsoterapia (ECT), bem como a internação em ambiente hospitalar (KENNEDY *et al*, 2016).

1.2 Depressão no Idoso

A proporção de pessoas idosas no mundo está crescendo de forma significativa, como resultado de maior expectativa de vida e queda nas taxas de fecundidade. Em 2050, espera-se que o número de pessoas idosas no mundo chegue a 2 bilhões (WHO, 2018). A população brasileira manteve a tendência de envelhecimento dos últimos anos e o número de idosos foi estimado em 28 milhões em 2018 (IBGE, 2018).

A prevalência da depressão varia de acordo com a idade e atinge um pico para a população mundial entre 55 e 74 anos, com prevalência nessa faixa etária de 7,5% nas mulheres e de 5,5% dos homens, taxas mais expressivas se comparadas à prevalência da depressão global em todas as idades no mundo, estimada em 4,4% (WHO, 2017.2). MUNHOZ e colaboradores (2016) avaliaram 60.202 indivíduos da população geral, e demonstraram que a probabilidade de depressão é cerca de 30% maior em pessoas com 60 a 79 anos quando comparada à probabilidade em indivíduos com 18 a 29 anos (MUNHOZ *et al*, 2016). A prevalência global de depressão no idoso foi estimada em 10,3% em uma revisão sistemática que avaliou 74 estudos (BARUA *et al*, 2010).

A depressão é mais frequente em idosos frágeis que na população geriátrica saudável. Após a hospitalização em cuidados intensivos, até 37% dos idosos podem apresentar depressão (TAYLOR *et al*, 2014). COELHO e colaboradores (2013) demonstraram que a prevalência de sintomas depressivos em idosos no Brasil é alta quando comparada às de outros países. Utilizando-se a Escala de Rastreamento Populacional para Depressão (CES-D), foi estimado que quase um terço da população brasileira apresenta sintomas depressivos (28,3%), sendo a prevalência entre idosos de 34,9% (COELHO *et al*, 2013). Sintomas depressivos graves estão presentes em 19,1% dos idosos no Brasil, taxas bem mais elevadas quando comparadas às de outros países (COELHO *et al*, 2013).

Os principais preditores da depressão em idosos são: sexo feminino, comorbidades clínicas, comprometimento cognitivo, declínio funcional, falta de contatos sociais próximos e história de depressão (DJERNES *et al*, 2006). O envelhecimento pode trazer grandes desafios

adaptativos, como o maior contato com a finitude humana, a maior proximidade com a própria morte, o falecimento de familiares e pessoas de sua geração, problemas relativos à saúde e declínio de funções físicas, cognitivas e sexuais (MIGUEL *et al*, 2011, CAIXETA *et al*, 2016). São frequentes nos idosos as consequências emocionais associadas à aposentadoria ou outras modificações nas relações e no ambiente de trabalho, a sensação de declínio da condição e do prestígio sócio-familiar, as dificuldades financeiras, a reelaboração das relações familiares, o sentimento de solidão e de inutilidade e a modificação dos propósitos de vida (CAIXETA *et al*, 2016). Entende-se que, nesse processo, é importante o desenvolvimento de mecanismos psíquicos e sociais de adaptação para lidar com tais transformações. De nota, a presença de sintomas depressivos não faz parte da experiência normal do envelhecimento. A relação de causalidade estabelecida entre envelhecimento e depressão faz parte de uma visão equivocada, muitas vezes estabelecida pelo senso comum de certas sociedades (MIGUEL *et al*, 2011). É importante ressaltar que a idade não é fator de risco para o desenvolvimento de depressão (SADOCK *et al*, 2015), embora quadros depressivos sejam amplamente descritos em idosos.

Idosos deprimidos apresentam afeto mais constrito, queixas de humor deprimido menos frequentes, além de maior prevalência de sintomas somáticos, manifestações dolorosas, características melancólicas, alterações psicomotoras, prejuízo cognitivo, resistência ao tratamento e ausência de história familiar quando comparados a adultos deprimidos (MIGUEL *et al*, 2011, NAISMITH *et al*, 2012, SADOCK *et al*, 2015, CAIXETA *et al*, 2016).

Outra questão que se destaca na depressão no idoso é a alteração na funcionalidade, podendo chegar à total incapacidade para atender aos cuidados de necessidades básicas e socialização (CAIXETA *et al*, 2016). Apesar das diferenças entre a depressão no idoso e a depressão no adulto, os critérios utilizados para o diagnóstico de transtornos depressivos no DSM são, de modo geral, apropriados para a população idosa (SACHDEV *et al*, 2015, ABOUSALEH *et al*, 2011). Considera-se que a inclusão das palavras “desesperança” e “vazio” dentre os critérios de “humor deprimido” no DSM-5 poderiam ajudar a identificar os idosos que negam tristeza, mas demonstram falta de vigor e pouco envolvimento (SACHDEV *et al*, 2015).

As alterações descritas nos transtornos depressivos no idoso sugerem mecanismos neurobiológicos diferentes dos mecanismos da depressão em adultos, além de uma heterogeneidade no curso da doença, tratamento e prognóstico.

As alterações estruturais observadas no SNC de idosos acometidos por depressão podem apresentar semelhanças aos achados de quadros demenciais, como a presença de dilatação ventricular, redução volumétrica em lobos frontais, hipocampo e núcleo caudado (BOCCIA *et al*, 2015). O comprometimento vascular, evidenciado em ressonância nuclear magnética

(RNM) de encéfalo como alterações em substância branca difusas, é também muito frequente na depressão do idoso, bem como em quadros demenciais, especialmente em demência vascular (TAYLOR *et al*, 2013).

Do ponto de vista neurobiológico, o aumento das citocinas inflamatórias e o do cortisol têm sido apontados como importantes na depressão no idoso (BUTTERS *et al*, 2008). A depressão pode causar estimulação crônica do eixo HPA, aumentando a produção de corticosteroides e diminuindo a expressão dos receptores centrais de corticosteroides, o que altera sua regulação negativa. A ativação desses sistemas e o prolongamento de seus efeitos, bem como a exaustão de mecanismos compensatórios, geram aumento da “carga alostática”, que alteram a funcionalidade e a plasticidade neuronal (COSCI *et al*, 2013). Os mediadores da alostase, que têm como função a manutenção do balanço e estabilidade interna, são os sistemas neuroendócrino, nervoso autônomo e imunológico, que produzem cortisol, citocinas e catecolaminas. Os episódios agudos depressivos atuam como desreguladores do estado alostático, isto é, geram uma carga que se acumula e a consequência de repetidas crises é o comprometimento dos sistemas regulatórios, com aumento da vulnerabilidade ao estresse e consequentemente desencadeamento de novos episódios (MOYLAN *et al*, 2013). A desregulação do eixo HPA foi observada em metade dos idosos deprimidos (CHECKLEY *et al*, 1996). Uma revisão sistemática que avaliou parâmetros inflamatórios periféricos e a incidência de depressão no idoso incluiu seis estudos longitudinais, totalizando 4.666 idosos avaliados. Esse estudo demonstrou que os níveis periféricos aumentados de IL-8, IL-6 e TNF podem ser potenciais biomarcadores para o desenvolvimento de sintomas depressivos em idosos (LIU *et al*, 2012).

A depressão no idoso está associada a consequências negativas de curto e longo prazo, como maior prevalência de comorbidades clínicas (principalmente doenças cardiovasculares e neurodegenerativas), maior mortalidade, pior qualidade de vida, maior perda da produtividade, menor envolvimento social, maior comprometimento cognitivo, maior alteração da estrutura cerebral e aumento do risco de suicídio (BUTTERS *et al*, 2008). A taxa de suicídio entre pessoas de 65 a 84 anos de idade é bastante elevada, sendo igual a 15 mortes a cada 100.000 habitantes (WANG E BLAZER *et al*, 2015). A taxa de suicídio entre pessoas com 85 anos ou mais nos Estados Unidos da América é de 17,8 a cada 100.000 habitantes e representa a segunda maior entre todas as faixas etárias. O isolamento social é uma manifestação frequente na depressão em idosos e esse sintoma pode acarretar uma redução da reserva cognitiva, já que o

indivíduo diminui seu envolvimento em atividades e relacionamentos interpessoais, levando à menor estimulação cognitiva (BUTTERS *et al*, 2008).

Avaliações neuropsicológicas na depressão do idoso evidenciaram alta prevalência de distúrbios cognitivos, principalmente nos domínios atenção, processamento de informações e deficits de memória de trabalho, mas também descritos em função executiva, habilidade visuoespacial e memória episódica (BUTTERS *et al*, 2004, SHELINE *et al*, 2006, NEBES *et al*, 2000, KOENIG *et al*, 2015). A presença do comprometimento cognitivo está relacionada à pior resposta ao tratamento com fármacos antidepressivos (KOENIG *et al*, 2015). Porém, alguns estudos demonstram que os deficits cognitivos tendem a permanecer mesmo após remissão dos sintomas de humor. BHALLA e colaboradores (2006), demonstraram a persistência de alterações na cognição em até 23% dos casos, após melhora do quadro depressivo. Isso levanta um questionamento à expressão “pseudodemência”, já que muitos desses indivíduos apresentam deficits cognitivos que não remitem e podem progredir para uma demência. Um estudo prospectivo (HESERA *et al*, 2016), que avaliou 2.709 idosos, demonstrou que 15% dos idosos deprimidos com deficits cognitivos moderados a intensos nos domínios de aprendizado e memória apresentaram conversão para DA após seis anos de seguimento. Já o grupo de idosos deprimidos com deficits cognitivos leves a moderados não evoluíram com quadro demencial após esse período.

O tratamento da depressão no idoso é semelhante ao tratamento na população geral. Assim como na população adulta, a psicoterapia, especialmente TCC, apresenta evidências de melhora dos sintomas depressivos para pacientes idosos e é o tratamento de escolha para sintomas leves a moderados (PALAZZOLO *et al*, 2015). Nos casos moderados a graves, indica-se a farmacoterapia associada à psicoterapia (CAIXETA *et al*, 2016). No contexto geriátrico, são muito importantes a avaliação de interações medicamentosas e o cuidado com a polifarmácia. Os idosos são mais sensíveis a medicamentos sedativos-hipnóticos e a fármacos com efeitos anticolinérgicos (CAIXETA *et al*, 2016). A monoterapia é preferida e os antidepressivos mais utilizados são os inibidores seletivos da receptação da serotonina (ISRS), como a sertralina. Deve-se ter cautela com consequências possíveis dos ISRS em idosos, como hiponatremia, sangramento gastrointestinal e toxicidade cardiológica. Outros fármacos antidepressivos eficazes e muito utilizados em geriatria devido ao melhor perfil de tolerância são: mirtazapina, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetine e nortriptilina. A dose de início do fármaco de escolha deve ser menor que as doses recomendadas em jovens e adultos, mas é essencial que essa dosagem seja progredida de acordo com a evolução do quadro, com a meta terapêutica de remissão sintomática (CAIXETA *et al*, 2016). Em casos refratários, a troca de

antidepressivo ou a associação de outros fármacos pode ser considerada. A administração de fármacos antipsicóticos pode ser necessária para abordagem de sintomas psicóticos, como alterações da sensopercepção e delírios, observando risco de sintomas parkinsonianos secundários. Em casos graves, ECT e/ou internação hospitalar devem ser consideradas.

1.3 Doença de Alzheimer

Existem aproximadamente 44 milhões de pessoas com DA no mundo, o que corresponde a 6 - 7% dos idosos (WHO, 2018). A prevalência de DA aumenta progressivamente com a idade, sendo o principal fator de risco.

Os marcadores histopatológicos da DA são as placas senis, lesões extracelulares relacionadas à clivagem anormal da proteína beta-amiloide (constituente da membrana celular dos neurônios) e os emaranhados neurofibrilares, lesões intraneuronais consequentes à fosforilação anormal da proteína tau (constituente do citoesqueleto neuronal). Essas alterações se iniciam em áreas circunscritas da região transentorrinal, expandindo-se para áreas límbicas ao longo dos anos e acometendo as demais regiões isocorticais em fases mais avançadas. JACK JR. e colaboradores (2018) propõem que as alterações fisiopatológicas ocorrem ao longo de anos e se iniciam pela deposição de placas amiloides, seguida de emaranhados neurofibrilares e, finalmente, neurodegeneração.

Os biomarcadores com maior acurácia existentes que sinalizam a deposição amiloide seriam (JACK JR. *et al*, 2018):

- i. Tomografia por emissão de pósitrons (PET) com aumento da captação cerebral de marcador radioligante específico de proteína beta-amiloide, como 18F-florbetapir46 ou 11C-PiB [*N*-methyl-[11C]2- (4-methylaminophenyl) -6-hydroxybenzothiazole];
- ii. Baixa dosagem de A β 42 no líquido ou baixa relação A β 42/A β 40 no líquido.

Os biomarcadores com maior acurácia que indicam emaranhados neurofibrilares seriam (JACK JR. *et al*, 2018):

- i. PET positivo com aumento da captação cerebral de marcador radioligante específico de proteína tau, como 11C-PBB3, 18F-T808;
- ii. Alto p-tau no líquido.

E os biomarcadores que evidenciam neurodegeneração seriam (JACK JR. *et al*, 2018):

- i. RNM de encéfalo, como hipotrofia cortical, atrofia hipocampal, alteração difusa de substância branca;
- ii. FDG (F-flúor-deoxi-2-glicose) - PET: Presença de hipometabolismo de glicose em córtices de associação parietotemporal, cíngulo posterior e pré-cuneus em fases iniciais da DA. Em fases mais avançadas, o hipometabolismo da glicose é observado também em córtex frontal;
- iii. Altos níveis de total (t)-tau no líquido.

A DA tem um importante componente genético. 25 a 40% dos pacientes com DA têm pelo menos um familiar de primeiro grau também acometido pela doença. Embora a maioria dos pacientes não apresentem a herança autossômica, algumas famílias apresentam transmissão autossômica dominante, particularmente em DA de início precoce (antes dos 60 anos), cujas mutações sabidamente relacionadas ocorrem nos genes do precursor da proteína amilóide (APP), presenilina 1 (PSEN1) e presenilina 2 (PSEN2) (ZHU *et al*, 2017). A DA em 90% dos casos é esporádica, com alteração genética complexa e interação entre vários genes e fatores ambientais. Existe um aumento da frequência alélica épsilon (ε) 4 da apolipoproteína (APO) E em pacientes com DA de forma esporádica (CAIXETA *et al*, 2012). Novos estudos têm revelado vários genes que se associam a essa doença, como: *bridging integrator 1* (BIN1), *clusterina 269* (CLU), *complement component (3b/4b) receptor 270* (CR1), *phosphatidylinositol-binding clathrin assem271 bly protein* (PICALM), *sortilin-related receptor-1 272* (SORL1), (CD33), e *ATP bind273 ing cassette subfamily A member 7* (ABCA7) (ZHU *et al*, 2017).

O quadro da DA consiste em declínio cognitivo, sendo o domínio mais usualmente alterado a memória episódica anterógrada (recente), ou seja, a capacidade de retenção de novas informações sobre experiências pessoais diárias (CAIXETA *et al*, 2016). Refletem as alterações mesotemporais do início do quadro demencial, com deficits de armazenamento e codificação. O prejuízo em memória remota surge em fases mais avançadas do quadro. A atenção seletiva tende a se apresentar alterada, mas a atenção sustentada é relativamente poupada nas fases iniciais. A linguagem pode estar alterada de acordo com estágio e subtipo da doença, sendo mais comuns o “fenômeno de ponta da língua”, ou seja, dificuldade em nomear um conceito conhecido, além de circunlóquios e erros de nomeação. A capacidade de distinção de fonemas, como a diferenciação entre as palavras semelhantes “vaca” e “faca”, bem como a sintaxe, que seria o conhecimento das normas gramaticais linguísticas, tendem a ser preservadas nas fases iniciais. A linguagem, porém, se torna empobrecida semanticamente com a evolução da doença.

Alterações visuoespaciais e visuoespaciais são frequentes nas fases intermediárias. Apraxias e disfunção executivas ocorrem com maior frequência em fases intermediárias e avançadas (CAIXETA *et al*, 2016).

Os deficits cognitivos são avaliados pela história relatada pelo paciente e por seus familiares, exame psicopatológico e avaliações neurocognitivas específicas, como os exames de testagem neuropsicológica e a avaliação cognitiva breve (VELAYUDHAN *et al*, 2014). Porém, esses testes não são padronizados em todos os serviços e nem sempre são acessíveis para a população.

As manifestações comportamentais da DA ocorrem em cerca de 90% dos pacientes e são a principal causa de internação hospitalar, institucionalização e sobrecarga do cuidador. A apatia pode estar presente em 49%, a agressividade em 40%, os sintomas psicóticos, mais comumente delírios em 30% em 16% e a depressão em 42% (ZHAO *et al*, 2016). Um estudo brasileiro observou manifestação comportamental em 70,5% dos pacientes com DA, sendo apatia em 56,1% e depressão em 48,8%. (TATSCH *et al*, 2006). Quando se suspeita de episódio depressivo em um indivíduo sabidamente acometido por DA, os critérios do DSM podem não ser suficientes. Sintomas mais comuns em relação à depressão na DA são anedonia, hipobulia, ruminações obsessivas, irritabilidade e inquietação (CAIXETA *et al*, 2012). A Escala de Cornell é bastante útil nesses casos e possibilita uma avaliação dos sinais sugestivos de depressão, já que o idoso com quadro demencial apresenta dificuldades em expressar seus sintomas. O tratamento dos sintomas depressivos nesses pacientes é possível e pode melhorar a qualidade de vida e a funcionalidade. Apesar de haver uma redução dos sintomas depressivos nas fases mais avançadas de DA, consequências deletérias, sobretudo na capacidade funcional, são atemporais: piora do desempenho cognitivo, aumento de internações, estresse dos cuidadores e incremento na mortalidade.

Os critérios diagnósticos para a DA mais utilizado nos últimos anos é o proposto pelo Instituto Nacional do Envelhecimento e a Associação de Alzheimer (NIA-AA) modificado por MCKHANN e colaboradores (2011), que caracteriza: (a) demência da DA provável com declínio cognitivo amnésico ou não-amnésico com alteração na funcionalidade, quadro de início insidioso, ausência de alteração clínica ou em imagem do SNC que evidencie outra causa de demência; (b) demência da DA possível com declínio cognitivo de curso atípico, com alteração na funcionalidade, sintomas mistos ou ausência de detalhe sobre história; (c)

demência da DA definida com confirmação em exame neuropatológico e são descritos no Quadro 2 a seguir.

Quadro 2. Critérios do Instituto Nacional do Envelhecimento e a Associação de Alzheimer (NIA-AA) para definição de demência da doença de Alzheimer (modificado por MCKHANN *et al*, 2011)

DEMÊNCIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

1. Demência da doença de Alzheimer provável. Preenche critérios para demência e tem adicionalmente as seguintes características:

1.1. Início insidioso (meses ou anos).

1.2. História clara ou observação de piora cognitiva.

1.3. Deficits cognitivos iniciais e mais proeminentes em uma das seguintes categorias: • Apresentação amnésica (deve haver outro domínio afetado). • Apresentação não-amnésica (deve haver outro domínio afetado). – Linguagem (lembanças de palavras). – Visual-espacial (cognição espacial, agnosia para objetos ou faces, simultâneoagnosia, e alexia). – Funções executivas (alteração do raciocínio, julgamento e solução de problemas).

1.4. Tomografia ou, preferencialmente, ressonância magnética do crânio deve ser realizada para excluir outras possibilidades diagnósticas ou co-morbidades, principalmente a doença vascular cerebral.

1.5. O diagnóstico de demência da DA provável não deve ser aplicado quando houver: • Evidência de doença cerebrovascular importante definida por história de AVC temporalmente relacionada ao início ou piora do comprometimento cognitivo; ou presença de infartos múltiplos ou extensos; ou lesões acentuadas na substância branca evidenciadas por exames de neuroimagem; ou • Características centrais de demência com corpos de Lewy (alucinações visuais, parkinsonismo e flutuação cognitiva); ou • Características proeminentes da variante comportamental da demência frontotemporal (hiperoralidade, hipersexualidade, perseveração); ou • Características proeminentes de afasia progressiva primária manifestando-se como a variante semântica (com discurso fluente, anomia e dificuldades de memória semântica) ou como a variante não-fluente, com agramatismo importante; ou • Evidência de outra doença concomitante e ativa, neurológica ou não-neurológica, ou de uso de medicação que pode ter efeito substancial sobre a cognição. Os seguintes itens, quando presentes, aumentam o grau de confiabilidade do diagnóstico clínico da demência da DA provável: – Evidência de declínio cognitivo progressivo, constatado em avaliações sucessivas; – Comprovação da presença de mutação genética causadora de DA (genes da APP e presenilina 1 e 2); – Positividade de biomarcadores que reflitam o processo patogênico da DA (PET ou líquido; ou neuroimagem estrutural e funcional). A ocorrência do item a confirma a existência de um mecanismo degenerativo, apesar de não ser específico da DA.

2. Demência da doença de Alzheimer possível: O diagnóstico de demência da DA possível deve ser feito quando o paciente preenche os critérios diagnósticos clínicos para demência da DA, porém apresenta alguma das circunstâncias abaixo:

Quadro 2 (continuação). Critérios do Instituto Nacional do Envelhecimento e a Associação de Alzheimer (NIA-AA) para definição de demência da doença de Alzheimer (modificado por MCKHANN *et al*, 2011)

2.1. Curso atípico: início abrupto e/ou padrão evolutivo distinto daquele observado usualmente, isto é lentamente progressivo

2.2. Apresentação mista: tem evidência de outras etiologias conforme detalhado no item 4 dos critérios de

2.1. Curso atípico: início abrupto e/ou padrão evolutivo distinto daquele observado usualmente, isto é

lentamente progressivo. Demência da DA provável (doença cerebrovascular concomitante; características de demência com corpos de Lewy; outra doença neurológica ou uma comorbidade não neurológica ou uso de medicação as quais possam ter efeito substancial sobre a cognição).

2.3. Detalhes de história insuficientes sobre instalação e evolução da doença.

3. Demência da doença de Alzheimer definida: Preenche critérios clínicos e cognitivos para demência da DA e exame neuropatológico demonstra a presença de patologia da DA segundo os critérios do NIA (MCKHANN *et al*, 2011) e do Reagan Institute Working Group (DUBOIS *et al*, 2014).

No DSM-5 a DA pode ser caracterizada como um Transtorno Neurocognitivo Leve ou Transtorno Neurocognitivo Maior. Os critérios diagnósticos estão descritos no Quadro 3 a seguir:

Quadro 3. Critérios do DSM-5 para definição de Doença de Alzheimer

A. São atendidos os critérios para transtorno neurocognitivo maior ou leve.

B. Há surgimento insidioso e progressão gradual de prejuízo em um ou mais domínios cognitivos (no caso de transtorno neurocognitivo maior, pelo menos dois domínios devem estar prejudicados).

C. Os critérios são atendidos para doença de Alzheimer provável ou possível, do seguinte modo:

Para transtorno neurocognitivo maior:

Provável doença de Alzheimer é diagnosticada se qualquer um dos seguintes está presente; caso contrário, deve ser diagnosticada possível doença de Alzheimer. 1. Evidência de uma mutação genética causadora de doença de Alzheimer a partir de história familiar ou teste genético. 2. Todos os três a seguir estão presentes: a. Evidências claras de declínio na memória e na aprendizagem e em pelo menos outro domínio cognitivo (com base em história detalhada ou testes neuropsicológicos em série). b. Declínio constantemente progressivo e gradual na cognição, sem platôs prolongados. c. Ausência de evidências de etiologia mista (i.e., ausência de outra doença neurodegenerativa ou cerebrovascular ou de outra doença ou condição neurológica, mental ou sistêmica provavelmente contribuindo para o declínio cognitivo).

Para transtorno neurocognitivo leve:

Provável doença de Alzheimer é diagnosticada se há evidência de alguma mutação genética causadora de doença de Alzheimer, constatada em teste genético ou história familiar. Possível doença de Alzheimer é diagnosticada se não há evidência de mutação genética causadora de doença de Alzheimer, de acordo com teste genético ou história familiar, com presença de todos os três a seguir: 1. Evidências claras de declínio na memória e na aprendizagem. 2. Declínio constantemente progressivo e gradual na cognição, sem platôs prolongados. 3. Ausência de evidências de etiologia mista (i.e., ausência de outra doença neurodegenerativa ou cerebrovascular ou de outra doença ou condição neurológica ou sistêmica provavelmente contribuindo para o declínio cognitivo). D. A perturbação não é mais bem explicada por doença cerebrovascular, outra doença neurodegenerativa, efeitos de uma substância ou outro transtorno mental, neurológico ou sistêmico

Critérios diagnósticos recentes para a DA que consideram os biomarcadores da doença e não apenas o quadro clínico têm sido sugeridos como possíveis diagnósticos de DA (DUBOIS *et al*, 2014). BEACH e colaboradores (2012) concluíram que a acurácia dos critérios clínicos para DA seria de 70%, fato que desafia os especialistas a complementar o diagnóstico com outros elementos fidedignos. O *International Work Group (IWG) - 2* (DUBOIS *et al*, 2014) caracteriza a DA como sendo necessário o preenchimento dos critérios (1) e (2) para o diagnóstico: (1) (a) curso típico de síndrome amnésica do tipo hipocampal; ou (b) curso atípico; ou (c) assintomático em risco; ou (d) pressintomático, com apenas mutação genética; (2) (a)

baixo A β 42 em líquor e alto tau (t-tau ou p-tau) em líquor OU (b) alteração em PET amiloide. Segundo JACK JR. e colaboradores (2018), a mensuração dos biomarcadores para o diagnóstico da doença pode ser justificada pela observação de que a deposição amiloide no SNC inicia-se em idades mais jovens, seguida por progressiva e insidiosa formação de emaranhados neurofibrilares de proteína tau e alterações neuropatológicas, e que as manifestações clínicas, que levam ao declínio cognitivo e funcional, seriam consequência deste processo (JACK JR. *et al*, 2018). O NIA-AA em 2018 (JACK JR. *et al*, 2018) propõe uma definição biológica da DA, sendo uma estrutura de pesquisa recomendada para estudos de coorte e intervenção, não se tratando de uma diretriz para a prática clínica. Nessa recomendação, utiliza-se um sistema de letras: AT (N), em que A significa Amiloide (+ se baixo A β 42 em líquor ou baixo A β 42/A β 40 em líquor e/ou alteração em PET Amiloide, T significa Tau (p-tau em líquor e/ou PET tau) e (N) significa Neurodegeneração (alterações em RNM de crânio e/ou FDG-PET e/ou t-tau em líquor). Não se considera o t-tau na letra T, devido à menor especificidade com a DA. Nessa nomenclatura, a “DA possível ou provável” é renomeada como “Síndrome Clínica do Alzheimer”, pois não se sabe sobre sua neuropatologia. Além disso, a definição de “Doença de Alzheimer” somente seria possível com evidência de A+ e T+, independentemente da clínica ou do fator (N).

O tratamento atualmente disponível para as alterações cognitivas em fases iniciais e moderadas é realizado pelo emprego de inibidores da acetilcolinesterase, que aumentam a liberação de acetilcolina na fenda sináptica pela inibição da enzima responsável pela degradação da acetilcolina (CAIXETA *et al*, 2016). Em fases moderadas a avançadas, o tratamento preconizado são os antagonistas de receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) (CAIXETA *et al*, 2016). O tratamento de algumas alterações comportamentais, como agitação, agressividade e apatia, pode ser realizado pelos inibidores da acetilcolinesterase. O emprego de fármacos antidepressivos pode ser necessário para quadros depressivos ou para agitações; antipsicóticos (idealmente por breves períodos, em doses baixas) podem ser necessários para agitações e agressividades graves, bem como para sintomas psicóticos (CAIXETA *et al*, 2016).

1.4 Correlações entre Depressão no Idoso e Doença de Alzheimer

A depressão no idoso e a DA são transtornos distintos e bem caracterizados, mas podem apresentar sintomas semelhantes como distúrbios cognitivos, alteração da psicomotricidade e declínio funcional, dificultando o diagnóstico preciso em alguns casos. Além disso, é frequente a ocorrência simultânea entre essas condições clínicas, podendo acometer idosos de forma

independente. Novos estudos apontam para uma possível relação bidirecional entre esses transtornos.

BARNES e colaboradores (2012), em um estudo de coorte retrospectivo em que foram avaliados 13.535 indivíduos por um período de 45 anos, demonstraram que sintomas depressivos em qualquer período da vida estão associados a maior risco de desenvolvimento de síndromes demenciais e que a depressão de início tardio parece ser um sintoma prodromático da DA. DINIZ e colaboradores (2013), em um estudo de metanálise, em que foram avaliados 49.612 indivíduos demonstraram que o transtorno depressivo maior aumenta o risco de DA em 65%.

A gravidade dos episódios depressivos parece aumentar o risco de DA. WILSON e colaboradores (2002) avaliaram prospectivamente idosos deprimidos por sete anos e observaram aumento em 20% do risco de DA em cada sintoma depressivo adicional dentro desse período. DOTSON e colaboradores (2010), em um estudo de tempo médio de seguimento de 24 anos, avaliaram pacientes com depressão de início precoce e demonstraram uma forte associação entre o número de episódios depressivos e risco de demência, sugerindo uma relação do número de episódios de depressão e o risco de demência.

Em relação à idade de início da depressão no idoso e sua associação com quadros de demência ainda há um grande debate na literatura. OWNBY e colaboradores (2006), em uma revisão sistemática e metanálise, avaliaram 102.172 indivíduos em 20 estudos, comparando indivíduos deprimidos e não deprimidos, concluindo que o risco de conversão para DA é maior quando o início dos sintomas depressivos ocorre antes dos 60 ou 65 anos. De forma contrastante, GREEN e colaboradores (2003), em um estudo retrospectivo em que foram avaliados 1.953 idosos com DA, comparados a 2.093 controles saudáveis, foi observada maior presença de sintomas depressivos no ano anterior ao diagnóstico de DA, do que em anos anteriores, evidenciando que a depressão de início tardio estava mais associada à DA. Porém é importante destacar o viés de memória presente nesse estudo, pois sintomas depressivos ao longo da vida podem não ter sido percebidos pelos familiares que relataram o histórico. SACHS-ERICSSON e colaboradores (2013) avaliaram 70 idosos com depressão de início tardio e 64 idosos com depressão de início precoce e concluíram que o primeiro grupo apresentou declínio cognitivo significativo após 4 anos, em comparação com o segundo.

O modelo de reserva cognitiva (BUTTERS *et al*, 2008) descreve que quanto maior a redundância e a funcionalidade neuronal, adquiridas pelas nossas experiências de vida, escolaridade, ocupação profissional, atividade física e envolvimento social em atividades de

lazer estimulantes, maior nossa tolerância para perda neuronal. BUTTERS e colaboradores (2008), propuseram uma teoria de que a depressão reduziria o limiar da reserva cognitiva, predispondo à DA. A depressão causaria injúria neuronal, por meio dos mecanismos de: aumento dos fatores pró-inflamatórios e glicocorticoides, atrofia hipocampal, aumento da deposição de emaranhado neurofibrilares e placas senis, aumentando o risco dessa causa de demência. Além disso, sintomas depressivos como o isolamento social, a inatividade física e a diminuição do envolvimento em atividades que estimulem a cognição poderiam ser um risco adicional para a DA, já que diminuiriam a reserva cognitiva (BUTTERS *et al*, 2008).

Outra ligação proposta entre depressão e demência é a diminuição dos níveis e atividade de fatores neurotróficos, como o BDNF. Essa neurotrofina faz parte de uma classe de fatores de crescimento necessários para a manutenção da saúde neuronal e modulação da plasticidade sináptica. A alteração de sinalização de BDNF foi detectada em indivíduos com depressão, como menor genotipagem BDNF e do seu receptor de alta afinidade TrkB (KAREGE *et al*, 2005, ANGELUCCI *et al*, 2005) e também em pacientes com DA, com menor genotipagem do BDNF (MURER *et al*, 2001). Estudos em idosos deprimidos e pacientes com DA demonstraram diminuição dos níveis de micro (mi) RNA de BDNF no hipocampo (KAREGE *et al*, 2005). Dados esses achados, é um papel-chave desempenhado pelo BDNF a regulação da integridade do hipocampo e a manutenção da cognição. Os níveis do fator de crescimento vascular derivado do endotélio (VEGF), fator que atua na regulação da angiogênese, foram significativamente maiores em pacientes com DA e depressão que em idosos com DA sem depressão ou em controles (JUNG *et al*, 2015), podendo estar relacionado a alterações vasculares presentes e descritas nessas condições clínicas.

Estudos têm apontado que pacientes com DA e idosos deprimidos também apresentam um estado pró-inflamatório exacerbado, com aumento dos seguintes marcadores inflamatórios: proteína C reativa, IL-6, TNF- α , IL-1 β , TGF- β , IL-12 e IL-18 (LIU *et al*, 2012, KOYAMA *et al*, 2013, SWARDFAGER *et al*, 2010, BUTTERS *et al*, 2008). O fator de crescimento transformador 1 β (TGF-1 β) é uma citocina anti-inflamatória que exerce efeitos neuroprotetores contra a neurodegeneração induzida pela β -amilóide e tem um papel fundamental na formação da memória e plasticidade sináptica. Os níveis plasmáticos de TGF-1 β , reduzidos em pacientes deprimidos, correlacionam-se com a gravidade do quadro depressivo e contribuem significativamente para a resistência ao tratamento (CARACI *et al*, 2018). A redução dos níveis de TGF-1 β é também um evento precoce na DA (CARACI *et al*, 2018), o que intensifica a inflamação e o declínio cognitivo neste quadro (CARACI *et al*, 2018). O fator de crescimento-

1 (IGF-1) é um peptídeo complexo cuja função principal é mediar o crescimento, diferenciação e transformação de células promovendo a mitose e inibindo a apoptose e está menor em DA comparado a controles (WESTWOOD *et al*, 2014) e em depressão no idoso comparado a controles (CHIGOGORA *et al*, 2016).

Com relação a alterações em estudos de imagem do SNC, um estudo de metanálise (BOCCIA *et al*, 2015) evidenciou dilatação ventricular, redução volumétrica em lobos frontais, hipocampo e núcleo caudado em 462 idosos deprimidos e atrofia fronto-temporo-parietal em 2.307 pacientes com DA; comparando-se estas duas condições clínicas, ambas evidenciaram atrofia hipocampal. Pacientes com DA apresentaram maior redução volumétrica em amígdala esquerda e giros cingulados e idosos com depressão apresentaram maior atrofia em precuneos, giros frontais superiores e córtices frontais ventromediais (BOCCIA *et al*, 2015). Parece haver uma associação entre alterações das respostas celulares ao cortisol e atrofia hipocampal na depressão no idoso. Pacientes com depressão maior apresentam diminuição de receptores de cortisol no hipocampo, levando à atrofia dessa estrutura intrinsecamente relacionada à memória e à DA (TATA *et al*, 2006). Estudos em camundongos revelaram alterações de memória (DONG *et al*, 2002) e aumento da deposição amiloide no SNC após indução de estresse ou administração de corticoides exógenos (GREEN *et al*, 2006, KANG *et al*, 2007).

Outro aspecto importante e muito estudado recentemente é a avaliação de biomarcadores relacionados à DA em idosos que apresentam depressão e que podem ajudar a identificar a depressão no idoso associada à DA. Sabe-se que a neuropatologia da DA consiste em deposição extracelular de proteínas β -amiloide e em deposição intracelular de proteína tau. Estudos *post-mortem* em sujeitos com DA revelaram maior deposição amiloide e placas senis nos indivíduos que apresentavam história de depressão, comparados a pacientes sem episódios depressivos prévios (RAPP *et al*, 2006). Porém, WILSON e colaboradores (2003) não encontraram correlação entre placas amiloides ou deposição tau e sintomas depressivos em pacientes com DA, ao comparar achados neuropatológicos *post-mortem* em indivíduos que apresentaram sintomas depressivos com pacientes sem história de depressão. Uma revisão sistemática (OSORIO *et al*, 2014) avaliou a relação entre A β 42 no líquido e no sangue (plasma ou soro) em idosos com depressão, em 15 estudos transversais, totalizando 5.615 idosos deprimidos. Os autores encontraram resultados conflitantes, mas com tendência para redução de A β 42, semelhantemente à DA: em dois estudos o marcador apresentava-se elevado, em seis estava diminuído e em dois não houve diferença. Os autores apontaram que a discrepância dos achados possa ser secundária à ausência de homogeneidade entre os critérios clínicos para

transtorno depressivo, bem como na diferenciação dos subtipos de depressão no idoso. SUN e colaboradores (2008) observaram que indivíduos deprimidos que apresentam redução da relação $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ em plasma apresentaram maior prejuízo em memória, habilidades visoespaciais e função executiva. Estes autores (SUN *et al*, 2008) cunharam o termo “depressão amiloide-associada”, quando são encontrados baixo $A\beta_{42}$ e baixo $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ plasmáticos, sugerindo uma pré-disposição, neste caso, à DA.

Visto que a depressão no idoso e a DA relacionam-se de forma complexa, em que podem apresentar semelhança na apresentação clínica e dificuldade diagnóstica; a coocorrência pode ocasionar piora do prognóstico de ambas as condições; e a relação de causalidade pode ser bidirecional, é necessária uma análise em estudos que avaliem os biomarcadores que possam contribuir para a elucidação diagnóstica, colaborando para o direcionamento terapêutico eficaz. É possível também aventar a possibilidade de que ambos os transtornos possam ter um outro fator que seja uma causa comum. Um estudo de revisão sistemática que analise de forma crítica os biomarcadores circulantes da depressão no idoso em comparação com os biomarcadores circulantes da DA pode elucidar sobre a relação entre essas duas doenças frequentes da população idosa.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivos gerais

Realizar uma revisão sistemática de biomarcadores circulantes (líquor, plasma, soro, urina, lágrima) associados à depressão no idoso e à DA.

2.2. Objetivos específicos:

Avaliar os biomarcadores circulantes encontrados na literatura para a depressão no idoso em comparação com controles;

Avaliar os biomarcadores circulantes encontrados na literatura para pacientes com DA em comparação com controles;

Avaliar os biomarcadores circulantes encontrados na literatura para a depressão no idoso em comparação com pacientes com DA.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Local de realização

Esta pesquisa foi conduzida na Universidade Federal de Minas Gerais como parte da dissertação de mestrado do Programa de Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

3.2 Critérios de elegibilidade

A revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (MOHER *et al*, 2015) e foi registrada no site do próspero: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero>, cujo número de identificação é CRD42018097458.

As perguntas da pesquisa foram estruturadas pelo acrônimo PICO (população, intervenção, comparação, desfecho) (FARRUGIA *et al*, 2010):

- a) População: Indivíduos com mais de 60 anos, de ambos os gêneros, que apresentem o diagnóstico de Transtorno Depressivo e/ou Doença de Alzheimer.
- b) Intervenção: Avaliação de biomarcadores circulantes (plasma, soro, urina, líquido, lágrima ou saliva).
- c) Comparação: Controles saudáveis ou que apresentem outras doenças neurodegenerativas, neurológicas ou psiquiátricas.
- d) Desfechos: encontrar biomarcadores circulantes da depressão no idoso em comparação com controles; encontrar biomarcadores circulantes na DA em comparação com controles; encontrar biomarcadores circulantes da depressão no idoso em comparação com pacientes com DA.

Foram elegíveis os estudos com as seguintes características:

- 1) Originais de desenho transversal ou coorte (artigos de revisão ou metanálises foram avaliados e os estudos originais que preenchiam os nossos critérios de inclusão contidos em suas referências bibliográficas foram adicionados);
- 2) Sem limite de data de publicação;

- 3) Nas línguas inglesa e portuguesa;
- 4) Realizados em humanos;
- 5) Avaliação de pacientes com mais de 60 anos;
- 6) Avaliação de biomarcadores circulantes de DA e/ou depressão no idoso.

Foram excluídos os estudos com as seguintes características:

- 1) Publicado em outra língua que não inglês ou português;
- 2) Não incluíram controles;
- 3) Não incluíram pacientes com DA ou depressão;
- 4) Não incluíram idosos;
- 5) Revisão sistemática ou metanálise;
- 6) Avaliaram tecido cerebral post-mortem;
- 7) Dados da amostra eram referentes a um estudo já publicado;
- 8) Não incluíram marcador circulante;
- 9) Autores não forneceram resposta para inclusão de dados após pelo menos duas tentativas de contato;
- 10) Critérios diagnósticos de DA realizados por biomarcadores;
- 11) Avaliaram apenas DA familiar;
- 12) Estudos *in vitro*;
- 13) Baixo índice de qualidade do estudo segundo a escala Newcastle Ottawa (NOS) (WELLS *et al*, 2000).

3.3 Fontes de informação

A busca nos bancos de dados (LILACS e MEDLINE) foi realizada entre 25 de fevereiro de 2018 e 21 de dezembro de 2018.

Foram solicitados dados por *e-mail* aos autores de artigos que nos trouxeram dúvidas, de fevereiro de 2018 a janeiro de 2019.

3.4 Estratégia de busca

As bases de dados eletrônicas utilizadas para identificação dos estudos foram: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sem restrição para ano de publicação, nas línguas inglesa e portuguesa, incluídos artigos originais. Busca realizada entre 25 de fevereiro de 2018, com última busca em 21 de dezembro de 2018 com os seguintes descritores: “depressive disorder”, “alzheimer disease”, “cytokines”, “biomarker”, ligados por operadores booleanos AND e OR. Foram encontrados 15.382 artigos no MEDLINE e 6.482 artigos no LILACS, totalizando 21.864 artigos.

3.5 Seleção dos estudos e processo de coleta de dados

Duas revisoras: Giovana Carvalho Mol (GCM), psiquiatra e psicogeriatra e Natália Silva Dias (NSD), psiquiatra e Mestre em Medicina Molecular, avaliaram de forma independente os resumos de todos os estudos obtidos por meio das estratégias de busca. Os resumos que não forneceram informações suficientes para a análise, ou não preencheram os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos foram recuperados para avaliação de texto completo. Os estudos de revisão encontrados nessa extração que preencheram o critério de elegibilidade foram avaliados e os artigos originais contidos nas referências bibliográficas que preenchiam critérios de inclusão foram selecionados por busca manual. Após a leitura completa dos artigos originais selecionados, somente aqueles que preencheram os critérios de elegibilidade foram incluídos nessa revisão. Foram documentadas as razões para a exclusão dos estudos excluídos nessa etapa. Uma terceira autora: Izabela Guimarães Barbosa (IGB), psiquiatra e Doutora em Neurociências, foi consultada no caso de discordância entre as revisoras com relação à inclusão de algum estudo. Os dados de cada estudo incluído foram extraídos e documentados. Foram extraídas informações detalhadas sobre características dos estudos, número de participantes (pacientes e controles), idade e gênero de cada participante, critérios diagnósticos e escalas utilizadas, critérios de inclusão e exclusão, local de coleta do biomarcador, técnica utilizada para detecção do biomarcador e resultados (valores absolutos e comparação entre os grupos). Os autores foram contatados para obtenção de informações adicionais, solicitando diretamente aos autores por forma de email quando necessário.

3.6 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão sistemática foi realizada por duas revisoras independentes (GCM e NSD) e qualquer discordância entre as autoras foi resolvida por consenso, se necessário, uma terceira autora (IGB) foi consultada. A escala de Newcastle Ottawa (NOS) (WELLS *et al*, 2000) está parcialmente validada e tem sido amplamente utilizada para avaliação da qualidade metodológica dos estudos não randomizados, sendo a escala recomendada pela *Cochrane NonRandomized Studies Methods Working Group* (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0: updated March 2011, 2011). Ela propõe avaliação dos estudos mediante seu delineamento, fatores que diminuem sua qualidade de acordo com os aspectos de seleção das populações do estudo (representatividade da população do grupo de intervenção, seleção do grupo controle, avaliação da qualidade de extração dos dados, demonstração do desfecho), comparabilidade (de acordo com o desenho do estudo) e desfecho (acesso independente ao desfecho ou a partir de registros em prontuário, tempo de seguimento suficiente para o desfecho, adequação do seguimento do desfecho e registro de viés ou perda). De acordo com a avaliação da qualidade dos estudos proposta pela NOS para estudos transversais, estes podem apresentar pontuação máxima de 4 estrelas nos critérios de seleção, 2 estrelas para comparabilidade e máximo de 4 estrelas para exposição (pontuação máxima de 10 estrelas). Considerou-se baixa qualidade os estudos com 5 estrelas ou menos, de moderada qualidade os estudos com 6 a 7 estrelas e de elevada qualidade os estudos com 8 estrelas ou mais (WELLS *et al*, 2000, HERZOG *et al*, 2013).

4. RESULTADOS

4.1 Seleção dos estudos

A busca foi realizada com os seguintes descritores: “depressive disorder”, “alzheimer disease”, “cytokines”, “biomarker”, ligados por operadores booleanos AND e OR.

Foram encontrados 15.382 artigos no MEDLINE e 6.482 artigos no LILACS e não houve duplicação entre as bases, totalizando 21.864 artigos.

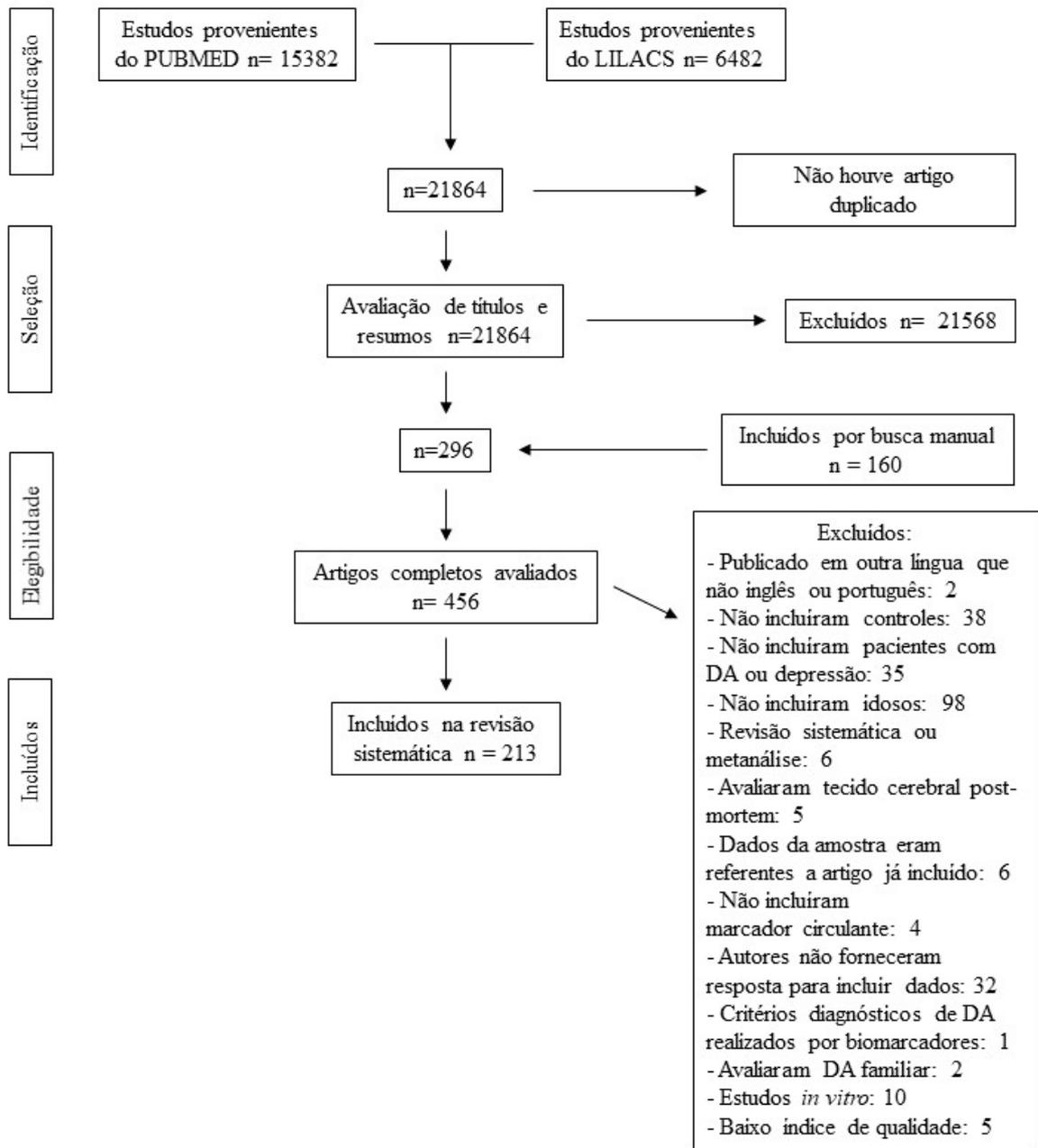
Utilizando a busca por título e resumo foram excluídos 21.568 artigos e 296 foram selecionados para serem lidos na íntegra. Foram ainda adicionados 160 artigos por busca manual, advindos de estudos contidos nas referências dos artigos de revisão e metanálise, totalizando 456 artigos que foram lidos na íntegra.

Foram excluídos após a leitura 244 artigos devido aos seguintes motivos:

- 1) Publicado em outra língua que não inglês ou português: 2
- 2) Não incluíram controles: 38
- 3) Não incluíram pacientes com DA ou depressão: 35
- 4) Não incluíram idosos: 98
- 5) Revisão sistemática ou metanálise: 6
- 6) Avaliaram tecido cerebral post-mortem: 5
- 7) Dados da amostra eram referentes a um artigo já publicado: 6
- 8) Não incluíram marcador circulante: 4
- 9) Autores não forneceram resposta para inclusão de dados: 32
- 10) Critérios diagnósticos de DA realizados por biomarcadores: 1
- 11) Avaliaram apenas DA familiar: 2
- 12) Estudos *in vitro*: 10
- 13) Baixo índice de qualidade do estudo (NOS < 6): 5

A figura 1 demonstra o processo de extração de dados dos artigos.

FIGURA 1. Fluxograma do processo de avaliação e inclusão dos estudos



Foram extraídos os dados de 213 estudos como descreveremos a seguir

4.2 Estudos que avaliaram dados de genética em idosos com depressão em comparação com controles saudáveis

A extração dos dados dos estudos que avaliaram dados referentes à genética em idosos com depressão em comparação com controles saudáveis estão sumarizados na Tabela 1.

Em sete estudos foi avaliada a genotipagem da APOE e4 entre idosos deprimidos e controles normais e todos concluíram que não houve diferença estatística (POMARA *et al*, 2012, NAMEKAWA *et al*, 2012, BABA *et al*, 2011, BLASKO *et al*, 2010, SUN *et al*, 2008, SUN *et al*, 2007, QIU *et al*, 2006). Também não houve diferença para a genotipagem da APOE e2 ou e3 entre idosos deprimidos e controles normais (POMARA *et al*, 2012, BLASKO *et al*, 2010, SUN *et al*, 2008, SUN *et al*, 2007).

Dois estudos descreveram a frequência da APOE e4, comparando idosos deprimidos e controles e a expressão não diferiu entre pacientes e controles. SUN e colaboradores (2009) demonstraram que 22% de idosos deprimidos apresentavam genotipagem da APOE e4 em comparação com a genotipagem de 26% no grupo controle. IRIE e colaboradores (2008), demonstraram que 14% de idosos deprimidos apresentavam genotipagem da APOE e4 em comparação com a genotipagem em 18% dos controles. Parece não haver diferença na genotipagem da APOE e4 entre pacientes idosos com depressão de início precoce e depressão de início tardio (NAMEKAWA *et al*, 2012).

Um pequeno número de estudos avaliou outros polimorfismos de genes entre idosos deprimidos e controles normais. Um estudo avaliou a os polimorfismos do gene BDNF (JANUAR *et al*, 2015) e um estudo avaliou a genotipagem do metylenetetrahydrofolate-reductase (KANG *et al*, 2016) e ambos os estudos não demonstraram diferença entre idosos deprimidos e controles normais. Somente um estudo avaliou os genes que regulam mediadores inflamatórios. CERRI e colaboradores (2009) demonstraram que idosos deprimidos apresentaram aumento de genótipo GG e alelo G do gene TNF- α -308 em comparação a controles.

Seis estudos de genética em depressão no idoso comparados com controles saudáveis avaliados apresentaram qualidade elevada (NOS 8 ou maior). Três estudos apresentaram qualidade moderada (NOS 6 ou 7). A avaliação de qualidade dos estudos que avaliaram dados de genética em idosos com depressão em comparação com controles está apresentada na Tabela

2.

Tabela 1: Dados de genética avaliando estudos de depressão no idoso em comparação com controles saudáveis

Referência	Amostra D/C	Critério Diagnóstico	Idade média em anos (desvio-padrão) D/C	Mulheres (%) D/C	Material biológico analisado	Método	Genes avaliados	Resultados
JANUAR <i>et al</i> , 2015	251 / 775	DSM IV	72,0(4,5) / 71,4(4,5)	77 / 55	Saliva	PCR	BDNF: rs6265 rs11030101 rs28722151 rs7103411 rs962369 rs908867 rs1491850	D = C D = C D = C D = C D = C D = C D = C
POMARA <i>et al</i> , 2012	28 / 19	DSM IV	66,5(5,4) / 68,1(7,3)	36 / 63	Sangue total	PCR	APOE e2 APOE e4	D = C D = C
NAMEKAWA <i>et al</i> , 2012	35 ^{D1} ; 54 ^{D2} / 81	SCID-IV	66,7(5,4) ^{D1} ; 68,3(5,0) ^{D2} / 66,9(4,9)	80 ^{D1} ; 66,6 ^{D2} / 69	Sangue total	ARM	APOE e4	D1 = D2 = C
BABA <i>et al</i> , 2011	64 / 160	DSM-IV	72,5(5,0) / 69,7(3,8)	78 / 34	ND	PCR	APOE e4	D = C
BLASKO <i>et al</i> , 2010	38 / 104	DSM-IV GDS	75,8 (0,5) / 75,8 (0,5)	ND	Plasma	PCR	APOE e2 APOE e3 APOE e4	D = C D = C D = C
CERRI <i>et al</i> , 2009	50 / 240	DSM-IV	81,4(7,4) / 82,0(6,0)	66 / ND	Sangue total	PCR	TNF- α : 308: GG G	D > C D > C
SUN <i>et al</i> , 2008	348 / 647	CES-D	73,8(8,5) / 76,0(8,3)	77 / 76	Plasma	PCR	APOE e2 APOE e3 APOE e4	D = C D = C D = C
SUN <i>et al</i> , 2007	101 / 223	CES-D DSM-IV	73,3(8,4) / 75,9(7,9)	75 / 75	Plasma	PCR	APOE e2 APOE e3 APOE e4	D = C D = C D = C
QIU <i>et al</i> , 2006	161 / 354	CES-D DSM-IV	74,8(8,5) / 76,2(8,3)	77 / 77	Plasma	ND	APOE e4	D = C

Abreviações: APOE e: apolipoproteína epsilon; ARM: amplification refractory mutation system; BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro; C: controles; CES-D: center for epidemiologic studies of depression; D: pacientes deprimidos; D1: Depressão início precoce; D2: Depressão início tardia; DSM: manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais; GDS: escala de depressão geriátrica; MTHFR: metylenetetrahydrofolate-redutase; ND: Não está descrito; PCR: reação em cadeia de polimerase; SCID: Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM.

Tabela 2. Dados referentes à avaliação da escala Newcastle-Ottawa (HERZOG *et al*, 2013) dos estudos de genética em depressão no idoso em comparação com controles saudáveis

Referência	Representatividade da amostra	Tamanho da amostra	Controles	Determinação da exposição	Comparabilidade	Determinação do desfecho	Avaliação estatística	Índice de qualidade
JANUAR <i>et al</i> , 2015	*		*	**		**	*	7
POMARA <i>et al</i> , 2012	*		*	**	**	**	*	9
NAMEKAWA <i>et al</i> , 2012	*		*	**	**	**	*	9
BABA <i>et al</i> , 2011	*		*	**		**	*	7
BLASKO <i>et al</i> , 2010	*		*	**		**		6
CERRI <i>et al</i> , 2009	*		*	**	**	**	*	9
SUN <i>et al</i> , 2008	*		*	**	*	**	*	8
SUN <i>et al</i> , 2007	*		*	**	*	**	*	8
QIU <i>et al</i> , 2006	*		*	**	**	**	*	9

4.3 Estudos que avaliaram dados de biomarcadores circulantes em idosos com depressão em comparação com controles saudáveis

A extração dos dados dos estudos que biomarcadores circulantes em idosos com depressão em comparação a controles saudáveis estão sumarizados na Tabela 3.

Tabela 3. Dados de biomarcadores circulantes avaliando estudos de depressão no idoso em comparação com controles saudáveis

Referência	Amostra D/C	Critério Diagnóstico	Idade média em anos (desvio-padrão) D/C	Mulheres (%) D/C	Material biológico analisado	Método	Marcadores avaliados	Resultados
HAN <i>et al</i> , 2016	57/421	sGDS-K	72,2(5,7) / 70,5(5,2)	80 / 73	Urina	Cromatografia líquida	MDA AB40 AB42 t-tau p-tau GLA	D = C D = C D < C D = C D = C D = C
HASHIMOTO <i>et al</i> , 2016	28 / 19	SCID DSM IV	66,5(5,4) / 68,1(7,3)	36 / 63	Líquor	Cromatografia líquida	GLO Glicina L-ser D-ser GLA / GLO Glicina / L-ser D-ser / L-ser	D = C D = C D = C D = C D > C D = C D = C
SANFILIPPO <i>et al</i> , 2016	6 / 44	DSM-IV	73,0 / 71,0	50 / 70	Líquor	AB42, t-tau e p-tau: Innobia	AB42 t-tau p-tau	D = C D = C D = C
SARAYKAR <i>et al</i> , 2016	74 / 55	DSM-5	72,9(8,1) / 71,4(7,7)	43 / 65	Plasma	NG:ELISA XMAP	NG IL-17 sTNFR2	D = C D = C D = C
YAMAMORI <i>et al</i> , 2015	17 / 10	DSM-IV	ND	70 / 30	Plasma	ELISA	EGF MP	D = C D = C
KITZLEROVÁ <i>et al</i> , 2014	33 / 44	CID-10 GDS	59,2(5,8) / 63,0(7,7)	76 / 70	Plasma	Espectrofotômetro	Homocisteína	D = C
DINIZ <i>et al</i> , 2013	38 ^{D3} ; 17 ^{D4} 22	DSM-IV	70,0(66-73) ^{D3} ; 67,0(64-70) ^{D4} / 69,0(62-73)	74 ^{D3} ; 83 ^{D4} 74	Soro	ELISA	NGF	D3 = D4 < C
DINIZ <i>et al</i> , 2012	34 / 37	DSM-IV SCID	69,7(4,5) / 67,8(5,4)	73 / 78	Soro	ELISA	GDNF Isoprostano AB42	D < C D > C D < C
POMARA <i>et al</i> , 2012	28 / 19	DSM-IV SCID	66,5(5,4) / 68,1(7,3)	36 / 63	Líquor	ELISA	AB40 t-tau p-tau AB42	D = C D = C D = C D1 = D2 < C
NAMEKAWA <i>et al</i> , 2012	35 ^{D1} ; 54 ^{D2} / 81	SCID	66,7(5,4) ^{D1} ; 68,3(5,0) ^{D2} / 66,9(4,9)	80 ^{D1} ; 67 ^{D2} / 69	Soro	ELISA	AB40 AB42 / AB42 AB42 t-tau p-tau	D1 = D2 = C D1 = D2 > C D = C D = C D = C
REIS <i>et al</i> , 2012	20 / 8	DSM-IV	71,3(6,1) / 70,7(6,3)	95 / 75	Líquor	ELISA	AB42 / p-tau AB42 / t-tau	D = C D = C

Tabela 3 (continuação). Dados de biomarcadores circulantes avaliando estudos de depressão no idoso em comparação com controles saudáveis

Referência	Amostra D/C	Critério Diagnóstico	Idade média em anos (desvio-padrão) D/C	Mulheres (%) D/C	Material biológico analisado	Método	Marcadores avaliados	Resultados
KRAMBERGER <i>et al</i> , 2012	41 / 51	Escala de Cornell CID10	62,7(3,0) / 65,0(5,6)	78 / 63	Líquor	ELISA	AB42 t-tau p-tau AB40	D = C D < C D < C D = C
BABA <i>et al</i> , 2011	64 / 160	DSM-IV	72,5(5,0) / 69,7(3,8)	78 / 34	Soro	ELISA	AB42 AB40 / AB42	D < C D > C
MOON <i>et al</i> , 2011	58 / 65	GDS DSM-III-R	75,6(6,9) / 76,4(6,7)	74 / 74	Plasma	ELISA	AB42	D = C
KOHLER <i>et al</i> , 2010	35 / 29	DSM-IV	74,1(6,5) / 72,8(6,9)	80 / 76	Saliva	Radioimunoensaio	Cortisol	D > C
BLASKO <i>et al</i> , 2010	38 / 104	DSM-IV GDS	75,8(0,5) / 75,8(0,5)	ND	Plasma	ELISA	AB42	D > C
YANG <i>et al</i> , 2010	37 ^{D5} / 63 ^{C3} ; 50 ^C	DSM-IV	68,9(9,3) ^{D5} / 68,4(11,2) ^{C3} ; 65,1(10,3) ^C	51 ^{D5} / 41 ^{C3} ; 56 ^C	Soro	ELISA	IL-6 IL-18 TNF-α	D5 = C3 > C D5 = C3 > C D5 = C3 > C
GUDMUNDSSON <i>et al</i> , 2010	11 / 65	DSM-III-R	71,8(1,8) / 74,2(3,3)	100 / 100	Líquor	ELISA	NFL GFAP AB42 AB40 AB38	D > C D = C D = C D < C D < C
HERTZE <i>et al</i> , 2010	29 / 38	DSM-IV	58(8,4) / 77(8,2)	50 / 71	Líquor	ELISA AB42: XMAP e MSD	sABPPα sABPPβ t-tau p-tau TNF-α	D = C D = C D = C D = C D = C
DINIZ <i>et al</i> , 2010a	28 / 39	DSM-IV	70,4(4,4) / 70,2(5,3)	81 / 85	Plasma	ELISA	sTNF1 sTNF2	D = C D > C
DINIZ <i>et al</i> , 2010b	23 / 44	DSM-IV	70,2(4,9) / 69,5(7,1)	83 / 86	Soro	ELISA	IL-1B	D > C
SUN <i>et al</i> , 2009	365 / 695	CES-D	72,7(8,0) ^{D3} / 73,7(8,5) ^{D4} / 75,5(8,3) ^{C1} ; 76,1(8,4) ^{C2}	73 ^{D3} ; 77 ^{D4} / 73 ^{C1} ; 75 ^{C2}	Plasma	ELISA	AB42 AB40 AB40 / AB42	D3=C1, D4<C2 D3=C1=D4=C2 D3=C1, D4>C2
KITA <i>et al</i> , 2009	30 / 30	DSM-IV	68,2(5,6) / 69,7(4,7)	63 / 50	Soro	ELISA	AB42 AB40 AB40 / AB42	D = C D = C D > C
SUN <i>et al</i> , 2008	348 / 647	CES-D	73,8(8,5) / 76(8,3)	77 / 76	Plasma	ELISA	AB42 AB40 AB42 / AB40	D < C D = C D = C
SUN <i>et al</i> , 2007	101 / 223	CES-D	73,3(8,4) / 75,9(7,9)	75 / 75	Plasma	ELISA	AB42 AB40	D < C D = C
GUDMUNDSSON <i>et al</i> , 2007	11 / 70	DSM-III-R	ND	100 / 100	Líquor Líquor e soro: albumina	ELISA	Albumina AB42 t-tau	D > C D > C D = C

Tabela 3 (continuação). Dados de biomarcadores circulantes avaliando estudos de depressão no idoso em comparação com controles saudáveis

Referência	Amostra D/C	Critério Diagnóstico	Idade média em anos (desvio-padrão) D/C	Mulheres (%) D/C	Material biológico analisado	Método	Marcadores avaliados	Resultados
SCHONKNECHT <i>et al</i> , 2007	54 / 24	DSM-IV	66,6(8,2) / 65,3(7,2)	57 / 54	Líquor	INNOTEST	t-tau p-tau AB42	D = C D = C D < C
QIU <i>et al</i> , 2006	161 / 354	CES-D DSM-IV	74,8(8,5) / 76,2(8,3)	77 / 77	Plasma	ELISA	AB40 AB40 / AB42	D = C D = C D > C
POMARA <i>et al</i> , 2006	47 / 35	DSM-IV	80,0(7,4) / 69,1(4,4)	77 / 60	Plasma	ELISA	AB42 AB40 AB42 / AB40	D > C D = C D > C
THOMAS <i>et al</i> , 2005	19 / 21	DSM-IV	76,4(7,3) / 74,9(7)	31 / 43	Soro	ELISA	Prot. CR IL-1B IL-6	D = C D > C D > C
PENNINX <i>et al</i> , 2003	145 / 2879	CES-D	74,0 (2,9) / 73,6 (2,9)	61 / 51	Plasma	ELISA	TNF-a Prot. CR	D > C D > C
BUCH <i>et al</i> , 1999	19 / 28	DSM-III CID-10	71,1(6,1) / 69,0(8,8)	63 / 36	Líquor	ELISA	t-tau	D = C

Abreviações: AB: proteína beta amiloide; sABPP: proteína transmembrana beta amiloide; APOE e: apolipoproteína epsylon; APP: proteína precursora amiloide; ARM: *amplification refractory mutation system*; BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro; C: controles; C1: Controles saudáveis APOE e4+; C2: Controles saudáveis APOE e4-; C3: Controles sem depressão que tiveram acidente vascular cerebral; CES-D: *center for epidemiologic studies of depression*; CID: classificação internacional de doenças; D: pacientes deprimidos; D1: depressão início precoce; D2: depressão início tardio; D3: deprimidos APOE e4+; D4: deprimidos APOE e4-; D5: deprimidos pós-acidente vascular cerebral; DSM: manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais; EGF: fator de crescimento epidérmico; GDNF: fator neurotrófico derivado da glia; GDS: escala de depressão geriátrica; GFAP: proteína ácida fibrilar glial; GLA: glutamina; GLO: glutamato; IL: interleucina; MDA: malondialdeído urinário; MP: Mieloperoxidase; MSD: *meso scale discovery*; MTHFR: *methylenetetrahydrofolate-reductase*; ND: não está descrito; NG: neurogranina; NFL: neurofilamento de cadeia leve; NFG: fator de crescimento neural; PCR: reação em cadeia de polimerase; Prot. CR: proteína C reativa; -ser: serina; SCID: entrevista clínica estruturada para os transtornos do manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais; TNF: fator de necrose tumoral; TNFR: receptor para fator de necrose tumoral; xMAP: *multianalyte profiling Luminex assay*

Vinte e sete estudos avaliaram proteínas amiloide e tau em pacientes idosos com depressão em comparação com controles saudáveis.

Dez estudos avaliaram os níveis de A β 42 em plasma e/ou soro dos idosos deprimidos em comparação com controles. A maioria dos estudos demonstra que há uma diminuição dos níveis de A β 42 em plasma e/ou soro nos idosos deprimidos dados que em seis estudos (NAMEKAWA *et al*, 2012, BABA *et al*, 2011, SUN *et al*, 2009, SUN *et al*, 2008, SUN *et al*, 2007, QIU *et al*, 2006) havia uma diminuição dos níveis de A β 42. Dois estudos demonstraram (BLASKO *et al*, 2010, POMARA *et al*, 2006) aumento dos níveis de A β 42 nos idosos deprimidos e dois estudos demonstram não haver diferença estatística (MOON *et al*, 2011, KITA *et al*, 2009).

Sete estudos avaliaram os níveis de A β 42 no líquido de idosos deprimidos em comparação com controles. Os dados são conflitantes em relação aos níveis de A β 42 no líquido nos idosos deprimidos em comparação com controles. Dois estudos demonstraram redução dos níveis de A β 42 (HASHIMOTO *et al*, 2016, POMARA *et al*, 2012). Três estudos demonstraram não haver diferença estatística (SANFILIPPO *et al*, 2016, KRAMBERGER *et al*, 2012, HERTZE *et al*, 2010) e um estudo (REIS *et al*, 2012) demonstrou aumento dos níveis de A β 42 nos idosos deprimidos.

Dez estudos avaliaram os níveis de A β 40 no líquido, soro e/ou plasma de idosos deprimidos em comparação com controles. A maioria dos estudos sugere não haver diferença dos níveis de A β 40 em pacientes idosos com depressão em comparação com controles (NAMEKAWA *et al*, 2012, SUN *et al*, 2009, KITA *et al*, 2009, SUN *et al*, 2008, SUN *et al*, 2007, POMARA *et al*, 2006, QIU *et al*, 2006, HASHIMOTO *et al*, 2016, POMARA *et al*, 2012). Apenas um estudo (HERTZE *et al*, 2010) apontou uma diminuição dos níveis de A β 40 em idosos com depressão.

Sete estudos avaliaram a relação dos níveis de A β 40/A β 42 no plasma ou soro de idosos deprimidos em comparação com controles. Seis estudos demonstraram um aumento na relação dos níveis de A β 40/A β 42 no plasma ou soro em idosos deprimidos (BABA *et al*, 2011, NAMEKAWA *et al*, 2012, KITA *et al*, 2009, SUN *et al*, 2009, POMARA *et al*, 2006, QIU *et al*, 2006). Apenas um estudo (SUN *et al*, 2008) apontou não haver diferença nesta relação dos níveis de A β 40/A β 42. POMARA e colaboradores (2006) não observaram diferença no plasma para A β 42, A β 40 e A β 40/A β 42 para depressão de início precoce e tardio. HERTZE e colaboradores (2010) não encontraram diferença para proteína transmembrana beta amiloide no líquido entre os grupos.

Nove estudos avaliaram os níveis de t-tau e p-tau no líquido de idosos deprimidos em comparação com controles. Oito estudos demonstraram não haver diferença nas dosagens de t-tau e p-tau em líquido (HASHIMOTO *et al*, 2016, SANFILIPPO *et al*, 2016, POMARA *et al*, 2012, REIS *et al*, 2012, HERTZE *et al*, 2010, SCHONKNECHT *et al*, 2007, GUDMUNDSSON *et al*, 2007, BUCH *et al*, 1999). Apenas um estudo (KRAMBERGER *et al*, 2012) apontou diminuição dos níveis de t-tau e p-tau de pacientes idosos com depressão em comparação com controles. REIS e colaboradores (2012) não encontraram diferença na relação dos níveis de A β 42/t-tau e A β 42/p-tau entre os grupos.

Em relação à avaliação dos marcadores inflamatórios, quinze estudos avaliaram os níveis em idosos deprimidos em comparação com controles. De maneira geral, há um aumento dos marcadores inflamatórios em idosos deprimidos em comparação com controles: dois estudos demonstraram aumento de IL-6 (PENNINX *et al*, 2003, YANG *et al*, 2010); dois estudos demonstraram aumento de IL-1 β (DINIZ *et al*, 2010, THOMAS *et al*, 2005); dois estudos demonstraram aumento de TNF- α (PENNINX *et al*, 2003, YANG *et al*, 2010) e um estudo demonstrou aumento de IL-18 (YANG *et al*, 2010). Não há diferença dos níveis de IL-17 (SARAYKAR *et al*, 2016); do receptor R1 de TNF (DINIZ *et al*, 2010) e dos níveis de malondialdeído (MDA) (HAN *et al*, 2016) em idosos deprimidos. Parece haver um aumento dos níveis de cortisol salivar nos idosos deprimidos em comparação com controles (KOHLENER *et al*, 2010). Os dados referentes aos níveis de proteína C reativa (THOMAS *et al*, 2005; PENNINX *et al*, 2003) e do receptor R2 de TNF (YAMAMORI, *et al* 2015; DINIZ *et al*, 2010) ainda são contraditórios.

Em relação aos fatores neurotróficos, três estudos avaliaram os níveis em idosos deprimidos em comparação com controles. Um estudo (DINIZ *et al*, 2012) demonstrou diminuição dos níveis de fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) em idosos deprimidos; outro estudo (DINIZ *et al*, 2013) demonstrou redução dos níveis de fator de crescimento neural (NGF) em idosos deprimidos. Parece não haver diferença nos níveis de fator de crescimento epidérmico (EGF) e de mieloperoxidase (MP) em idosos deprimidos em comparação com controles (YAMAMORI *et al*, 2015).

Há um pequeno número de estudos avaliando demais proteínas. Idosos deprimidos apresentam aumento dos níveis líquóricos de neurofilamento de cadeia leve (GUDMUNDSSON *et al*, 2010); da relação albumina líquido/soro (GUDMUNDSSON *et al*, 2007) e da relação glutamina/glutamato em líquido (HASHIMOTO *et al*, 2016) em comparação com controles. POMARA e colaboradores (2012) encontraram aumento do isoprostano no líquido nos pacientes idosos deprimidos em comparação a controles. Não há diferença nos níveis

de neurogranina (SANFILIPPO *et al*, 2016), homocisteína (KITZLEROVÁ *et al*, 2014) e níveis de glutamina, glutamato, glicina, l-serina, d-serina, assim como da relação glicina/l-serina e relação d-serina/l-serina (HASHIMOTO *et al*, 2016).

Referente à avaliação de qualidade dos estudos que avaliaram dados dos biomarcadores em idosos com depressão em comparação com controles saudáveis, os dados estão apresentados na Tabela 4. Vinte e seis estudos de biomarcadores circulantes em depressão no idoso em comparação com controles saudáveis foram classificados como de elevada qualidade (NOS 8 ou mais). Seis estudos foram pontuados como de qualidade intermediária (NOS 7).

Tabela 4. Dados referentes à avaliação da escala Newcastle-Ottawa (HERZOG *et al*, 2013) dos estudos de biomarcadores em depressão no idoso em comparação com controles saudáveis

Referência	Representatividade da amostra	Tamanho da amostra	Controles	Determinação da exposição	Comparabilidade	Determinação do desfecho	Avaliação estatística	Índice de qualidade
HAN <i>et al</i> , 2016	*		*	**	*	**	*	8
HASHIMOTO <i>et al</i> , 2016	*		*	**	**	**	*	9
SANFILIPPO <i>et al</i> , 2016	*		*	**	**	**	*	9
SARAYKAT <i>et al</i> , 2016	*		*	**	**	**	*	9
YAMAMORI <i>et al</i> , 2015	*		*	**		**	*	7
KITZLEROVÁ <i>et al</i> , 2014	*		*	**	*	**	*	8
DINIZ <i>et al</i> , 2013	*		*	**	**	**	*	9
DINIZ <i>et al</i> , 2012	*		*	**	**	**	*	9
POMARA <i>et al</i> , 2012	*		*	**	**	**	*	9
KRAMBERGER <i>et al</i> , 2012	*		*	**	**	**	*	9
NAMEKAWA <i>et al</i> , 2012	*			**	**	**	*	8
REIS, <i>et al</i> , 2012	*			**	*	**	*	7
BABA <i>et al</i> , 2011	*		*	**		**	*	7
MOON <i>et al</i> , 2011	*		*	**	**	**	*	9
KOHLER <i>et al</i> , 2010	*		*	**	**	**	*	9
BLASKO <i>et al</i> , 2010	*		*	**		**	*	7
YANG <i>et al</i> , 2010	*			**	**	**	*	8
GUDMUNDSSON <i>et al</i> , 2010	*		*	**	*	**	*	8
HERTZE <i>et al</i> , 2010	*		*	**	*	**	*	8
DINIZ <i>et al</i> , 2010a	*		*	**	**	**	*	9
DINIZ <i>et al</i> , 2010b	*		*	**	**	**	*	9
SUN <i>et al</i> , 2009	*		*	**	**	**		8
KITA <i>et al</i> , 2009	*			**	**	**	*	8
SUN <i>et al</i> , 2008	*		*	**	*	**	*	8
SUN <i>et al</i> , 2007	*		*	**	*	**	*	8
SCHONKNECHT <i>et al</i> , 2007	*		*	**	*	**	*	8
GUDMUNDSSON <i>et al</i> , 2007	*		*	**	**	**	*	9
QIU <i>et al</i> , 2006	*		*	**	**	**	*	9
POMARA <i>et al</i> , 2006	*			**	*	**	*	7
THOMAS <i>et al</i> , 2005	*			**	**	**	*	8
PENNINX <i>et al</i> , 2003	*		*	**	**	**	*	9
BUCH <i>et al</i> , 1999				**	**	**	*	7

4.4 Estudos que avaliaram dados de genética em pacientes com Doença de Alzheimer em comparação com controles saudáveis

A extração dos dados dos estudos que avaliaram genética em pacientes com DA em comparação com controles saudáveis estão sumarizados na Tabela 5.

Tabela 5. Dados de genética avaliando estudos de DA em comparação com controles saudáveis

Referência	Amostra DA/C	Critério Diagnóstico	Idade média em anos (desvio-padrão) DA/C	Mulheres (%) DA/C	Material biológico analisado	Métodos	Genes avaliados	Resultados
MATTSSON <i>et al</i> , 2017	180 / 193	NINCDS-ADRDA	75,9 (4,9) / 75,3 (7,3)	48 / 45	ND	ND	APOE e4	DA > C
JOSVIAK <i>et al</i> , 2017	66 / 38	NIA-AA	75,1(8,5) / 74,7(8,8)	64 / 55	Sangue total	PCR	BtnCK rs1803274 BtnC116A rs1126680	DA = C DA = C
DAYON <i>et al</i> , 2017	9 / 48	NIA-AA DSM-IV	72,2(6,1) / 66,0(7,4)	55 / 65	Plasma	PCR	APOE e4	DA > C
VIDONI <i>et al</i> , 2016	100 / 112	NINCDS-ADRDA	75,0(7,9) / 75,7 (5,2)	42 / 50	ND	ND	APOE e4	DA > C
VARGAS-ALARCON <i>et al</i> , 2016	122 / 986	NINCDS-ADRDA	76,9(8,3) / 71,7(7,8)	71 / 57	Sangue total	PCR	IL-10: rs1800896 rs1800871 rs1800872	DA < C DA < C DA < C
TARAWNEH <i>et al</i> , 2016	95 / 207	UDS	75,0 (0,8) / 72,3(0,5)	55 / 60	ND	ND	APOE e4	DA > C
DOWLING <i>et al</i> , 2015	89 / 82	NINCDS-ADRDA	74,2(7,3) / 72,4(6,7)	44 / 49	ND	ND	APOE e4	DA > C
KAYA <i>et al</i> , 2015	53 / 56	NINCDS-ADRDA DSM-IV	78,3(6,6) / 72,5(7,9)	55 / 64	Sangue total	PCR	APOE e4 BIN1 TT, TC, CC	DA > C DA = C
HENDRIE <i>et al</i> , 2015	56 / 909	CID-10 DSM-IV	79,0(5,6) / 76,4 (4,8)	71 / 74	Sangue total	ND	APOE e4	DA > C
KESTER <i>et al</i> , 2015	65 / 37	NINCDS-ADRDA	65,0(1,0) / 64,0(2,0)	45 / 38	ND	ND	APOE e4	DA > C
PALMQVIST <i>et al</i> , 2015	34 / 122	NIA-AA	72,7 (63–80) / 73,5(65-85)	54 / 64	ND	ND	APOE e4 APOE e4	DA > C DA = C
CARBONI <i>et al</i> , 2015	20 / 19	NINCDS-ADRDA DSM-IV	76,0(7,0) / 74,0(7,0)	0/0	Leucócitos	PCR	BDNF Sirt1 Psen1	DA = C DA = C DA = C
MOLLICA <i>et al</i> , 2015	15 / 47	NIA-AA	68,0(8,9) / 67,0(8,7)	ND	Sangue total	PCR	APOE e4	DA > C
TARAWNEH <i>et al</i> , 2015	23 / 64	UDS	73,6 (2,1) / 72,3(0,8)	61 / 70	ND	ND	APOE e4	DA > C
LUO <i>et al</i> , 2015	53 / 36	NINCDS-ADRDA DSM-IV	68,5(7,7) / 65,1(5,5)	60 / 61	ND	PCR	APOE e4	DA > C
CUI <i>et al</i> , 2014	292 / 300	NINCDS-ADRDA	74,1(7,7) / 73,6(8,3)	58 / 57	Sangue total	PCR	APOE e4	DA > C
GUO <i>et al</i> , 2013	109 / 58	NINCDS-ADRDA	74,7(8,0) / 75,0(5,7)	43 / 52	ND	ND	APOE e4	DA > C
KIM <i>et al</i> , 2013	25 / 25	NINCDS-ADRDA	70,9(9,8) / 68,4(5,6)	82 / 64	Sangue total	PCR	APOE: e2/e3 e3/e3 e3/e4	DA < C DA < C DA > C
YARCHOAN <i>et al</i> , 2013	203 / 117	NINCDS-ADRDA	74,5(7,7) / 69,9(10,1)	58 / 68	ND	ND	APOE e4	DA > C
SOARES <i>et al</i> , 2012	112 / 58	NINCDS-ADRDA	75,0(8,0) / 75,0(6,0)	42 / 48	Plasma	PCR	APOE e4	DA > C
TARAWNEH <i>et al</i> , 2012	60 / 211	UDS	76,2 (0,8) / 72,1(0,5)	60 / 61	ND	ND	APOE e4	DA > C
ANCES <i>et al</i> , 2012	11 / 8	UDS	75,0(2,0) / 48,0(1,0)	45 / 22	ND	ND	APOE e4	DA = C
BÜCHHAVE <i>et al</i> , 2012	72 / 39	NINCDS-ADRDA	73,9(5,8) / 72,4 (7,7)	68 / 61	ND	ND	APOE e4	DA > C
SESHADRI <i>et al</i> , 2011	1140 / 1009	NINCDS-ADRDA DSM-IV	78,8 (7,9) / 49,9(9,2)	70 / 53	Sangue total	PCR	CLU PICALM BIN1 EXOC3L2	DA < C DA < C DA > C DA > C

Referência	Amostra DA/C	Critério Diagnóstico	Idade média em anos (desvio-padrão) DA/C	Mulheres (%) DA/C	Material biológico analisado	Métodos	Genes avaliados	Resultados
TARAWNEH <i>et al</i> , 2011	98 / 211	UDS	74,9(8,1) / 72,1(7,1)	55 / 61	ND	ND	APOE e4	DA > C
Tabela 5 (continuação). Dados de genética avaliando estudos de DA em comparação com controles saudáveis								
CRUCHAGA <i>et al</i> , 2011	1594 / 1190	NINCDS-ADRDA	ND	ND	ND	PCR	APOE e4 APOE rs429358 APOE rs10524523pT TOMM40 rs4420638 CR1 rs6656401	DA > C DA > C DA = C DA = C DA > C
SCHJEIDE <i>et al</i> , 2011	ND	NINCDS-ADRDA DSM-IV	ND	ND	ND	PCR	CLU rs11136000 CLU rs2279590 CLU rs9331888 PICALM rs541458	DA < C DA = C DA = C DA < C
VILLEMAGNE <i>et al</i> , 2011	35 / 106	NINCDS-ADRDA	71,7(8,9) / 73,1(7,5)	46 / 49	ND	Direct sequencing	APOE E4	DA > C
GUPTA <i>et al</i> , 2011	211 / 768	NINCDS-ADRDA	78,(8,6) / 75,7(7,6)	62 / 57	Plasma	ELISA	APOE e4 APOE APOE e2 ou e3	DA > C DA < C DA < C
BENJAMIN <i>et al</i> , 2010	176 / 88	NIMHDIS	69,1(7,0) / 70,1(5,6)	62 / 75	ND	PCR	BDNF Val66Met: Val/Val Val/Met e Met/Met IFN T874A cPLA2B	DA > C DA > C DA = C DA = C
FEHER <i>et al</i> , 2010	237/ 245	NINCDS-ADRDA	76,8(7,2) / 75,8(8,1)	68 / 69	Leucócitos	PCR	COX-2 G-765C: GG GC CC G	DA > C DA < C DA < C DA > C
O'BRYANT <i>et al</i> , 2010	197 / 203	NINCDS-ADRDA	79,0(57-94) / 70,0(52-90)	65 / 68	ND	ND	APOE e4 APOE: ausência de e4	DA > C DA < C
PETERSEN <i>et al</i> , 2010	192 / 229	NINCDS-ADRDA	75,3 (7,5) / 75,8(5,0)	47 / 48	ND	ND	APOE e4	DA > C
BLASKO <i>et al</i> , 2010	38 / 104	NINCDS-ADRDA	ND	ND	ND	RLC-APOE	APOE e4	DA = C
FEULNER <i>et al</i> , 2010	491 / 479	NINCDS-ADRDA	72,2(ND) / 39,5(ND)	56/46	Sangue total	Illumina	LMNA: GAGAA GAAAG AGGAG AAGAG	DA < C DA > C DA < C DA > C
BERMEJO-PAREJA <i>et al</i> , 2010	70 / 56	NINCDS-ADRDA	77,2(60-91) / 74,3(64-85)	70 / 69	Plasma	Illustra	APOE e4	DA > C
BRYN <i>et al</i> , 2009	8 / 21	NINCDS-ADRDA	70,3(8,3) / 65,0(10,0)	87 / 74	ND	ND	APOE e4	DA > C
VEMURI <i>et al</i> , 2009	98 / 109	NINCDS-ADRDA	76,0(70-81) / 75,0(70-80)	42 / 43	ND	ND	APOE e4	DA > C
RAMIREZ-LORCA <i>et al</i> , 2009	521 / 475	NINCDS-ADRDA	79,0(8,0) / 52,0(8,0)	68 / 46	Leucócitos	LightCycler	APOE e4 APOE e4/e4 GAB2 rs2373115	DA > C DA > C DA = C
BEECHAM, <i>et al</i> 2009	492 / 498	NINCDS-ADRDA	72,9(5,5) / 74,2(5,6)	61 / 63	ND	Illumina	rs11610206	DA > C
CHALBOT <i>et al</i> , 2009	33 / 19	NINCDS-ADRDA	66,8(3,6) / 62,6(8,2)	37 / 48	Soro	Imunoblot	APOE e4	DA > C

VERWEY <i>et al</i> , 2008	144 / 30	NINCDS-ADRDA	66,0(9,0) / 66,0(10,0)	59 / 28	ND	ND	APOE e4	DA > C
----------------------------	----------	--------------	------------------------	---------	----	----	---------	--------

Tabela 5 (continuação): Dados de genética avaliando estudos de DA em comparação com controles saudáveis

Referência	Amostra DA/C	Critério Diagnóstico	Idade média em anos (desvio-padrão) DA/C	Mulheres (%) DA/C	Material biológico analisado	Métodos	Genes avaliados	Resultados
LI <i>et al</i> , 2008 (1)	753 / 736	NINCDS-ADRDA DSM-IV	77,8(8,6) / 73,4(7,9)	58 / 64	ND	Affymetrix	APOE e4 GOLPH2 rs10868366 GOLPH2 rs7019241 Crom 15 rs10519262 Crom 9 rs9886784	DA > C DA > C DA > C DA > C DA > C
LI <i>et al</i> , 2008 (2)	418 / 249	NINCDS-ADRDA DSM-IV	81,6(6,6) / 76,5(6,0)	74 / 74	ND	Affymetrix	APOE e4 GOLPH2 rs10868366 GOLPH2 rs7019241 Crom 15 rs10519262 Crom 9 rs9886784	DA > C DA > C DA > C DA > C
ABRAHAM <i>et al</i> , 2008	1082 / 1239	NINCDS-ADRDA	75,8(6,7) / 76,5(6,3)	71 / 61	Sangue total	Illumina	APOE e4: rs12501328 rs201825 rs201824 rs201823 rs156500 rs156501 rs149225	DA = C DA > C DA > C DA > C DA = C DA > C DA > C
DENIZ-NARANJO <i>et al</i> , 2008	282 / 312	NINCDS-ADRDA	ND	69 / 38	Sangue total	PCR	IL-1B 511 CC IL-1B 511 C IL-1a 4889 CC IL-1a 4889 C	DA < C DA < C DA = C DA = C
LEON <i>et al</i> , 2007	6 / 11	NINCDS-ADRDA DSM-IV	70,0(10,0) / 60,0(11,0)	33 / 55	ND	ND	APOE e4	DA = C
SCHOONENBOOM <i>et al</i> , 2007	61 / 32	NINCDS-ADRDA	66,0(53-82) / 64,0(45-83)	54 / 50	Sangue total	Light Cycler	APOE e4	DA > C DA1 = DA2
HANSSON <i>et al</i> , 2007	69 / 33	NINCDS-ADRDA DSM-III-R	75,0 (59-87) / 75,0 (60-94)	75 / 67	ND	ND	APOE e4	DA > C
REIMAN <i>et al</i> , 2007	218 / 146	Critério clínico	78,9(7,8) / 81,7(6,6)	ND	Sangue total	Affymetrix	GAB2: rs901104 rs1385600 rs1007837 rs2510038 rs4945261 rs7101429 rs10793294 rs4291702 rs7115850 rs2373115	DA=C DA>C DA=C DA=C DA>C DA>C DA>C DA=C DA>C DA>C
LYNHAM <i>et al</i> , 2006	50 / 50	NINCDS-ADRDA	80,4 (5,8) / 73,6(5,4)	80 / 78	Plasma	ND	APOE e4	DA > C

Schedule; PBMC: células mononucleares do sangue periférico; PCDH: protocaderina; PCR: reação em cadeia de polimerase; PICALM: Phosphatidylinositol binding clathrin assemblyprotein; PPP1R: Subunidade reguladora da proteína fosfatase 1; Psen: presenilina; RLC-APOE: *Roche Light Cycler* Apolipoproteína E; Sirt: *sirtuin*; TNF: fator de necrose tumoral; TNFR: receptor para fator de necrose tumoral; TOMM: *Translocase of outer mitochondrial membrane* ; TRIM: *Tripartite motif-containing protein*; UDS: Uniform Data Set; *Up-reg*: *up-regulation*; WU-ADRC: Washington University Knight Alzheimer's Disease Research Center; ZNF: *zinc finger protein*.

Quarenta e quatro estudos avaliaram o genótipo APOE e4 em pacientes com DA em comparação com controles saudáveis. Em trinta e nove estudos, o genótipo APOE e4 estava aumentada nos pacientes com DA (MATTSSON *et al*, 2017, DAYON *et al*, 2017, VIDONI *et al*, 2016, TARAWNEH *et al*, 2016, DOWLING *et al*, 2015, KAYA *et al*, 2015, HENDRIE *et al*, 2015, MOLLICA *et al*, 2015, PALMQVIST *et al*, 2015, KESTER *et al*, 2015, TARAWNEH *et al*, 2015, LUO *et al*, 2015, CUI *et al*, 2014, YARCHOAN *et al*, 2013, GUO *et al*, 2013, KIM *et al*, 2013, SOARES *et al*, 2012, TARAWNEH *et al*, 2012, BUCHHAVE *et al*, 2012, VILLEMAGNE *et al*, 2011, CRUCHAGA *et al*, 2011, GUPTA *et al*, 2011, TARAWNEH *et al*, 2011, BLASKO *et al*, 2010, PETERSEN *et al*, 2010, O'BRYANT *et al*, 2010, BERMEJO-PAREJA *et al*, 2010, VEMURI *et al*, 2009, CHALBOT *et al*, 2009, BRYNS *et al*, 2009, RAMIREZ-LORCA *et al*, 2009, VERWEY *et al*, 2008, LI *et al*, 2008, DENIZ-NARANJO *et al*, 2008, SCHOONENBOOM *et al*, 2007, HANSSON *et al*, 2007, HANSSON *et al*, 2006, LYNHAM *et al*, 2006, COMBARROS *et al*, 2004). Em vinte e cinco estudos houve uma maior frequência do genótipo APOE e4 em pacientes com DA, variando entre 20 a 76% dos indivíduos, em comparação com controles que variou entre 7 a 35% (DOMENICO *et al*, 2016, HOHMAN *et al*, 2015, JACK JR. *et al*, 2012, LO *et al*, 2011, JACK JR *et al*, 2011, PERRIN *et al*, 2011, SCHRIJVERS *et al*, 2011, KIM *et al*, 2011, HERTZE *et al*, 2010, VEMURI *et al*, 2010, FEHER *et al*, 2010, IKEUCHI *et al*, 2010, MULDER *et al*, 2010, SHAW *et al*, 2009, CARRASQUILLO *et al*, 2009, BEECHAM, *et al* 2009, LEE *et al*, 2008, EWERS *et al*, 2007, REIMAN *et al*, 2007, MOCALI *et al*, 2004, PRATICÓ *et al*, 2002, REBECK *et al*, 1994, HULSTAERT *et al*, 1999, HU *et al*, 2007, FAGAN *et al*, 2007). Os autores não forneceram o valor de p entre os grupos destes estudos. Os três estudos que avaliaram o genótipo APOE e4/e4 demonstraram uma maior expressão em pacientes com DA em comparação a controles (RAMIREZ-LORCA *et al*, 2009, LYNHAM *et al*, 2006, COMBARROS *et al*, 2004). Em cinco estudos, do alelo APOE e4 não diferiu entre pacientes com DA e controles saudáveis (CARBONI *et al*, 2015, ANCES *et al*, 2012, MA *et al*, 2009, LEON *et al*, 2007, ALVAREZ *et al*, 2002).

Apenas um estudo avaliou os genótipos APOE, APOE e2 e APOE e3 e demonstrou uma menor frequência em pacientes com DA quando comparados com controles saudáveis (GUPTA *et al*, 2011). Em relação aos resultados dos polimorfismos da APOE, pacientes com DA apresentam aumento dos polimorfismos rs429358 alelo C (CRUCHAGA *et al*, 2011), rs201825 alelo C (ABRAHAM *et al*, 2008), rs201824 alelo T (ABRAHAM *et al*, 2008), rs201823 alelo G (ABRAHAM *et al*, 2008), rs156501 alelo A (ABRAHAM *et al*, 2008), rs149225 alelo C

(ABRAHAM *et al*, 2008). Não há diferença entre pacientes com DA e controles saudáveis em relação aos seguintes polimorfismos da APOE: rs10524523polyT (del-T) (CRUCHAGA *et al*, 2011), rs12501328 alelo G (ABRAHAM *et al*, 2008), rs156500 alelo C (ABRAHAM *et al*, 2008).

CARBONI e colaboradores (2015) não encontraram diferença para os genótipos BDNF, presenilina 1 e sirtuim 1 entre DA e controles saudáveis. Os dados referentes ao genótipo Val66Met do BDNF em pacientes com DA em comparação a controles ainda são inconclusivos (BENJAMIN *et al*, 2010; COMBARROS *et al*, 2004). Não houve diferença entre DA e controles saudáveis para genótipos e alelos dos seguintes genes: TNF- α 308 (ALVAREZ *et al*, 2002), TNF- 238 (ALVAREZ *et al*, 2002), LT- α (ALVAREZ *et al*, 2002), TGF-1b-800 (ARARIA-GOUMIDI *et al*, 2002), TGF-1b-590 (ARARIA-GOUMIDI *et al*, 2002), TGF-1b-+25 (ARARIA-GOUMIDI *et al*, 2002), IFN- T874A (FEHER *et al*, 2010), cPLA2B (FEHER *et al*, 2010), IL-1 α 4889 CC (DENIZ-NARANJO *et al*, 2008) e IL-1 α 4889 alelo C (DENIZ-NARANJO *et al*, 2008). Pacientes com DA apresentam menor frequência dos genótipos IL-1b 511 CC (DENIZ-NARANJO *et al*, 2008), IL-1b alelo C (DENIZ-NARANJO *et al*, 2008), IL-10 rs1800896 alelo C (VARGAS-ALARCON *et al*, 2016), IL-10 rs1800871 alelo A (VARGAS-ALARCON *et al*, 2016), IL-10 rs1800872 alelo T (VARGAS-ALARCON *et al*, 2016), hemeoxigenase1 mRNA (SCHIPPER *et al*, 2000), da COX-2 GC (FEHER *et al*, 2010) e COX-2 CC (FEHER *et al*, 2010) estavam menores em DA em comparação a controles saudáveis.

Os polimorfismos do gene PICALM rs541458 alelo C e rs3851179 alelo T estava diminuído em pacientes com DA em comparação com controles saudáveis (SCHJEIDE *et al*, 2011, SESHADRI *et al*, 2011, HAROLD *et al*, 2009), bem como o polimorfismo do gene CLU rs11136000 alelo T (SCHJEIDE *et al*, 2011, SESHADRI *et al*, 2011, LAMBERT *et al*, 2009, HAROLD *et al*, 2009). Diversos polimorfismos de outros genes provavelmente associados à DA estão descritos na tabela 5 acima.

DENK e colaboradores (2018) avaliaram micro RNA (miR) em DA e controles saudáveis, encontrando aumento em DA para os seguintes miRNA: soro let-7b-5p, miR-3:32103a-3p miR-142-3p , miR-20a-5p , miR-29b-3p, let-7b-5p , let-7g-5p , miR-106a-5p,, miR-106b-5p , miR-18b-5p , miR-223-3p , miR-26a-5p , miR-26b-5p , miR-301a-3p , miR-30b-5p , miR-132-3p ,miR-15a-5p , miR-22-3p , miR-320a , miR-320b , miR-92a-3p, miR-1246; Líquor: miR-124-3p , miR-15a-5p , miR-140-3p , miR-24-3p , miR-99b-5p , miR-124-3p , miR-125a-5p , miR-15a-5p miR-223-3p , miR-140-3p , miR-30a-5p , miR-30e-5p , miR-22-3p. TING e colaboradores (2018) compararam miRNA de exossomos em soro e

encontraram miR-135a, miR-193b e miR -384 maiores em DA que em controles saudáveis. NAGARAJ e colaboradores (2017) encontraram em plasma os seguintes miR diminuídos em DA em comparação a controles: miR51a-5p, miR103a-3p, miR301a-3p, miR142-3p, miR30b-5p, miR33a-5p, miR18a-5p; miR103a-3p, 30b5p; e os seguintes aumentados em DA: miR320a, miR320b, miR320c, miR502-3p, miR200a-3p, miR483-5p, miR1260a 200^a3p, miR486-5p, miR483-p, miR502-3p. O miR146a polimorfismo rs2910164 da APOE e4 não evidenciou diferença estatística entre DA e controles saudáveis, enquanto o miR146a polimorfismo rs57095329: genótipo GA+GG estava menor em DA e alelo A estava maior em DA em comparação a controles saudáveis. (CUI *et al*, 2014) FRIGERIO e colaboradores (2013) encontraram maior hsa-miR-27a-3p em DA em comparação a controles saudáveis.

Referente à avaliação de qualidade dos estudos que avaliaram dados de genética em DA comparação com controles saudáveis, os dados estão sumarizados na Tabela 6. Quarenta e três estudos de genética em DA em comparação com controles saudáveis foram classificados como de elevada qualidade (NOS 8 ou mais).

Tabela 6 (continuação). Dados referentes à avaliação da escala Newcastle-Ottawa (HERZOG et al, 2013) dos estudos de genética em DA em comparação com controles saudáveis

Referência	Representatividade da amostra	Tamanho da amostra	Controles	Determinação da exposição	Comparabilidade	Determinação do desfecho	Avaliação estatística	Índice de qualidade
HAROLD <i>et al</i> , 2009	*		*	**	**	**	*	9
BRYNS <i>et al</i> , 2009	*		*	**	**	**	*	9
CARRASQUILLO <i>et al</i> , 2009	*		*	**	**	**	*	8
ANTUNEZ <i>et al</i> , 2009			*	**		**	*	6
RAMIREZ-LORCA <i>et al</i> , 2009	*		*	**		**	*	7
BEECHAM, <i>et al</i> 2009	*		*	**	**	**	*	8
MA <i>et al</i> , 2009	*		*	**	*	**	*	7
CHALBOT <i>et al</i> , 2009	*		*	**	**	**	*	9
VERWEY <i>et al</i> , 2008	*		*	**	**	**	*	9
ABRAHAM <i>et al</i> , 2008			*	**	**	**	*	8
LI <i>et al</i> , 2008 (1)	*		*	**		**	*	7
LI <i>et al</i> , 2008 (2)	*		*	**	*	**	*	8
ZHANG <i>et al</i> , 2008	*		*	**	**	**	*	9
DENIZ-NARANJO <i>et al</i> , 2008	*		*	**	*	**	*	8
LEON <i>et al</i> , 2007	*		*	**	**	**	*	8
SCHOONENBOOM <i>et al</i> , 2007	*		*	**	**	**	*	9
HANSSON <i>et al</i> , 2007	*		*	**	**	**	*	9
REIMAN <i>et al</i> , 2007	*		*	**	**	**	*	6
LYNHAM <i>et al</i> , 2006	*		*	**	**	**	*	9
HANSSON <i>et al</i> , 2006	*		*	**	**	**	*	9
COMBARROS <i>et al</i> , 2004	*		*	**		**	*	7
ALVAREZ <i>et al</i> , 2002	*		*	**	**	**	*	9
ARARIA-GOUMIDI <i>et al</i> , 2002			*	**	**	**	*	7
SCHIPPER <i>et al</i> , 2000	*		*	**	**	**	*	9

4.5 Estudos que avaliaram dados de marcadores circulantes em pacientes com Doença de Alzheimer em comparação com controles saudáveis

A extração dos dados dos estudos que avaliaram marcadores circulantes em pacientes com Doença de Alzheimer em comparação com controles saudáveis está sumarizada na Tabela 7.

Tabela 7: Dados de biomarcadores circulantes avaliando estudos de DA em comparação com controles saudáveis

Referência	Amostra DA/C	Critério Diagnóstico	Idade média em anos (desvio-padrão) DA/C	Mulheres (%) DA/C	Material biológico analisado	Métodos	Biomarcador	Resultados
DENK <i>et al</i> , 2018	48 / 44	NINCDS-ADRDA	65,0(9,3) / 64,0(11,3)	54 / 54	Líquor	ELISA	AB42 t-tau p-tau NFL NFH	DA < C DA > C DA > C DA = C DA > C
ABUYAMAN <i>et al</i> , 2017	42 / 25	NINCDS-ADRDA Autópsia	70,0(54-86) / 70,0 (47-84)	48 / 48	Líquor	ELISA	sCD320	DA = C
D'ANNA <i>et al</i> , 2017	27 / 18	NINCDS-ADRDA	74,3 (8,0) / 70,7(4,9)	52 / 44	Soro	Multiplex immunoassay	IL-10 IL-17 IL-1B IL-1ra IL-2 IL-4 IL-6 IFN-g TNF-a VEGF	DA > C DA > C DA > C DA = C
DAYON <i>et al</i> , 2017	9 / 48	NIA-AA DSM-IV	72,2(6,1) / 66,0(7,4)	55 / 65	Líquor	ELISA	alb líquor/soro AB42 t-tau p-tau p-tau / AB42 colina cistationa metionina SAH SAM	DA > C DA < C DA > C DA > C DA > C DA > C DA = C DA > C DA < C DA > C
					Plasma	Cromatografia líquida	serina cisteina MTHF cistationa glicina metionina SAH SAM serina cisteina homocisteina	DA > C DA > C DA < C DA = C DA = C DA = C DA > C DA = C DA = C DA > C DA = C
ALCOLEA <i>et al</i> , 2017	72 / 76	NINCDS-ADRDA	70,8(7,8) / 60,2 8,3)	61 / 59	Líquor	ELISA	AB42 t-tau p-tau NFL sABPP YKL-40	DA < C DA > C DA > C DA > C DA = C DA > C

Tabela 7 (continuação). Dados de biomarcadores circulantes avaliando estudos de DA em comparação com controles saudáveis

Referência	Amostra DA/C	Critério Diagnóstico	Idade média em anos (desvio-padrão) DA/C	Mulheres (%) DA/C	Material biológico analisado	Métodos	Biomarcador	Resultados
GARCÍA-AYLLÓN <i>et al</i> , 2017	20 / 20	NIA-AA	71,0(2,0) / 72,0(2,0)	70 / 30	Líquor	ELISA Eletroforese	AB42 t-tau p-tau APP-CTF YKL-40	DA < C DA > C DA > C DA > C DA > C
LLORENS <i>et al</i> , 2017	65 / 50	CID-10	67,0(11,0) / 70,0 (5,0)	66 / 54	Líquor	ELISA	S100B AB42 t-tau p-tau	DA > C DA < C DA > C DA > C
MATTSSON <i>et al</i> , 2017a	180 / 193	NINCDS-ADRDA	75,9 (4,9) / 75,3 (7,3)	48 / 45	Plasma	ELISA	NFL	DA > C
DEMING <i>et al</i> , 2016	80 / 299	CDR	ND	ND	Líquor	ELISA	YKL-40 Dermidina prolactina liso-C lactotransferrina	DA > C DA > C DA < C DA < C DA < C
KALLÓ <i>et al</i> , 2016	14 / 9	NINCDS-ADRDA DSM-IVR	77,0(ND) / 72,0(ND)	33 / 55	Lágrima	Eletroforese	lipocalina glico lacritina Zn-a2 glicoproteína lipofilina A Igg região C galectina 3 p	DA < C DA < C DA < C DA = C DA = C DA = C
MATTSSON <i>et al</i> , 2016 (1)	179 / 189	NINCDS-ADRDA	75,2(7,4) / 75,9(4,9)	48 / 45	Líquor	ELISA	AB42 t-tau p-tau	DA < C DA > C DA > C
MATTSSON <i>et al</i> , 2016 (2)	61 / 274	NINCDS-ADRDA	76,4(4,7) / 72,9(4,9)	58 / 61	Líquor	ELISA	AB42 t-tau p-tau AB42 t-tau p-tau	DA < C DA > C DA > C DA < C DA > C DA > C
DOMENICO <i>et al</i> , 2016	6 / 6	NINCDS-ADRDA	ND	67 / 83	Líquor	ELISA Eletroforese, western-blot, espectrometria e imunoprecipitação para proteínas	p-tau / AB42 geosolina serotransferrina prot.lig.vit. D a1-antitripsina a1B-glicoprot APOE P Pg-H2 D-iso APOE e4	DA > C DA > C
WOLTERS <i>et al</i> , 2016	180 / 822	DSM-IIIIR NINCDS-ADRDA	71,5(6,6) / 67,6(7,2)	73 / 56	Soro	PCR	APOE e4	DA > C
CHAI <i>et al</i> , 2016	100 / 80	NINCDS-ADRDA DSM-IV	77,4(7,1) / 68,3(5,9)	63 / 42	Sangue total	ELISA	GDF-15	DA > C

Tabela 7 (continuação). Dados de biomarcadores circulantes avaliando estudos de DA em comparação com controles saudáveis

Referência	Amostra DA/C	Critério Diagnóstico	Idade média em anos (desvio-padrão) DA/C	Mulheres (%) DA/C	Material biológico analisado	Métodos	Biomarcador	Resultados
TARAWNEH <i>et al</i> , 2016	95 / 207	UDS	75,0 (0,8) / 72,3(0,5)	55 / 60	Líquor	ELISA MPI para VILIP-1 2SI para NG	NG VILIP-1 AB42 t-tau p-tau NG / AB42 VILIP-1 / AB42 t-tau / AB42 p-tau / AB42	DA > C DA > C DA < C DA > C DA > C DA > C DA > C DA > C DA > C
VICHINU <i>et al</i> , 2016	41 / 19	IWG-2	67,0(61-73) / 65,0 (ND)	41 / 74	Plasma	ELISA	Clusterina CXCL13	DA < C DA > C
BURNHAM <i>et al</i> , 2016	158/ 585	NINCDS-ADRDA	80,5 (7,8) / 70,1(6,8)	63 / 60	Plasma	Innobia	IgM IL-17 PP VCAM AB42	DA = C DA < C DA > C DA > C DA = C
ÖHRFELT <i>et al</i> , 2016 (1)	17 / 17	NIA-AA	65,0(58-81) / 60,0(57-67)	71 / 59	Líquor	Innotest	AB42 t-tau p-tau	DA < C DA > C DA > C
ÖHRFELT <i>et al</i> , 2016 (2)	24 / 36	NIA-AA	68,0(64-72) / 62,0(55-69)	71 / 64	Líquor	Innotest	AB42 t-tau p-tau AB42 t-tau	DA < C DA > C DA > C DA < C DA > C
VIDONI <i>et al</i> , 2016	100 / 112	NINCDS-ADRDA	75,0(7,9) / 75,7 (5,2)	42 / 50	Líquor	Innobia	AB < 192 t-tau / AB < 192 t-tau / AB < 192 AB42	DA > C DA > C DA > C DA < C
WELLINGTON <i>et al</i> , 2016	100 / 19	IWG-2	63,0 (57-68) / 61,0(50-64)	59 / 58	Líquor	ELISA	t-tau / AB42 NG AB42	DA > C DA > C DA < C
MOLLICA <i>et al</i> , 2015	15 / 47	NIA-AA	68,0(8,9) / 67,0(8,7)	ND	Líquor	ELISA	t-tau p-tau AB42	DA > C DA > C DA < C
DOWLING <i>et al</i> , 2015	89 / 82	NINCDS-ADRDA	74,2(7,3) / 72,4(6,7)	44 / 49	Líquor	Innobia	t-tau p-tau t-tau / AB42 p-tau / AB42	DA > C DA > C DA > C DA > C
KESTER <i>et al</i> , 2015	65 / 37	NINCDS-ADRDA	65,0(1,0) / 64,0(2,0)	45 / 38	Líquor	ELISA	AB42 t-tau p-tau NG	DA < C DA > C DA > C DA > C

Tabela 7 (continuação). Dados de biomarcadores circulantes avaliando estudos de DA em comparação com controles saudáveis

Referência	Amostra DA/C	Critério Diagnóstico	Idade média em anos (desvio-padrão) DA/C	Mulheres (%) DA/C	Material biológico analisado	Métodos	Biomarcador	Resultados
MA <i>et al</i> , 2015	46 / 65	NINCDS-ADRDA	64,8(12,1) / 68,9(11,9)	40 / 38	Urina	ELISA	AD7c-NTP AB42 AB40	DA > C DA < C DA = C
PALMQVIST <i>et al</i> , 2015	34 / 122	NIA-AA	72,7 (63-80) / 73,5(65-85)	54 / 64	Líquor	ELISA	t-tau p-tau AB42 / AB40 AB42 / t-tau AB42 / p-tau	DA > C DA > C DA > C DA < C DA < C DA < C
DOREY <i>et al</i> , 2015	101 ^{DAD} ; 31 ^{DA} / 23	Autópsia (Braak braak) DSM-IV	79,5(72-86) ^{DAD} / ND 66,0(58-74)	60 ^{DAD} / ND 56	Líquor	Innotest Western-blot ELISA	AB42 t-tau p-tau p14-3-3 t-PrP	DAD = C, DA < C DAD > C, DA > C DAD > C, DA > C DAD ND, DA > C DAD > C, DA > C
LUO <i>et al</i> , 2015	53 / 36	NINCDS-ADRDA DSM-IV	68,5(7,7) / 65,1(5,5)	60 / 61	Líquor	ELISA	AB42 AB40 t-tau p-tau AB42 t-tau	DA < C DA = C DA > C DA > C DA < C DA > C
TARAWNEH <i>et al</i> , 2015	23 / 64	UDS	73,6 (2,1) / 72,3(0,8)	61 / 70	Líquor	ELISA	p-tau t-tau / AB42 p-tau / AB42 VILIP-1	DA > C DA > C DA > C DA > C
KITZLEROVÁ <i>et al</i> , 2014	85 / 44	CID-10 GDS NINCDS-ADRDA	75,6(7,7) / 63,0(7,7)	60 / 70	Plasma	Espectrofotômetro	Homocisteína	DA > C
SCHERLING <i>et al</i> , 2014	32 / 30	NINCDS-ADRDA	66,0(8,0) / 66,0(9,0)	44 / 43	Líquor	Innobia ELISA para NFL	AB42 t-tau p-tau t-tau / AB42 p-tau / AB42 NFL	DA < C DA > C DA > C DA > C DA > C DA > C

Tabela 7 (continuação). Dados de biomarcadores circulantes avaliando estudos de DA em comparação com controles saudáveis

Referência	Amostra DA/C	Critério Diagnóstico	Idade média em anos (desvio-padrão) DA/C	Mulheres (%) DA/C	Material biológico analisado	Métodos	Biomarcador	Resultados
MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014	43 / 40	NINCDS-ADRDA	81,0(0,9) / 72,0(1,1)	65 / 47	Plasma	ELISA	a2Macroglob	DA > C
							APOA1	DA > C
							APOB100	DA = C
							Beta-defen-2	DA = C
							Fibrinogenio	DA = C
							Fibronectina	DA = C
							KGF	DA = C
							Mieloperoxid.	DA = C
							NGAL	DA = C
							NT-proBNP	DA > C
							oLAb	DA = C
							oxLDL	DA = C
							PAI-1	DA > C
							PD1	DA = C
							PDGF-AA	DA = C
							PDGF-AB	DA = C
							RAGE	DA > C
							Amiloide A	DA > C
							Trombomod.	DA = C
							TIMP-1	DA > C
TIMP-2	DA = C							
tPA	DA = C							
Trombopoetina	DA = C							
TRAIL	DA = C							
Tromboesp-1	DA = C							
Tromboesp-2	DA > C							
TWEAK	DA = C							
GUO <i>et al</i> , 2013	109 / 58	NINCDS-ADRDA	67,6(8,9) / 65,3(9,4)	43 / 52	Líquor	Innobia	AB42	DA < C
							t-tau	DA > C
							p-tau	DA > C
							a1-Microglobulina	DA > C
							APOE	DA < C
YARCHOAN <i>et al</i> , 2013	203 / 117	NINCDS-ADRDA	74,5(7,7) / 69,9(10,1)	58 / 68	Plasma	ELISA	BNP	DA > C
							IL-16	DA < C
							Proteína C reativa	DA < C
BESONG-AGBO <i>et al</i> , 2013	42 / 46	NINCDS-ADRDA	73,0(5,6) / 70,6(5,6)	50 / 43	Soro	ELISA	a-sinucleína	DA = C
							AC a-sinucleína	DA = C
							AB42	DA < C
REIS <i>et al</i> , 2012	12 / 8	NINCDS-ADRDA	72,1(8,4) / 70,7(6,3)	25 / 75	Líquor	ELISA	t-tau	DA > C
							p-tau	DA = C
							AB42 / t-tau	DA < C
							AB42 / p-tau	DA < C

Tabela 7 (continuação). Dados de biomarcadores circulantes avaliando estudos de DA em comparação com controles saudáveis

Referência	Amostra DA/C	Critério Diagnóstico	Idade média em anos (desvio-padrão) DA/C	Mulheres (%) DA/C	Material biológico analisado	Métodos	Biomarcador	Resultados
LLANO <i>et al</i> , 2012	15 / 7	NINCDS-ADRDA	70,2(7,4) / 65,0//95,02	20 / 28	Liquor	MSD	IL-1B	DA = C
							IL-2	DA = C
							IL-6	DA = C
							IL-8	DA = C
							IL-10	DA = C
							IL-12	DA = C
							IFN-g	DA = C
							TNF-a	DA = C
							GCSF	DA = C
							IL-1B	DA = C
					IL-2		DA = C	
					IL-6		DA = C	
					IL-8		DA = C	
					IL-10		DA = C	
					IL-12		DA = C	
					IFN-g		DA = C	
					TNF-a		DA = C	
					GCSF		DA = C	
					IGF-1		DA > C	
					PP		DA > C	
SE	DA > C							
LBC	DA > C							
ACE	DA > C							
Cortisol	DA > C							
TNFR2	DA > C							
Homocisteína	DA > C							
Angiopoetina 2	DA > C							
MMP-9	DA > C							
VCAM-1	DA > C							
TIMP-1	DA > C							
DOECKE <i>et al</i> , 2012	207 / 754	NINCDS-ADRDA CID-10 DSM-IV	78,0(8,6) / 75,7(7,6)	62 / 57	Plasma	HMAP Espectrometria para metais	Dismutase sup.	DA > C
							a1-antitrip.	DA > C
							IL-10	DA > C
							Média hemog.	DA < C
							Albumina	DA < C
							Hemoglobina	DA < C
							Cálcio	DA < C
							Zinco	DA < C
							IL-17	DA < C
							Microglob. 2	DA > C
							CD40	DA > C
							MMP 2	DA = C
							MIP-1a	DA > C
							APOE	DA < C
							EGFR	DA < C

Tabela 7 (continuação). Dados de biomarcadores circulantes avaliando estudos de DA em comparação com controles saudáveis

Referência	Amostra DA/C	Critério Diagnóstico	Idade média em anos (desvio-padrão) DA/C	Mulheres (%) DA/C	Material biológico analisado	Métodos	Biomarcador	Resultados
REALE <i>et al</i> , 2012	38 / 39	NINCDS-ADRDA	73,8(5,5) / 72,7(4,8)	47 / 54	Plasma	ELISA	AB40	DA < C
							I-CAM	DA > C
							IL-18	DA > C
							IL-18BP	DA < C
							MCP-1	DA < C
MATTSSON <i>et al</i> , 2012	529 / 304	NINCDS-ADRDA DSM-IV	71,0(43-89) / 66,0(44-91)	64 / 52	Líquor	ELISA	RANTES	DA > C
							AB42	DA < C
							t-tau	DA > C
							p-tau	DA > C
							AB42	DA < C
BUCHHAVE <i>et al</i> , 2012	72 / 39	NINCDS-ADRDA	73,9(5,8) / 72,4 (7,7)	68 / 61	Líquor	ELISA	t-tau	DA > C
							p-tau	DA > C
							AB42 / p-tau	DA < C
ANCES <i>et al</i> , 2012	11 / 8	UDS	75,0(2,0) / 48,0(1,0)	45 / 22	Líquor	ELISA	AB42	DA < C
SOARES <i>et al</i> , 2012	112 / 58	NINCDS-ADRDA	75,0(8,0) / 75,0(6,0)	42 / 48	Líquor	ELISA	AB42	DA < C
							AB42	DA < C
TARAWNEH <i>et al</i> , 2012	60 / 211	UDS	76,2 (0,8) / 72,1(0,5)	60 / 61	Líquor	ELISA	t-tau	DA > C
							p-tau	DA > C
							t-tau / AB42	DA > C
							p-tau / AB42	DA > C
							MPI	VILIP-1
WATABE-RUDOLPH <i>et al</i> , 2012	94 / 40	NINCDS-ADRDA	70,0 (65-75) / 68,0(62-73)	30 / 50	Líquor	ELISA	VILIP-1 / AB42	DA > C
							AB42	DA < C
							t-tau	DA > C
							quitinase	DA > C
							estatimina	DA > C
JACK JR. <i>et al</i> , 2012	78 / 111	NINCDS-ADRDA	78,0 (73-82) / 76,0 (72-78)	42 / 50	Líquor	Innobia	NAG	DA = C
							AB42	DA < C
							t-tau	DA > C
COCCIOLO <i>et al</i> , 2012	10 / 10	NINCDS-ADRDA	ND	60 / 43	Plasma	Espectroscopia e western-blot	a2-macroglobulina	DA > C
							FGG	DA > C
							APOA1	DA < C
							Hp bC	DA < C
							b2FAC	DA < C
HALL <i>et al</i> , 2012	48 / 107	NINCDS-ADRDA	78,0(74-80) / 70,0(63-76)	73 / 61	Líquor	ELISA	Serotransferrina	DA < C
							EF-1a	DA = C
							AB42	DA < C
							t-tau	DA > C
							p-tau	DA > C
NFL	DA > C							
a-sinucleína	DA > C							

Tabela 7 (continuação). Dados de biomarcadores circulantes avaliando estudos de DA em comparação com controles saudáveis

Referência	Amostra DA/C	Critério Diagnóstico	Idade média em anos (desvio-padrão) DA/C	Mulheres (%) DA/C	Material biológico analisado	Métodos	Biomarcador	Resultados
SCHOONEMBOOM <i>et al</i> , 2011	512 / 275	NINCDS-ADRDA	67,0(60-74) / 59,0(52-66)	52 / 45	Líquor	ELISA	AB42 t-tau p-tau	DA < C DA > C DA > C
SCHRIJVERS <i>et al</i> , 2011	60 / 926	NINCDS-ADRDA	83,4(7,3) / 72,8(7,3)	68 / 55	Plasma	ELISA	Clusterina	DA = C
CORREA <i>et al</i> , 2011	22 / 28	NINCDS-ADRDA	74,7(10,2) / 64,4(11,10)	77 / 46	Líquor	Innotest ELISA	AB42 t-tau p-tau CCL2 CXCL10 CXCL8	DA = C DA = C DA > C DA > C DA = C DA = C
SCHMAND <i>et al</i> , 2011	91 / 105	NINCDS-ADRDA	74,7(7,8) / 75,5(5,3)	43 / 47	Líquor	Innobia	AB42 t-tau p-tau	DA < C DA > C DA > C
JACK JR <i>et al</i> , 2011	89 / 116	NINCDS-ADRDA	77,0(72,9-81,0) / 76,0(72,0-78,0)	42 / 33	Líquor	Innobia	AB42 t-tau YKL-40 transtirenina NrCAM	DA < C DA > C DA > C DA > C DA < C
PERRIN <i>et al</i> , 2011	29 / 198	NINCDS-ADRDA	76,5(6,2) / 73,8(6,8)	52 / 54	Líquor	ELISA	Cromatogran.A carnosinase cistatina C APOE PEDF clusterina ceruloplasmina b2microglob.	DA < C DA = C DA = C DA = C DA = C DA = C DA = C
TARAWNEH <i>et al</i> , 2011	98 / 211	UDS	74,9(8,1) / 72,1(7,1)	55 / 61	Líquor	VILIP-1 ELISA	VILIP-1 AB42 t-tau p-tau t-tau / AB42 p-tau / AB42 VILIP-1 VILIP-1 / AB42	DA > C DA < C DA > C DA > C DA > C DA > C DA > C
HERTZE <i>et al</i> , 2010	94 / 38	NINCDS-ADRDA	77,0(7,1) / 77,0(8,2)	65 / 71	Líquor	MSD e XMAP ELISA	AB42 t-tau p-tau AB40 AB38 sABPP- α sABPP-B	DA < C DA > C DA > C DA < C DA = C DA = C DA = C

Tabela 7 (continuação). Dados de biomarcadores circulantes avaliando estudos de DA em comparação com controles saudáveis

Referência	Amostra DA/C	Critério Diagnóstico	Idade média em anos (desvio-padrão) DA/C	Mulheres (%) DA/C	Material biológico analisado	Métodos	Biomarcador	Resultados
BOUWMAN <i>et al</i> , 2009	145 / 45	NINCDS-ADRDA	73,0(5,0) / 73,0(5,0)	53 / 52	Líquor	ELISA	AB42 t-tau p-tau	DA < C DA > C DA > C
VERBEEK <i>et al</i> , 2009	72 / 58	NINCDS-ADRDA	69,4(8,3) / 61,0(8,7)	40 / 50	Líquor	ELISA	AB42 t-tau p-tau AB42	DA < C DA > C DA > C DA < C
VEMURI <i>et al</i> , 2009	98 / 109	NINCDS-ADRDA	76,0(70-81) / 75,0(70-80)	42 / 43	Líquor	ELISA	AB40 / AB42 t-tau p-tau	DA = C DA > C DA > C
KRISTOFKOVA <i>et al</i> , 2009	7 / 10	NINCDS-ADRDA	66,0(14,2) / 66,3(7,1)	71 / 50	Líquor	ELISA	17b-HSD10 Abs 17b-HSD10 AB42	DA > C DA < C DA < C
SHAW <i>et al</i> , 2009	100 / 114	NINCDS-ADRDA	75,0(8,0) / 76,0(5,0)	58 / 51	Líquor	ELISA	t-tau p-tau t-tau / AB42 p-tau / AB42	DA > C DA > C DA > C DA > C
VERWEY <i>et al</i> , 2008	144 / 30	NINCDS-ADRDA	66,0(9,0) / 66,0(10,0)	59 / 28	Líquor Soro	ELISA	AB42 t-tau Ser. amiloide P Ser. amiloide P AB42	DA > C DA > C DA = C DA = C DA < C
KAPAKI <i>et al</i> , 2008	76 / 93	NINCDS-ADRDA	66,0(10,0) / 66,0(12,0)	63 / 44	Líquor	ELISA	t-tau p-tau t-tau / AB42 p-tau / AB42	DA > C DA > C DA > C DA > C
BIAN <i>et al</i> , 2008	19 / 13	Clínico	68,5(10,0) / 70,4(6,6)	58 / 23	Líquor	ELISA	AB42 t-tau t-tau / AB42 Proteína τ BDNF IL-8 AB42	DA < C DA > C DA > C DA > C DA < C DA < C DA < C
ZHANG <i>et al</i> , 2008	48 / 95	NINCDS-ADRDA	70,0(9,0) / 62,0(12,0)	40 / 54	Líquor	Multiplex	B2-microglob. Prot. lig. vit D Haptoglobina APOE APOA1 APOA2 AB42	DA = C DA > C DA = C DA > C DA = C DA = C DA > C
LEE <i>et al</i> , 2008	33 / 24	NINCDS-ADRDA	67,9(1,8) / 68,0(13)	55 / 46	Líquor	ELISA	t-tau p-tau	DA < C DA > C DA > C

Tabela 7 (continuação). Dados de biomarcadores circulantes avaliando estudos de DA em comparação com controles saudáveis

Referência	Amostra DA/C	Critério Diagnóstico	Idade média em anos (desvio-padrão) DA/C	Mulheres (%) DA/C	Material biológico analisado	Métodos	Biomarcador	Resultados
BORRONI <i>et al</i> , 2008	29 / 27	NINCDS-ADRDA	68,2(6,2) / 69,5(7,5)	46 / 48	Líquor	ELISA	t-tau p-tau	DA > C DA > C
SCHOONENBOOM <i>et al</i> , 2007	61 / 32	NINCDS-ADRDA	66,0(53-82) / 64,0(45-83)	54 / 50	Líquor	ELISA	AB42 t-tau p-tau	DA < C DA > C DA > C
SCHONKNECHT <i>et al</i> , 2007	23 / 24	Clínico com CDR>0.5	72,0(7,8) / 65,3(7,2)	61 / 54	Líquor	Innotest	t-tau p-tau AB40 AB42	DA > C DA > C DA = C DA < C
FAGAN <i>et al</i> , 2007	33 ^{DA1} ; 16 ^{DA2} / 90	NINCDS-ADRDA	76,0(5,8) ^{DA1} ; 75,0(2,0) ^{DA2} / 73,3(8,4)	42 ^{DA1} ; 50 ^{DA2} / 69	Líquor Plasma	ELISA	t-tau p-tau AB40 AB42 POCT Ubiquitina	DA > C DA > C DA = C DA = C DA > C DA > C
SIMONSEN <i>et al</i> , 2007	57 / 28	NINCDS-ADRDA	74,3(5,8) / 70,4(8,4)	57 / 57	Líquor	Espectrofotômetro	c4 des-arg c3 des-arg b2- microglob. AB42	DA > C DA > C DA > C DA < C
HANSSON <i>et al</i> , 2007	69 / 33	NINCDS-ADRDA DSM-IIIIR	75,0 (59-87) / 75,0 (60-94)	75 / 67	Líquor	ELISA	t-tau p-tau	DA > C DA > C
LEON <i>et al</i> , 2007	6 / 11	NINCDS-ADRDA DSM-IV	70,0(10,0) / 60,0(11,0)	33 / 55	Líquor	Cromatografia e espectroscopia ELISA	Isoprostano AB42 t-tau p-tau	DA > C DA < C DA > C DA > C
HU <i>et al</i> , 2007	65 / 198	UDS	73,8(6,8) / 71,0(7,3)	54 / 63	Líquor	Eletroforese e validação com ELISA	a1-antiquimot. antitrombina III z2- glicoprot. carnosinase I	DA > C DA > C DA > C DA < C
DE JONG <i>et al</i> , 2006	61 / 30	NINCDS-ADRDA	68,0(8,8) / 61,0(8,3)	59 / 53	Líquor	ELISA	AB42 t-tau p-tau	DA < C DA > C DA > C
HANSSON <i>et al</i> , 2006	57 / 39	NINCDS-ADRDA	75,0 (59-85) / 72,0(60-87)	72 / 61	Líquor	ELISA	t-tau p-tau AB42 / p-tau	DA > C DA > C DA < C
HYE <i>et al</i> , 2006	50 / 50	NINCDS-ADRDA	80,4 (5,8) / 73,6(5,4)	80 / 78	Plasma	Espectrometria e western blot	F. H comple. a2-macroglob.	DA > C DA > C

Tabela 7 (continuação). Dados de biomarcadores circulantes avaliando estudos de DA em comparação com controles saudáveis

Referência	Amostra DA/C	Critério Diagnóstico	Idade média em anos (desvio-padrão) DA/C	Mulheres (%) DA/C	Material biológico analisado	Métodos	Biomarcador	Resultados
RICHATZ <i>et al</i> , 2005	20 / 21	NINCDS-ADRDA	72,0(ND) / 68,0 (ND)	80 / 33	Líquor	ELISA	IL-1B	DA = C
					Soro		sIL-2r	DA = C
ROTA <i>et al</i> , 2005	30 / 25	NINCDS-ADRDA	71,0(6,0) / 69,0(8,6)	ND	Líquor	ELISA	IL-6	DA = C
					Soro		sIL-6r	DA = C
HAMPEL <i>et al</i> , 2004	108 / 23	NINCDS-ADRDA	72,6(5,7) / 60,0(2,1)	60 / 61	Líquor	ELISA	TNF-a	DA < C
					Soro		sTNF-ar	DA = C
MOCALI <i>et al</i> , 2004	18 / 40	NINCDS-ADRDA	73,5(7,0) / 70,0(4,5)	ND	Plasma	Imunoblot	TGF-1B	DA > C
					Líquor		IL-12 p 40	DA = C
TARKOWSKY <i>et al</i> , 2003	31 / 25	NINCDS-ADRDA	74,0(1,0) / 68,0(1,0)	ND	Líquor	ELISA	IL-12 p70	DA = C
					Soro		IL-10	DA = C
SUNDERLAND <i>et al</i> , 2003	131 / 72	NINCDS-ADRDA Autopsia	68,(9,1) / 59,4(8,5)	54 / 62	Líquor	ELISA	TGF-1B	DA < C
					Soro		IL-10	DA = C
MAYEUX <i>et al</i> , 2003	79 / 365	NINCDS-ADRDA	83,2(7,9) / 75,5(5,9)	86 / 66	Líquor	ELISA	p-tau199	DA > C
					Líquor		p-tau181	DA > C
BUERGUER <i>et al</i> , 2002	82 / 21	NINCDS-ADRDA	69,3(9,5) / 57,5(14,2)	55 / 38	Líquor	ELISA	p-tau231	DA > C
					Líquor		CD40	DA > C
PRATICO <i>et al</i> , 2002	50 / 40	NINCDS-ADRDA	76,0(1,2) / 72,0(2,0)	72 / 70	Líquor	ELISA	TGF-1B	DA < C
					Urina		TNF-a	DA > C
SHOJI <i>et al</i> , 2002	366 / 181	NINCDS-ADRDA	72,0(10,0) / 57,0(19,0)	66 / 50	Líquor	ELISA	TGF-B	DA < C
					Líquor		t-tau	DA > C
SESHADRI <i>et al</i> , 2002	83 / 28	NINCDS-ADRDA	ND	75 / 43	Plasma	Cromatografia	IL-1B	DA = C
					Líquor		GCSF	DA = C
					Urina	Cromatografia	Isoprostano	DA > C
					Líquor	ELISA	t-tau	DA > C
					Plasma	Cromatografia	Homocisteína	DA > C

Tabela 7 (continuação). Dados de biomarcadores circulantes avaliando estudos de DA em comparação com controles saudáveis

Referência	Amostra DA/C	Critério Diagnóstico	Idade média em anos (desvio-padrão) DA/C	Mulheres (%) DA/C	Material biológico analisado	Métodos	Biomarcador	Resultados
PADOVANI <i>et al</i> , 2002	56 / 25	NINCDS-ADRDA	ND	ND	Plasma	Imunoblot	APP	DA < C
LICASTRO <i>et al</i> , 2000	145 / 51	NINCDS-ADRDA	75,0(1,0) / 78,0(2,0)	63 / 61	Plasma	ELISA	IL-1B IL-6 a1-antiquimiot. Prot. C reativa Neopterina Folato Vitamina B12 Vitamina B6 Tiamina a-tocoferol	DA > C DA > C DA > C DA = C
SNOWDON <i>et al</i> , 2000	15 / 15	Autópsia	92,0(4,0) / 90,0(6,0)	100 / 100	Plasma	Cromatografia e Espectrofotometro	b-Caroteno a-Caroteno Licopeno Zeaxantina Luteína b-Criptoxantina Magnesio Zinco Cobre FAS IL-6 IL-1B	DA = C DA > C DA > C DA = C
MARTINEZ <i>et al</i> , 2000	10 / 10	NINCDS-ADRDA	70,0(7,0) / 67,0(11,0)	60 / 50	Líquor	ELISA	FAS IL-6 IL-1B	DA > C DA > C DA = C
SCHIPPER <i>et al</i> , 2000	50 / 24	NINCDS-ADRDA DSM-III	76,8(ND) / 77,8(ND)	57 / 23	Plasma	ELISA	Hemeoxigen.1	DA < C
BUCH <i>et al</i> , 1999	38 / 28	NINCDS-ADRDA	71,0(6,5) / 69,0(8,8)	63 / 36	Líquor	ELISA	t-tau	DA > C
HASEGAWA <i>et al</i> , 1999	25 / 24	Clínico	84,7(6,3) / 81,9(6,4)	68 / 67	Soro	ELISA	GCSF MCSF sIL-6r sTNF-R1 sTNF-R2	DA = C DA = C DA = C DA = C DA = C
HULSTAERT <i>et al</i> , 1999	150 / 42	NINCDS-ADRDA	74,0(42-90) / 74,0(60-85)	72 / 93	Líquor	ELISA	AB42 t-tau	DA < C DA > C
SOLERTE <i>et al</i> , 1999	14 / 11	NINCDS-ADRDA	76,0(6,0) / 77,0(6,0)	57 / 54	Soro	RIA	DHEAS	DA < C
BOSMAN <i>et al</i> , 1998	14 / 25	NINCDS-ADRDA	81,0(5,5) / 85,0(5,0)	ND	Eritrócitos	Imunoblot	IgG ligada a eritrócitos	DA = C

Tabela 7 (continuação). Dados de biomarcadores circulantes avaliando estudos de DA em comparação com controles saudáveis

Referência	Amostra DA/C	Critério Diagnóstico	Idade média em anos (desvio-padrão) DA/C	Mulheres (%) DA/C	Material biológico analisado	Métodos	Biomarcador	Resultados
BONACCORSO <i>et al</i> , 1998	15 / 13	DSM-III-R	78,4(10,3) / 78,0(5,7)	80 / 60	Soro	ELISA	IL-6	DA > C
							IL-8	DA = C
							triptofano	DA = C
					Plasma	Cromatografia líquida	tirosina 3	DA = C
							fenilalanina	DA = C
		isoleucina	DA = C					
		leucina	DA = C					
SINGH <i>et al</i> , 1996	22 / 17	NINCDS-ADRDA	73,0(10,0) / 64,0(13,0)	54 / 70	Plasma	ELISA	IL-6	DA > C
							IL-12	DA = C
							IFN-g	DA = C
ALVAREZ <i>et al</i> , 1996	20 / 20	NINCDS-ADRDA	66,6(6,4) / 65,5(5,8)	50 / 55	Soro	ELISA	Histamina	DA > C
							TNF-a	DA < C
							IL-1B	DA > C
LICASTRO <i>et al</i> , 1996	11 / 10	NINCDS-ADRDA	75,0(2,00) / 77,0(6,0)	64 / 40	Soro	Espectrofotômetro	a1-ACT	DA = C
							Macroglob.	DA = C
							a1-antitripsina	DA = C
							Ceruloplasmina	DA = C
							Prot. C reativa	DA = C
		Transferrina	DA = C					
		Glicoprot. acida	DA = C					
FILLIT <i>et al</i> , 1991	24 / 9	NINCDS-ADRDA	ND	ND	Soro	Espectrofotômetro	TNF	DA > C

Abreviações: AB: proteína beta amiloide; sABPP: proteína transmembrana beta amiloide; Ac: anticorpo; ACE: enzima conversora da angiotensina; AD7c-NTP: *alzheimer-associated neuronal thread protein*; ANK: atividade natural killer; APOE e: apolipoproteína epsilon; APP: proteína precursora amiloide; APP-CTF: fragmento c terminal da proteína precursora amiloide; ARM: *amplification refractory mutation system*; AST: aspartato aminotransferase; BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro; BNP: peptídeo natriurético cerebral; b2FAC: *b2-glycoprotein fibrinogen a chain*; C: controles; C1: Controles saudáveis APOE e4+; C2: Controles saudáveis APOE e4-; CCL: quimiocina; CD: *cluster of differentiation*; CDR: escore clínico de demência; CES-D: *center for epidemiologic studies of depression*; CID: classificação internacional de doenças; Citometria-F: citometria de fluxo; CNK: citotoxicidade *natural killer*; CXCL: quimiocina; DA: pacientes com doença de alzheimer; DA1: doença de Alzheimer leve; DA2: doença de Alzheimer moderada; DA3: doença de Alzheimer grave; DA4: doença de Alzheimer APOE e4+; DA5: doença de Alzheimer APOE e4 -; DAD: doença de Alzheimer definitiva; DHEAS: *dehydroepiandrosterone sulfate*; DSM: manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais; EGF: fator de crescimento epidérmico; EF: *elongation factor*; ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay*; FAS: proteína transmembrana – família do fator de necrose tumoral; GCSF: *granulocyte colony-stimulating factor*; GDF: *growth differentiation factor*; GDNF: fator neurotrófico derivado da glia; GDS: escala de depressão geriátrica; GFap: proteína ácida fibrilar glial; GLA: glutamina; GLO: glutamato; Hp bC: haptoglobina beta chain; IFN: interferon; Ig: imunoglobulina; IGF: Antígeno carcinoembriogênico; IL: interleucina; IL-1ra: antagonista do receptor da interleucina 1; IWG-2: *international working group*; KGF: *keratinocyte growth factor*; LBC: linfócito B *chemoattractante*; MCSF: *monocyte colony-stimulating factor*; MMP9: *matrix metalloproteinase*; MCP-1: *monocyte chemoattractant protein 1*; MP: mieloperoxidase; MPI: *microparticle based immunoassay*; MSD: *meso scale discovery*; MTHF: *methylenetetrahydrofolate*; MTHFR: *methylenetetrahydrofolate-reductase*; NAG: N-acetil-glucosaminidase; ND: não está descrito; NG: neurogranina; NFL: neurofilamento de cadeia leve; NFG: fator de crescimento neural; NFH: neurofilamento de cadeia pesada; NIA-AA: *National Institutes of Health (NIH) and the Alzheimer's Association*; NINCDS-ADRDA: *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's disease and Related Disorders Association*; NIMHDIS: *National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule*; NRCAM: molécula de adesão neuronal celular; oLab: *antibodies against oxidized lipids*; oxLDL: *oxidized low density lipoprotein*; PAI-I: plasminogênio ativador inibidor 1; PBMC células mononucleares periféricas em sangue; PCR: reação em cadeia de polimerase; PDGF: *platelet-derived growth factor*; PEDF: *pigment epithelium-derived factor*; PFA: fosfatase ácida prostática; Pg: prostaglandina; PP: polipeptídeo pancreático; POCT: P-osteopontina fragmento C-terminal; RAGE: *advanced glycation endproducts*; RANTES: *regulated*

upon activation, normal T cell expressed, and secreted ; RIA: radioimunoensaio; SAH: *S-adenosylhomocysteine*; SAM: *S-adenosylmethionine*; SE: taxa de sedimentação de eritrócitos; Ser: serina; SCID: entrevista clínica estruturada para os transtornos do manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais; sLR: sortilina; S100B: calcium-binding protein B; TIMP: *tissue inhibitor of metalloproteinases* ; TNF: fator de necrose tumoral; TNFR: receptor para fator de necrose tumoral; tPA: ativador do plasminogênio tecidual; tPrP: proteína priônica tóxica; TRAIL: *TNF-related apoptosis-inducing ligand*, TWEAK: *TNF-like weak inducer of apoptosis*; xMAP: *multianalyte profiling Luminex assay*; YKL-40: *Chitinase-3-like protein 1* ; UDS: *uniform data set*; VCAM: proteína de adesão celular vascular; VEGF: fator de crescimento vascular endotelial; VILIP-1: *visinin-like protein 1*; 2SI: *2-site immunoassay that uses an affinity-efficient trapping and purification technique for polyclonal antibodies developed in the Laboratory of Jack H. Ladenson*; 17bHDS10: *hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 10*.

Sessenta e quatro estudos avaliaram proteína beta-amiloide em DA em comparação com controles saudáveis. Em cinquenta e nove estudos, a A β 42 em líquor estava menor em pacientes com DA comparados a controles saudáveis (DENK *et al*, 2018, ALCOLEA *et al*, 2017, GARCÍA-AYLLÓN *et al*, 2017, LLORENS *et al*, 2017, DAYON *et al*, 2017, MATTSSON *et al*, 2016, TARAWNEH *et al*, 2016, DOMENICO *et al*, 2016, ÖHRFELT *et al*, 2016, SANFILIPPO *et al*, 2016, WELLINGTON *et al*, 2016, VIDONI *et al*, 2016, DOWLING *et al*, 2015, KESTER *et al*, 2015, MOLLICA *et al*, 2015, PALMQVIST *et al*, 2015, LUO *et al*, 2015, TARAWNEH *et al*, 2015, DOREY *et al*, 2015, SCHERLING *et al*, 2014, GUO *et al*, 2013, REIS *et al*, 2012, JACK JR. *et al*, 2012, ANCES *et al*, 2012, SOARES *et al*, 2012, TARAWNEH *et al*, 2012, MATTSSON *et al*, 2012, BUCHHAVE *et al*, 2012, WATABE-RUDOLPH *et al*, 2012, HALL *et al*, 2012, SCHOONEMBOOM *et al*, 2011, SCHMAND *et al*, 2011, JACK JR *et al*, 2011, KIM *et al*, 2011, ROE *et al*, 2011, JELLINGER *et al*, 2011, PETERSEN *et al*, 2010, TARAWNEH *et al*, 2011, HERTZE *et al*, 2010, IKEUCHI *et al*, 2010, BOUWMAN *et al*, 2009, VERBEEK *et al*, 2009, VEMURI *et al*, 2009, SHAW *et al*, 2009, LEE *et al*, 2008, VERWEY *et al*, 2008, KAPAKI *et al*, 2008, BIAN *et al*, 2008, ZHANG *et al*, 2008, SCHOONENBOOM *et al*, 2007, HU *et al*, 2007, FAGAN *et al*, 2007, HANSSON *et al*, 2007, HANSSON *et al*, 2006, DE JONG *et al*, 2006, TARKOWSKY *et al*, 2003, SUNDERLAND *et al*, 2003, PRATICO *et al*, 2002, HULSTAERT *et al*, 1999). Apenas um estudo demonstrou aumento de A β 42 no líquor de pacientes com DA em relação aos controles (MAYEUX *et al*, 2003). Em três estudos a dosagem de A β 42 no plasma não diferiu entre pacientes com DA e controles saudáveis (BURNHAM *et al*, 2016, CORREA *et al*, 2011, FAGAN *et al*, 2007).

Sete estudos avaliaram as concentrações circulantes de A β 40 em pacientes com DA em comparação a controles saudáveis. A maioria dos estudos demonstrou que as dosagens de A β 40 não apresentam diferença entre pacientes com DA e controles saudáveis (PALMQVIST *et al*, 2015, LUO *et al*, 2015, VEMURI *et al*, 2009, FAGAN *et al*, 2007). Dois estudos demonstraram diminuições das dosagens de A β 40 em pacientes com DA (HERTZE *et al*, 2010, REALE *et al*, 2012). Um estudo demonstrou que pacientes com DA apresentam elevações nos níveis de A β 40 comparados a controles saudáveis (MAYEUX *et al*, 2003). O único estudo que avaliou as dosagens de A β 42 e A β 40 na saliva não demonstrou diferença entre pacientes com DA e controles saudáveis (BERMEJO-PAREJA *et al*, 2010).

Seis estudos avaliaram as concentrações circulantes das demais proteínas amiloides em pacientes com DA em comparação com controles saudáveis. Pacientes com DA parecem não diferir de controles saudáveis em relação à mensuração de proteína transmembrana beta

amiloide (sA β PP) (ALCOLEA *et al*, 2017, HERTZE *et al*, 2010); do serum amiloide P (VERWEY *et al*, 2008); e do A β 38 (HERTZE *et al*, 2010). Pacientes com DA quando comparados com controles apresentam maiores níveis de fragmento c terminal da proteína precursora amiloide (GARCÍA-AYLLÓN *et al*, 2017) e do anticorpo contra β -amiloide (GUSTAW-ROTHERM-BERG *et al*, 2010). A proteína precursora amiloide em plasma estava reduzida em pacientes com DA quando comparados com controles saudáveis (PADOVANI *et al*, 2002).

Sessenta e três estudos evidenciaram aumento das proteínas t-tau e p-tau líquóricas em DA em comparação com controles saudáveis (DENK *et al*, 2018, ALCOLEA *et al*, 2017, GARCÍA-AYLLÓN *et al*, 2017, LLORENS *et al*, 2017, DAYON *et al*, 2017, MATTSSON *et al*, 2016, TARAWNEH *et al*, 2016, DOMENICO *et al*, 2016, VIDONI *et al*, 2016, ÖHRFELT *et al*, 2016, SANFILIPPO *et al*, 2016, DOWLING *et al*, 2015, KESTER *et al*, 2015, MOLLICA *et al*, 2015, PALMQVIST *et al*, 2015, LUO *et al*, 2015, TARAWNEH *et al*, 2015, DOREY *et al*, 2015, SCHERLING *et al*, 2014, GUO *et al*, 2013, TARAWNEH *et al*, 2012, MATTSSON *et al*, 2012, BUCHHAVE *et al*, 2012, HALL *et al*, 2012, REIS *et al*, 2012, JACK JR. *et al*, 2012, ANCES *et al*, 2012, WATABE-RUDOLPH *et al*, 2012, CORREA *et al*, 2011, JACK JR *et al*, 2011, JELLINGER *et al*, 2011, SCHOONEMBOOM *et al*, 2011, SCHMAND *et al*, 2011, KIM *et al*, 2011, ROE *et al*, 2011, PETERSEN *et al*, 2010, TARAWNEH *et al*, 2011, HERTZE *et al*, 2010, BOUWMAN *et al*, 2009, VERBEEK *et al*, 2009, VEMURI *et al*, 2009, BRYNS *et al*, 2009, SHAW *et al*, 2009, LEE *et al*, 2008, BORRONI *et al*, 2008, VERWEY *et al*, 2008, BIAN *et al*, 2008, KAPAKI *et al*, 2008, SCHOONENBOOM *et al*, 2007, SCHONKNECHT *et al*, 2007, HU *et al*, 2007, FAGAN *et al*, 2007, HANSSON *et al*, 2007, HANSSON *et al*, 2006, DE JONG *et al*, 2006, HAMPEL *et al*, 2004, SUNDERLAND *et al*, 2003, TARKOWSKY *et al*, 2003, SHOJI *et al*, 2002, PRATICO *et al*, 2002, BUERGUER *et al*, 2002, BUCH *et al*, 1999, HULSTAERT *et al*, 1999). Apenas dois estudos não encontraram diferença estatística para p-tau entre DA e controles saudáveis (REIS *et al*, 2012, CORREA *et al*, 2011). Cinco estudos avaliaram t-tau em líquido e evidenciaram aumento proteína tau em DA em comparação a controles saudáveis, mas não foi revelado valor de p entre os grupos (VEMURI *et al*, 2010, LO *et al*, 2011, FRIGERIO *et al*, 2013, HOHMAN *et al*, 2015, MATTSSON *et al*, 2017b).

A relação A β 42/A β 40 no líquido estava diminuída em pacientes com DA comparada a controles em um estudo (PALMQVIST *et al*, 2015), porém o outro estudo que também avaliou tal relação não demonstrou diferença entre estes dois grupos (VEMURI *et al*, 2009). A relação entre as proteínas tau/A β 42 parecem estar aumentada em pacientes com DA: treze estudos demonstraram aumento na relação t-tau/A β 42 (DAYON *et al*, 2017, WELLINGTON *et al*,

2016, TARAWNEH *et al*, 2016, DOWLING *et al*, 2015, VIDONI *et al*, 2016, TARAWNEH *et al*, 2015, SCHERLING *et al*, 2014, TARAWNEH *et al*, 2012, TARAWNEH *et al*, 2011, IKEUCHI *et al*, 2010, SHAW *et al*, 2009, KAPAKI *et al*, 2008, BIAN *et al*, 2008), e onze estudos demonstraram aumento na relação p-tau/AB42 em pacientes com DA comparados a controles (TARAWNEH *et al*, 2016, DOMENICO *et al*, 2016, DOWLING *et al*, 2015, VIDONI *et al*, 2016, TARAWNEH *et al*, 2015, SCHERLING *et al*, 2014, TARAWNEH *et al*, 2012, BUCHHAVE *et al*, 2012, TARAWNEH *et al*, 2011, SHAW *et al*, 2009, KAPAKI *et al*, 2008).

Quatro estudos demonstraram que o neurofilamento de cadeia leve (NFL) está aumentado no líquido de pacientes com DA em comparação com controles saudáveis (ALCOLEA *et al*, 2017, MATTSSON *et al*, 2017, SCHERLING *et al*, 2014, HALL *et al*, 2012) e não houve diferença estatística entre os grupos em um estudo (DENK *et al*, 2018). Um estudo demonstrou aumento dos níveis de neurofilamento de cadeia pesada (NFH) em líquido em pacientes com DA em comparação com controles saudáveis (DENK *et al*, 2018). Quatro estudos demonstraram que pacientes com DA apresentam elevações de neurogranina em comparação com controles saudáveis (TARAWNEH *et al*, 2016, SANFILIPPO *et al*, 2016, WELLINGTON *et al*, 2016, KESTER *et al*, 2015). Pacientes com DA apresentam elevações de *visinin-like protein 1* (VILIP-1) tanto em líquido (TARAWNEH *et al*, 2016, TARAWNEH *et al*, 2015, TARAWNEH *et al*, 2012, TARAWNEH *et al*, 2011) quanto em plasma (TARAWNEH *et al*, 2011), assim como elevações de *Chitinase-3-like protein 1* (YKL-40) (ALCOLEA *et al*, 2017, LLORENS *et al*, 2017, DEMING *et al*, 2016, PERRIN *et al*, 2011); SB100 (LLORENS *et al*, 2017, O'BRYANT *et al*, 2010), p14-3-3 e t-PrP (DOREY *et al*, 2015); sLR11 (IKEUCHI *et al*, 2010); e de isoprostano no líquido (LEON *et al*, 2007), urina (PRATICO *et al*, 2002) e plasma (PRATICO *et al*, 2002). A homocisteína estava aumentada em DA em três estudos (KITZLEROVÁ *et al*, 2014, DOECKE *et al*, 2012, SESHADRI *et al*, 2002) e não mostrou diferença em relação a controles em um estudo (DAYON *et al*, 2017).

Em relação à avaliação dos marcadores inflamatórios, foram avaliados vinte e um estudos e os dados ainda são inconclusivos. Os marcadores circulantes inflamatórios em pacientes com DA em relação a controles estão sumarizados na Tabela 8 abaixo.

Tabela 8. Sumário dos biomarcadores circulantes inflamatórios em pacientes com DA em relação a controles saudáveis

BIOMARCADOR (Referências)	
Biomarcadores elevados em DA	TNF (O'BRYANT <i>et al</i> , 2010, TARKOWSKY <i>et al</i> , 2003, FILLIT <i>et al</i> , 1991), GCSF (O'BRYANT <i>et al</i> , 2010), IL-10 (D'ANNA <i>et al</i> , 2017, DOECKE <i>et al</i> , 2012), IL-1B (D'ANNA <i>et al</i> , 2017, ALVAREZ <i>et al</i> , 1996, LICASTRO <i>et al</i> , 2000), TNFR2 (DOECKE <i>et al</i> , 2012), IL-18 (REALE <i>et al</i> , 2012), RANTES (REALE <i>et al</i> , 2012), IL-17 (BURNHAM <i>et al</i> , 2016, D'ANNA <i>et al</i> , 2017), cortisol (DOECKE <i>et al</i> , 2012), Histamina (ALVAREZ <i>et al</i> , 1996), IL-1ra (O'BRYANT <i>et al</i> , 2010, SINGH <i>et al</i> , 1996), Proteína C reativa (O'BRYANT <i>et al</i> , 2010), IL-15 (O'BRYANT <i>et al</i> , 2010), IL-8 (O'BRYANT <i>et al</i> , 2010, ZHANG <i>et al</i> , 2008), IL-6 (LICASTRO <i>et al</i> , 2000, MARTINEZ <i>et al</i> , 2000, BONNACORSO <i>et al</i> , 1998, SINGH <i>et al</i> , 1996), eotaxina 3 (O'BRYANT <i>et al</i> , 2010), GDF-15 (CHAI <i>et al</i> , 2016).
Biomarcadores reduzidos em DA	TNF-α (O'BRYANT <i>et al</i> , 2010, RICHATZ <i>et al</i> , 2005, ALVAREZ <i>et al</i> , 1996), IL-6 (D'ANNA <i>et al</i> , 2017, LLANO <i>et al</i> , 2012, RICHATZ <i>et al</i> , 2005, MARTINEZ <i>et al</i> , 2000, LICASTRO <i>et al</i> , 2000), MCP-1 (O'BRYANT <i>et al</i> , 2010, REALE <i>et al</i> , 2012), IL-18P (REALE <i>et al</i> , 2012), IL-17 (BURNHAM <i>et al</i> , 2016, DOECKE <i>et al</i> , 2012), IL-16 (GUO <i>et al</i> , 2013), Proteína C reativa (YARCHOAN <i>et al</i> , 2013, O'BRYANT <i>et al</i> , 2010), IL-10 (O'BRYANT <i>et al</i> , 2010), FAS (MARTINEZ <i>et al</i> , 2000, O'BRYANT <i>et al</i> , 2010).
Biomarcadores que não diferiram entre DA e controles	TNF-α (D'ANNA <i>et al</i> , 2017, LLANO <i>et al</i> , 2012), IL-2 (D'ANNA <i>et al</i> , 2017, LLANO <i>et al</i> , 2012, CORREA <i>et al</i> , 2011, ROTA <i>et al</i> , 2005, RICHATZ <i>et al</i> , 2005, HASEGAWA <i>et al</i> , 1999, SINGH <i>et al</i> , 1996), IL-2r (LLANO <i>et al</i> , 2012, CORREA <i>et al</i> , 2011, ROTA <i>et al</i> , 2005, RICHATZ <i>et al</i> , 2005, HASEGAWA <i>et al</i> , 1999, SINGH <i>et al</i> , 1996), IL-6r (LLANO <i>et al</i> , 2012, CORREA <i>et al</i> , 2011, ROTA <i>et al</i> , 2005, RICHATZ <i>et al</i> , 2005, HASEGAWA <i>et al</i> , 1999, SINGH <i>et al</i> , 1996), IL-4 (D'ANNA <i>et al</i> , 2017, LLANO <i>et al</i> , 2012, CORREA <i>et al</i> , 2011, ROTA <i>et al</i> , 2005, RICHATZ <i>et al</i> , 2005, HASEGAWA <i>et al</i> , 1999, SINGH <i>et al</i> , 1996), IL-12 (D'ANNA <i>et al</i> , 2017, LLANO <i>et al</i> , 2012, CORREA <i>et al</i> , 2011, ROTA <i>et al</i> , 2005, RICHATZ <i>et al</i> , 2005, HASEGAWA <i>et al</i> , 1999, SINGH <i>et al</i> , 1996), IFN-g (D'ANNA <i>et al</i> , 2017, LLANO <i>et al</i> , 2012, CORREA <i>et al</i> , 2011, ROTA <i>et al</i> , 2005, RICHATZ <i>et al</i> , 2005, HASEGAWA <i>et al</i> , 1999, SINGH <i>et al</i> , 1996), VEGF (D'ANNA <i>et al</i> , 2017, LLANO <i>et al</i> , 2012, CORREA <i>et al</i> , 2011, ROTA <i>et al</i> , 2005, RICHATZ <i>et al</i> , 2005, HASEGAWA <i>et al</i> , 1999, SINGH <i>et al</i> , 1996), sTNF-R1 (D'ANNA <i>et al</i> , 2017, LLANO <i>et al</i> , 2012, CORREA <i>et al</i> , 2011, ROTA <i>et al</i> , 2005, RICHATZ <i>et al</i> , 2005, HASEGAWA <i>et al</i> , 1999, SINGH <i>et al</i> , 1996), sTNF-R2 (D'ANNA <i>et al</i> , 2017, LLANO <i>et al</i> , 2012, CORREA <i>et al</i> , 2011, ROTA <i>et al</i> , 2005, RICHATZ <i>et al</i> , 2005, HASEGAWA <i>et al</i> , 1999, SINGH <i>et al</i> , 1996), GCSF (LLANO <i>et al</i> , 2012, TARKOWSKY <i>et al</i> , 2003, LLANO <i>et al</i> , 2012, HASEGAWA <i>et al</i> , 1999), IL-10 (LLANO <i>et al</i> , 2012, ROTA <i>et al</i> , 2005), IL-1B (LLANO <i>et al</i> , 2012, RICHATZ <i>et al</i> , 2005, TARKOWSKY <i>et al</i> , 2003, MARTINEZ <i>et al</i> , 2000), IL-6 (D'ANNA <i>et al</i> , 2017, LLANO <i>et al</i> , 2012, RICHATZ <i>et al</i> , 2005), sTNF-a (RICHATZ <i>et al</i> , 2005), IL-8 (BONACCORSO <i>et al</i> , 1998, LLANO <i>et al</i> , 2012), IL-1ra (D'ANNA <i>et al</i> , 2017), Proteína C reativa (LICASTRO <i>et al</i> , 2000, LICASTRO <i>et al</i> , 1996), MCSF (HASEGAWA <i>et al</i> , 1999), GCSF (LLANO <i>et al</i> , 2012, TARKOWSKY <i>et al</i> , 2003, LLANO <i>et al</i> , 2012, HASEGAWA <i>et al</i> , 1999), MIP-1a (DOECKE <i>et al</i> , 2012).

Em relação aos fatores neurotróficos, foram avaliados cinco estudos e os dados ainda são inconclusivos. A Tabela 9 abaixo sumariza os biomarcadores neurotróficos.

Tabela 9. Sumário dos biomarcadores circulantes neurotróficos em pacientes com DA em relação a controles saudáveis

	BIOMARCADOR (Referências)
Biomarcadores elevados em DA	TGF-β (ROTA <i>et al</i> , 2005).
Biomarcadores reduzidos em DA	TGF-β (TARKOWSKY <i>et al</i> , 2003, MOCALI <i>et al</i> , 2004), BDNF (ZHANG <i>et al</i> , 2008), EGFR (DOECKE <i>et al</i> , 2012).
Biomarcadores que não diferiram entre DA e controles	TGF-α (ROTA <i>et al</i> , 2005).

Em relação às demais proteínas circulantes, foram avaliados quarenta estudos, e os dados ainda são inconclusivos. Outras proteínas circulantes em pacientes com DA em relação a controles estão sumarizadas na Tabela 10 abaixo.

Tabela 10. Sumário de outras proteínas circulantes em pacientes com DA em relação a controles saudáveis

BIOMARCADOR (Referências)	
Biomarcadores elevados em DA	<p>Dermcidina (KALLÓ <i>et al</i>, 2016), Zn-a2 glicoproteína (HU <i>et al</i>, 2007), colina (DAYON <i>et al</i>, 2017), albumina liquor/soro (DAYON <i>et al</i>, 2017), SAH (DAYON <i>et al</i>, 2017), proteína de ligação vit. D (DOMENICO <i>et al</i>, 2016, DOECKE <i>et al</i>, 2012, ZHANG <i>et al</i>, 2008), Geosolina (DOMENICO <i>et al</i>, 2016), serotransferrina (DOMENICO <i>et al</i>, 2016), a1-antitripsina (DOMENICO <i>et al</i>, 2016), a1B-glicoproteína (DOMENICO <i>et al</i>, 2016), Pg-H2 D-isomerase, (DOMENICO <i>et al</i>, 2016), a2 Macroglobulina (MARKSTEINER <i>et al</i>, 2014, COCCILO <i>et al</i>, 2012 O'BRYANT <i>et al</i>, 2010, HYE <i>et al</i>, 2006), NT-proBNP (MARKSTEINER <i>et al</i>, 2014), PAI-1 (MARKSTEINER <i>et al</i>, 2014), RAGE (MARKSTEINER <i>et al</i>, 2014), amiloide A (MARKSTEINER <i>et al</i>, 2014), Tromboespondina-2 (MARKSTEINER <i>et al</i>, 2014), TIMP-1 (MARKSTEINER <i>et al</i>, 2014), a1-Microglobulina (GUO <i>et al</i>, 2013), BNP (GUO <i>et al</i>, 2013), quitinase (WATABE-RUDOLPH <i>et al</i>, 2012), estatimina (WATABE-RUDOLPH <i>et al</i>, 2012), a1-antiquimotripsina (HU <i>et al</i>, 2007, LICASTRO <i>et al</i>, 2000), FGG (COCCILO <i>et al</i>, 2012), trombopoetina (O'BRYANT <i>et al</i>, 2010), tenascina C (O'BRYANT <i>et al</i>, 2010), fator von Willebrand (O'BRYANT <i>et al</i>, 2010), IGFBP-2 (O'BRYANT <i>et al</i>, 2010), prolactina (O'BRYANT <i>et al</i>, 2010), resistina (O'BRYANT <i>et al</i>, 2010), SE (DOECKE <i>et al</i>, 2012), LBC (DOECKE <i>et al</i>, 2012), ACE (DOECKE <i>et al</i>, 2012), Angiopoetina 2 (DOECKE <i>et al</i>, 2012), MMP-9 (DOECKE <i>et al</i>, 2012), TIMP-1 (DOECKE <i>et al</i>, 2012), superóxido dismutase (DOECKE <i>et al</i>, 2012), Proteína τ (ZHANG <i>et al</i>, 2008), POCT (SIMONSEN <i>et al</i>, 2007), Ubiquitina (SIMONSEN <i>et al</i>, 2007), c4 des-arg (SIMONSEN <i>et al</i>, 2007), c3 des-arg (SIMONSEN <i>et al</i>, 2007), transtirenina (PERRIN <i>et al</i>, 2011), APOE (WOLTERS <i>et al</i>, 2016, ZHANG <i>et al</i>, 2008), APOA1 (MARKSTEINER <i>et al</i>, 2014, ZHANG <i>et al</i>, 2008), PP (BURNHAM <i>et al</i>, 2016, DOECKE <i>et al</i>, 2012, O'BRYANT <i>et al</i>, 2010), Fator H do complemento (HYE <i>et al</i>, 2006), AD7c-NTP (MA <i>et al</i>, 2015), 17b-HSD10 Abs (KRISTOFKOVA <i>et al</i>, 2009), p14-3-3 (DOREY <i>et al</i>, 2015), t-PrP (DOREY <i>et al</i>, 2015), a-sinucleína (HALL <i>et al</i>, 2012), IGF-1 (DOECKE <i>et al</i>, 2012), ICAM (REALE <i>et al</i>, 2012), VCAM (BURNHAM <i>et al</i>, 2016, DOECKE <i>et al</i>, 2012, O'BRYANT <i>et al</i>, 2010).</p>
Biomarcadores reduzidos em DA	<p>Proteína prolactininducible (KALLÓ <i>et al</i>, 2016), lisozima-C (KALLÓ <i>et al</i>, 2016), lactotransferrina (KALLÓ <i>et al</i>, 2016), lipocalina (KALLÓ <i>et al</i>, 2016), glicoproteína lacritina (KALLÓ <i>et al</i>, 2016), Zn-a2 glicoproteína (KALLÓ <i>et al</i>, 2016), cistationa (DAYON <i>et al</i>, 2017), MTHF (DAYON <i>et al</i>, 2017), amide-1 band (NABERS <i>et al</i>, 2016), Hp bC (COCCILO <i>et al</i>, 2012), b2FAC (COCCILO <i>et al</i>, 2012), serotransferrina (COCCILO <i>et al</i>, 2012), hemoglobina (DOECKE <i>et al</i>, 2012), albumina (DOECKE <i>et al</i>, 2012), cálcio (DOECKE <i>et al</i>, 2012), zinco (DOECKE <i>et al</i>, 2012), Hemeoxigenase 1 (SCHIPPER <i>et al</i>, 2000), antitrombina III, carosinase 1 (HU <i>et al</i>, 2007), NrCAM (PERRIN <i>et al</i>, 2011), cromatogranina A (PERRIN <i>et al</i>, 2011), APOE (GUO <i>et al</i>, 2013, DOECKE <i>et al</i>, 2012), APOA1 (COCCILO <i>et al</i>, 2012), clusterina (VICHINU <i>et al</i>, 2016), 17b-HSD10 (KRISTOFKOVA <i>et al</i>, 2009), DHEAS (SOLERTE <i>et al</i>, 1999), FPA (O'BRYANT <i>et al</i>, 2010), Stem Cell Factor (O'BRYANT <i>et al</i>, 2010), Creatina Kinase MB (O'BRYANT <i>et al</i>, 2010).</p>

Tabela 10 (cont). Sumário de outras proteínas circulantes em pacientes com DA em relação a controles saudáveis

	BIOMARCADOR (Referências)
Biomarcadores que não diferiram no entre DA e controles	sCS320 (ABUYAMAN <i>et al</i> , 2017), IgM (BURNHAM <i>et al</i> , 2016), triptofano (BONACCORSO <i>et al</i> , 1998), tirosina 3 (BONACCORSO <i>et al</i> , 1998), fenilalanina (BONACCORSO <i>et al</i> , 1998), isoleucina (BONACCORSO <i>et al</i> , 1998), leucina (BONACCORSO <i>et al</i> , 1998), IgG ligada a eritrócito (BOSMAN <i>et al</i> , 1998), haptoglobina (ZHANG <i>et al</i> , 2008), ceruloplasmina , transferrina (LICASTRO <i>et al</i> , 1996), glicoproteína ácida (LICASTRO <i>et al</i> , 1996), a1-ACT (LICASTRO <i>et al</i> , 1996), a1-antitripsina (LICASTRO <i>et al</i> , 1996), folato (SNOWDON <i>et al</i> , 2000), vitamina B12 (SNOWDON <i>et al</i> , 2000), vitamina B6 (SNOWDON <i>et al</i> , 2000), tiamina (SNOWDON <i>et al</i> , 2000), a-tocoferol (SNOWDON <i>et al</i> , 2000), b-Caroteno (SNOWDON <i>et al</i> , 2000), a-Caroteno (SNOWDON <i>et al</i> , 2000), licopeno (SNOWDON <i>et al</i> , 2000), zeaxantina (SNOWDON <i>et al</i> , 2000), luteína (SNOWDON <i>et al</i> , 2000), b-Criptoxantina , magnésio (SNOWDON <i>et al</i> , 2000), zinco (SNOWDON <i>et al</i> , 2000), cobre (SNOWDON <i>et al</i> , 2000), neopterin (LICASTRO <i>et al</i> , 2000), MMP 2 (DOECKE <i>et al</i> , 2012), carnosinase (MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014), cistatina C (MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014), PEDF (MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014), ceruloplasmina (PERRIN <i>et al</i> , 2011), Beta-defensina-2 (MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014), Fibrinogenio (MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014), Fibronectina (MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014), KGF (MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014), Mieloperoxidase (MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014), NGAL (MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014), oLab (MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014), oxLDL (MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014), PD1 (MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014), PDGF-AA (MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014), PDGF-AB , Trombomodulina (MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014), TIMP-2 (MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014), tPA (MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014), Trombopoetina (MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014), TRAIL (MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014), Tromboespondina-1 (MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014), TWEAK (MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014), lipofilina A (KALLÓ <i>et al</i> , 2016), Ig g cadeia região C (KALLÓ <i>et al</i> , 2016), galectina 3 p. ligação (KALLÓ <i>et al</i> , 2016), cistationa (DAYON <i>et al</i> , 2017), NAG , EF-1a (WATABE-RUDOLPH <i>et al</i> , 2012), APOB100 (MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014), clusterina (SCHRIJVERS <i>et al</i> , 2011, PERRIN <i>et al</i> , 2011), a-sinucleína (BESONG-AGBO <i>et al</i> , 2013), AC a-sinucleína (BESONG-AGBO <i>et al</i> , 2013).

Referente à avaliação de qualidade dos estudos que avaliaram dados de biomarcadores circulantes em DA comparação com controles saudáveis, os dados estão sumarizados na Tabela 11.

Setenta e nove estudos de biomarcadores circulantes em DA em comparação com controles saudáveis foram classificados como de elevada qualidade (NOS 8 ou mais). Trinta e seis estudos foram pontuados como de qualidade intermediária (NOS 6 ou 7).

Tabela 11. Dados referentes à avaliação da escala Newcastle-Ottawa (HERZOG *et al*, 2013) dos estudos de biomarcadores circulantes em DA em comparação com controles saudáveis

Referência	Representatividade de da amostra	Tamanho da amostra	Controles	Determinação da exposição	Comparabilidade	Determinação do desfecho	Avaliação estatística	Índice de qualidade
DENK <i>et al</i> , 2018	*		*	**	**	**	*	9
ABUYAMAN <i>et al</i> , 2017	*		*	**	**	**	*	9
ALCOLEA <i>et al</i> , 2017	*			**	*	**	*	7
D'ANNA <i>et al</i> , 2017	*		*	**	**	**	*	9
GARCÍA-AYLLÓN <i>et al</i> , 2017	*		*	**	*	**	*	8
LLORENS <i>et al</i> , 2017	*		*	**		**	*	7
MATTSSON <i>et al</i> , 2017a	*		*	**	**	**	*	9
DAYON <i>et al</i> , 2017	*		*	**	*	**	*	8
DEMING <i>et al</i> , 2016	*			**		**	*	6
KALLÓ <i>et al</i> , 2016	*		*	**	*	**	*	8
MATTSSON <i>et al</i> , 2016 (1)	*			**	**	**	*	8
MATTSSON <i>et al</i> , 2016 (2)	*			**	**	**	*	8
TARAWNEH <i>et al</i> , 2016				**	**	**	*	7
DOMENICO <i>et al</i> , 2016	*		*	**	**	**	*	9
BURNHAM <i>et al</i> , 2016	*		*	**	*	**		7
CHAI <i>et al</i> , 2016	*			**	*	**	*	7
NABERS <i>et al</i> , 2016	*		*	**	**	**	*	9
ÖHRFELT <i>et al</i> , 2016 (1)	*		*	**	**	**	*	9
ÖHRFELT <i>et al</i> , 2016 (2)	*		*	**	**	**	*	9
SANFILIPPO <i>et al</i> , 2016	*		*	**	**	**	*	9
WELLINGTON <i>et al</i> , 2016	*		*	**	**	**	*	9
VICHINU <i>et al</i> , 2016	*		*	**	*	**	*	8
VIDONI <i>et al</i> , 2016	*		*	**	**	**	*	9
WOLTERS <i>et al</i> , 2016	*		*	**		**	*	7
DOWLING <i>et al</i> , 2015	*		*	**	*	**	*	8
KESTER <i>et al</i> , 2015	*		*	**	**	**	*	9
PALMQVIST <i>et al</i> , 2015	*		*	**	**	**	*	9
MA <i>et al</i> , 2015	*			**	**	**	*	8
MOLLICA <i>et al</i> , 2015	*			**	*	**	*	7
TARAWNEH <i>et al</i> , 2015	*		*	**		**	*	7
LUO <i>et al</i> , 2015	*		*	**	**	**	*	9
DOREY <i>et al</i> , 2015				**	*	**	*	6
SCHERLING <i>et al</i> , 2014	*		*	**	**	**	*	9
MARKSTEINER <i>et al</i> , 2014	*		*	**	*	**	*	8
KITZLEROVÁ <i>et al</i> , 2014	*		*	**	*	**	*	8
YARCHOAN <i>et al</i> , 2013	*		*	**		**	*	7
GUO <i>et al</i> , 2013	*		*	**	**	**	*	9
BESONG-AGBO <i>et al</i> , 2013	*		*	**	**	**	*	9

Tabela 11 (continuação). Dados referentes à avaliação da escala Newcastle-Ottawa (HERZOG *et al*, 2013) dos estudos de biomarcadores circulantes em DA em comparação com controles saudáveis

Referência	Representatividade de da amostra	Tamanho da amostra	Controles	Determinação da exposição	Comparabilidade	Determinação do desfecho	Avaliação estatística	Índice de qualidade
JACK JR. <i>et al</i> , 2012	*		*	**		**		6
REIS <i>et al</i> , 2012	*			**	**	**	*	8
LLANO <i>et al</i> , 2012	*		*	**	**	**	*	9
SOARES <i>et al</i> , 2012	*		*	**	**	**	*	9
TARAWNEH <i>et al</i> , 2012	*		*	**	*	**	*	8
ANCES <i>et al</i> , 2012	*		*	**	*	**	*	8
BUCHHAVE <i>et al</i> , 2012	*		*	**	**	**	*	9
REALE <i>et al</i> , 2012	*		*	**	**	**	*	9
WATABE-RUDOLPH <i>et al</i> , 2012	*		*	**	*	**	*	8
MATTSSON <i>et al</i> , 2012	*		*	**		**	*	7
HALL <i>et al</i> , 2012	*		*	**	*	**	*	8
DOECKE <i>et al</i> , 2012	*		*	**		**	*	7
COCCIOLO <i>et al</i> , 2012	*		*	**	*	**	*	8
SCHOONEMBOOM <i>et al</i> , 2011	*		*	**	*	**	*	8
CORREA <i>et al</i> , 2011	*		*	**		**	*	7
SCHMAND <i>et al</i> , 2011	*		*	**	**	**	*	9
JACK JR <i>et al</i> , 2011	*		*	**		**	*	7
PERRIN <i>et al</i> , 2011	*		*	**	**	**	*	9
SCHRIJVERS <i>et al</i> , 2011	*		*	**		**	*	7
TARAWNEH <i>et al</i> , 2011	*		*	**	*	**	*	8
KIM <i>et al</i> , 2011	*		*	**	**	**	*	9
ROE <i>et al</i> , 2011	*		*	**		**	*	7
JELLINGER <i>et al</i> , 2011	*			**	*	**	*	7
HERTZE <i>et al</i> , 2010	*		*	**	*	**	*	7
PETERSEN <i>et al</i> , 2010	*		*	**	*	**	*	8
IKEUCHI <i>et al</i> , 2010	*			**	**	**	*	8
O'BRYANT <i>et al</i> , 2010	*		*	**	*	**	*	8
BERMEJO-PAREJA <i>et al</i> , 2010	*		*	**	**	**	*	9
GUSTAW-ROTHERMBERG <i>et al</i> , 2010	*		*	**	*	**	*	8
BOUWMAN <i>et al</i> , 2009	*		*	**	**	**	*	9
VERBEEK <i>et al</i> , 2009				**	*	**	*	6
VEMURI <i>et al</i> , 2009	*		*	**	**	**		8
KRISTOFKOVA <i>et al</i> , 2009				**	*	**	*	6
BRYS <i>et al</i> , 2009	*		*	**	**	**	*	9
SHAW <i>et al</i> , 2009	*		*	**	**	**		8
LEE <i>et al</i> , 2008				**	**	**	*	7
VERWEY <i>et al</i> , 2008	*		*	**	**	**	*	9
BORRONI <i>et al</i> , 2008	*		*	**	**	**	*	8
KAPAKI <i>et al</i> , 2008	*		*	**	*	**	*	8

Tabela 11 (continuação). Dados referentes à avaliação da escala Newcastle-Ottawa (HERZOG *et al*, 2013) dos estudos de biomarcadores circulantes em DA em comparação com controles saudáveis

Referência	Representatividade de da amostra	Tamanho da amostra	Controles	Determinação da exposição	Comparabilidade	Determinação do desfecho	Avaliação estatística	Índice de qualidade
BIAN <i>et al</i> , 2008	*			**	**	**	*	8
ZHANG <i>et al</i> , 2008	*		*	**	**	**	*	9
SCHONKNECHT <i>et al</i> , 2007	*		*	**	*	**	*	8
HU <i>et al</i> , 2007	*		*	**		**	*	7
SIMONSEN <i>et al</i> , 2007	*		*	**	*	**	*	8
FAGAN <i>et al</i> , 2007	*		*	**	*	**	*	8
LEON <i>et al</i> , 2007	*			**	**	**	*	8
SCHOONENBOOM <i>et al</i> , 2007	*		*	**	**	**	*	9
HANSSON <i>et al</i> , 2007	*		*	**	**	**	*	9
HYE <i>et al</i> , 2006	*		*	**	**	**	*	9
HANSSON <i>et al</i> , 2006	*		*	**	**	**	*	9
DE JONG <i>et al</i> , 2006	*		*	**		**	*	7
ROTA <i>et al</i> , 2005	*		*	**	*	**	*	8
RICHATZ <i>et al</i> , 2005	*		*	**		**	*	7
HAMPEL <i>et al</i> , 2004	*		*	**		**	*	7
MOCALI <i>et al</i> , 2004	*		*	**		**	*	7
TARKOWSKY <i>et al</i> , 2003	*		*	**	*	**	*	8
SUNDERLAND <i>et al</i> , 2003	*			**	**	**	*	8
MAYEUX <i>et al</i> , 2003	*		*	**		**	*	7
PRATICO <i>et al</i> , 2002	*		*	**	**	**	*	9
SHOJI <i>et al</i> , 2002	*		*	**	**	**	*	9
SESHADRI <i>et al</i> , 2002	*		*	**		**	*	7
PADOVANI <i>et al</i> , 2002	*		*	**	**	**	*	9
BUERGUER <i>et al</i> , 2002	*		*	**	*	**	*	8
MARTINEZ <i>et al</i> , 2000	*		*	**	**	**	*	9
LICASTRO <i>et al</i> , 2000	*		*	**		**	*	7
SCHIPPER <i>et al</i> , 2000	*		*	**	**	**	*	9
SNOWDON <i>et al</i> , 2000	*		*	**	**	**	*	9
BUCH <i>et al</i> , 1999				**	**	**	*	7
HASEGAWA <i>et al</i> , 1999				**	**	**	*	7
HULSTAERT <i>et al</i> , 1999	*		*	**	*	**	*	8
SOLERTE <i>et al</i> , 1999			*	**	**	**	*	8
BOSMAN <i>et al</i> , 1998	*			**	**	**	*	8
SOLERTE <i>et al</i> , 1998	*		*	**	**	**	*	9
BONACCORSO <i>et al</i> , 1998	*		*	**	**	**	*	9
ALVAREZ <i>et al</i> , 1996				**	**	**	*	7
SINGH <i>et al</i> , 1996	*		*	**		**	*	7
LICASTRO <i>et al</i> , 1996				**	*	**	*	6
FILLIT <i>et al</i> , 1991 (1)	*		*	**		**	*	7

4.6 Estudos que avaliaram dados de biomarcadores circulantes em idosos com depressão em comparação a pacientes com Doença de Alzheimer

A extração dos dados dos estudos que avaliaram biomarcadores circulantes em idosos com depressão em comparação a pacientes com Doença de Alzheimer estão sumarizados na Tabela 12.

Tabela 12. Dados de biomarcadores circulantes avaliando estudos de depressão no idoso em comparação com pacientes com DA

Referência	Amostra D/DA	Critério Diagnóstico	Idade média em anos (desvio-padrão) D/DA	Mulheres (%) D/DA	Material biológico analisado	Método	Marcadores avaliados	Resultados
SANFILIPPO <i>et al</i> , 2016	6 / 25	DSM-IV NINCDS- ADRDA	73,0 (68-75) / 76,0 (67-85)	50 / 76	Líquor	AB42, t-tau e p-tau: Innobia NG:ELISA	AB42 t-tau p-tau NG	D > DA D < DA D < DA D < DA
KITZLEROVÁ <i>et al</i> , 2014	33 / 85	CID-10 GDS NINCDS- ADRDA	59,2(5,8) / 75,6(7,7)	76 / 61	Plasma	Espectrofotômetro	Homocisteína	D < DA
SEPPALA <i>et al</i> , 2013	5 / 10	EFNS DSM-IV-R	77,1(6,2) / 78,5(7,5)	44 / 44	Líquor	ELISA	AB42 t-tau p-tau AB42 t-tau	D = DA D = DA D = DA D > DA D < DA
REIS <i>et al</i> , 2012	20 / 12	DSM-IV NINCDS- ADRDA	71,3(6,1) / 72,1(8,4)	95 / 25	Líquor	ELISA	p-tau AB42/p-tau AB42/t-tau AB42 AB40 AB38	D = DA D > DA D > DA D > DA D = DA D = DA
HERTZE <i>et al</i> , 2010	29 / 94	DSM-IV NINCDS- ADRDA	58,0(8,4) / 77,0(7,1)	50 / 65	Líquor	ELISA Xmap e MSD para AB42	sABPP α sABPPB t-tau p-tau AB42 AB40 AB38	D = DA D = DA D < DA D < DA D > DA D = DA D = DA
WELGE <i>et al</i> , 2009	30 / 44	DSM-IV NINCDS- ADRDA	63,6(10,9) / 69,8(8,5)	60 / 43	Líquor	ELISA AB83: eletroquímio luminiscência	AB40 AB38 t-tau p-tau	D = DA D = DA D < DA D < DA
SCHONKNECHT <i>et al</i> , 2007	54 / 23	DSM-IV Clínico para DA DSM-III	66,6(8,2) / 72,0(7,8)	57 / 61	Líquor	Innotest	t-tau p-tau	D < DA D < DA
BUCH <i>et al</i> , 1999	19 / 38	NINCDS- ADRDA	71,1(6,1) / 71,0(8,5)	63 / 63	Líquor	ELISA	t-tau	D < DA
BLENNOW <i>et al</i> , 1995	10 / 44	NINCDS- ADRDA	54,8(8,4) / 72,4(7,3)	50 / 54	Líquor	ELISA	t-tau p-tau	D < DA D < DA

Abreviações: AB: proteína beta amiloide; sABPP: proteína transmembrana beta amiloide; CES-D: *center for epidemiologic studies of depression*; CID: classificação internacional de doenças; D: pacientes deprimidos; DA: pacientes com doença de alzheimer; DSM: manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais; EFNS: european federation of the neurological societies guideline for the diagnosis and management of Alzheimer's disease; GDS: escala de depressão geriátrica; MSD: *meso scale discovery*; NINCDS-ADRDA: *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's disease and Related Disorders Association*; NG: neurogranina; xMAP: *multianalyte profiling Luminex assay*



Cinco estudos avaliaram a proteína beta-amiloide em idosos deprimidos em comparação com indivíduos com DA. Pacientes idosos deprimidos apresentaram elevações de A β 42 no líquido em quatro estudos (SANFILIPPO *et al*, 2016, REIS *et al* 2012, HERTZE *et al*, 2010, WELGE *et al*, 2009) em comparação com pacientes com DA. O único estudo que demonstrou que pacientes com DA apresentam níveis líquidos de A β 42 similares a idosos deprimidos incluiu apenas idosos deprimidos com sintomas psicóticos (SEPPALA *et al*, 2013). Não há diferenças significativas em relação a idosos deprimidos e pacientes com DA em relação a níveis de A β 40 (HERTZE *et al*, 2010, WELGE *et al*, 2009) e A β 38 (HERTZE *et al*, 2010, WELGE *et al*, 2009) e de proteína transmembrana beta amiloide (HERTZE *et al*, 2010).

Oito estudos avaliaram t-tau e p-tau no líquido em DA em comparação com depressão no idoso. Pacientes com DA apresentaram aumento das proteínas tau em líquido quando comparados com idosos deprimidos (SANFILIPPO *et al*, 2016, REIS *et al*, 2012, HERTZE *et al*, 2010, WELGE *et al*, 2009, SCHONKNECHT *et al*, 2007, BUCH *et al*, 1999, BLENNOW *et al*, 1995). O único estudo que demonstrou que pacientes com DA apresentam níveis líquidos de t-tau e p-tau similares a idosos deprimidos incluiu apenas pacientes deprimidos com sintomas psicóticos (SEPPALA *et al*, 2013). REIS e colaboradores (2012) observaram menores relações A β 42/t-tau e A β 42/p-tau no líquido em DA em comparação com idosos deprimidos.

Idosos deprimidos apresentaram menores níveis de neurogranina (SANFILIPPO, *et al*, 2016) e de homocisteína (WELLINGTON *et al*, 2016, KITZLEROVÁ *et al*, 2014) quando comparados a pacientes com DA. Curiosamente, não houve diferença nos níveis de homocisteína plasmática em idosos deprimidos e idosos com quadro de DA e sintomas depressivos (KITZLEROVÁ *et al*, 2014), sugerindo um possível marcador da depressão no idoso.

Não foi encontrado nenhum estudo que compare DA e depressão no idoso em relação a marcadores inflamatórios e neurotróficos.

Referente à avaliação de qualidade dos estudos que avaliaram dados de biomarcadores circulantes em idosos deprimidos em comparação com DA, os dados estão sumarizados na Tabela 13. Seis estudos de biomarcadores circulantes em depressão no idoso em comparação com DA foram classificados como de elevada qualidade (NOS 8 ou mais). Três estudos foram pontuados como de qualidade intermediária (NOS 6 ou 7).

Tabela 13. Dados referentes à avaliação da escala Newcastle-Otawwa (HERZOG *et al*, 2013) dos estudos de biomarcadores em depressão no idoso em comparação com DA

Referência	Representatividade da amostra	Tamanho da amostra	Controles	Determinação da exposição	Comparabilidade de	Determinação do desfecho	Avaliação estatística	Índice de qualidade
SANFILIPPO <i>et al</i> , 2016	*		*	**	**	**	*	9
KITZLEROVÁ <i>et al</i> , 2014	*		*	**	*	**	*	8
SEPPALA <i>et al</i> , 2013	*		*	**	**	**	*	9
REIS, <i>et al</i> , 2012	*			**	*	**	*	7
HERTZE <i>et al</i> , 2010	*		*	**	*	**	*	8
WELGE <i>et al</i> , 2009	*		*	**	*	**	*	8
SCHONKNECHT <i>et al</i> , 2007	*		*	**	*	**	*	8
BUCH <i>et al</i> , 1999				**	**	**	*	7
BLENNOW <i>et al</i> , 1995				**	*	**	*	6

5. DISCUSSÃO

Em relação à avaliação de biomarcadores genéticos associados à depressão no idoso, não foi possível encontrar qualquer associação com os genes relacionados a APOE ou BDNF. A APOE, uma carreadora de lipídeos e colesterol no SNC, é crítica para o catabolismo da proteína β -amiloide, e mutações nesse gene ou a presença do alelo APOE e4 diminuem o catabolismo da A β , levando a aumento de placas amiloides (WILDSMITH *et al*, 2013). A mutação do gene da APOE, bem como a presença do alelo APOE e4 estão relacionadas à DA. A relação depressão no idoso e DA não parece estar associada à APOE e4. A mutação do gene BDNF, que causa menor produção deste fator neurotrófico (BAJ *et al*, 2013), poderia se associar à depressão no idoso, considerando que o BDNF tem um papel fundamental na manutenção da neuroplasticidade neuronal. Os episódios depressivos estão relacionados à injúria neuronal, redução da reserva cognitiva e alteração da neuroplasticidade neuronal mediadas pela diminuição dos fatores neurotróficos (BUTTERS *et al* 2008), podendo ser uma hipótese para explicar as alterações no SNC, como a atrofia hipocampal e as lesões microvasculares (BUTTERS *et al* 2008). TSANG e colaboradores (2017), em uma metanálise, demonstraram que idosos deprimidos apresentam aumento do polimorfismo BDNF VAL66MET em comparação com controles.

A maioria dos estudos de genética tiveram qualidade considerada elevada segundo a NOS. Três estudos apresentaram qualidade moderada e os possíveis vieses associados são os de seleção, considerando que sujeitos não eram comparáveis em relação a idade e gênero, o que diminui a chance do grupo controle realmente apresentar exposição aos fatores de risco de forma semelhante ao grupo de idosos deprimidos.

Em relação à avaliação de biomarcadores circulantes associados à depressão no idoso, a maioria dos estudos que avaliaram a proteína amiloide em idosos deprimidos evidenciaram diminuição dos níveis de A β 42 e aumento de A β 40/A β 42 em líquidos circulantes periféricos (plasma ou soro) em comparação com controles saudáveis. É importante destacar que o critério diagnóstico utilizado em três dos seis estudos que apontam esse achado (SUN *et al*, 2009, SUN *et al*, 2008, SUN *et al*, 2007) foi realizado pela escala CES-D, que pode ter superestimado os sintomas depressivos nos pacientes selecionados. Os estudos que avaliaram A β 42 em líquido em idosos deprimidos ainda não permitem uma conclusão. SUN e colaboradores (2008) avaliaram idosos deprimidos que apresentavam diminuição de A β 42 e aumento de A β 40/A β 42 em sangue, denominando este grupo como “depressão associada a amiloide”. Neste estudo (SUN *et al*,

2008), os idosos deprimidos apresentaram pontuações inferiores em testes de memória, capacidade visuoespacial e função executiva quando comparados a idosos deprimidos sem deposição amiloide. Tais achados sugerem uma possível ligação entre a depressão no idoso e os déficits cognitivos e até mesmo à DA, associados à diminuição dos níveis periféricos de A β 42. BAZIN e colaboradores (2014), em um artigo de revisão, sugerem que os maiores riscos de desenvolvimento de demência após um episódio depressivo são alto nível cultural, gravidade da depressão, síndrome disexecutiva e baixa eficácia dos antidepressivos. O quadro de demência mais frequentemente associado a um episódio depressivo é a DA (BAZIN *et al*, 2014). Ainda não está elucidado se a depressão associada à amiloide pode aumentar risco de DA, ser um pródromo de DA ou se os déficits cognitivos associados ao quadro de depressão não têm relação alguma com os déficits cognitivos de DA. Nesse contexto, é possível também considerar a hipótese de que ambos os transtornos possam ter um outro fator que os desencadeie, de forma independente. Há de se ressaltar que possa existir algum mecanismo fisiopatológico em que a depressão no idoso cause diminuição da A β 42 apenas em sangue inicialmente, com diminuição desse marcador em líquido quando ocorre a evolução para DA. Um estudo longitudinal poderia auxiliar na confirmação ou refutação de tal hipótese.

Pacientes idosos deprimidos não apresentaram alterações em relação aos níveis circulantes de t-tau ou p-tau séricos. Este achado pode sugerir que não há relação alguma entre quadros depressivos nos idosos e quadros de DA. Uma hipótese alternativa seria de que a depressão no idoso poderia representar um pródromo ou até mesmo ser o *continuum* de um quadro de DA, dado que a depressão no idoso apresenta baixo A β 42, semelhantemente à DA, mas proteína tau normal, diferentemente da DA. Segundo tal hipótese, pode-se supor que o processo de deposição amiloide seria a alteração patológica em DA inicial e com a progressão da DA haveria a deposição de proteína tau e possibilidade de mensuração em líquidos circulantes (JACK JR. *et al*, 2018). Logo, os níveis de proteínas tau não seriam alterados em quadros depressivos no idoso.

A avaliação dos estudos dos marcadores circulantes da depressão no idoso aponta para aumento em plasma ou soro dos marcadores inflamatórios, notadamente de IL-6, IL-1 β e TNF- α . Corroboram com os achados de um estado pró-inflamatório associado à depressão no idoso, níveis elevados de isoprostano (POMARA *et al*, 2012) e de dipeptidil-peptidase 4 (DPP4), uma adipocina pró-inflamatória (ZHENG *et al*, 2016). Assim como observado em adultos com quadros depressivos, como evidenciado por KOHLER e colaboradores (2017) em um estudo de metanálise, em que foram avaliados oitenta e dois estudos comparando indivíduos com

transtorno depressivo e controles saudáveis, há também uma exacerbação do estado pró-inflamatório em pacientes idosos deprimidos comparados a controles. O estado pró-inflamatório exacerbado na depressão do idoso poderia estar relacionado a aumento do risco de doenças neurodegenerativas, especialmente à DA (BUTTERS *et al*, 2008). Maiores níveis de citocinas pró-inflamatórias, como a proteína C reativa, por exemplo, estão associados a aumento de risco cardiovascular e seus efeitos aterogênicos (KIM *et al*, 1996) e as lesões microvasculares no SNC podem contribuir para os processos neurodegenerativos, predispondo à DA. BUTTERS e colaboradores (2018) propõem que o estado pró-inflamatório na depressão do idoso também possa predispor a alterações funcionais e estruturais no SNC, assim como as encontradas na DA. Esse aumento da carga alostática e injúria neuronal no idoso deprimido pode ser o fator responsável pelo aumento da deposição de amiloide neste quadro (BUTTERS *et al*, 2008). Elevações nos níveis líquóricos em idosos deprimidos de neurofilamento de cadeia leve (GUDMUNDSSON *et al*, 2010), molécula que atua na regulação da forma dos neurônios, sendo encontrada no citoplasma dos axônios e em corpos celulares, sugerem desregulação da funcionalidade neuronal e possível associação com quadro de DA. Tais achados vão de encontro a uma maior frequência do genótipo GG e do alelo G do TNF- α -308 que está associada a aumento da liberação de TNF- α (PENNINX *et al*, 2003, YANG *et al*, 2010), em idosos deprimidos em comparação com controles (CERRI *et al*, 2009). BOBINSKA e colaboradores (2017) demonstraram que a genotipagem TNF- α , citocina inflamatória que aumenta a resposta celular e a apoptose, em indivíduos deprimidos correlaciona-se negativamente com a eficiência cognitiva, nas áreas memória operacional, funções executivas, atenção, memória verbal-auditiva, efetividade de processos de aprendizagem e fluência verbal. Pode-se hipotetizar que maiores frequências do genótipo GG e do alelo G do TNF- α -308, assim como de maiores níveis circulantes de TNF- α em idosos poderiam estar relacionados a deficits cognitivos (BOBINSKA *et al*, 2017) e até mesmo início mais precoce dos sintomas de DA, conforme demonstrado por LIO e colaboradores (2006). Porém ainda não se pode afirmar se o estado pró-inflamatório exacerbado na depressão no idoso poderia estar relacionado a aumento do risco de doenças neurodegenerativas ou se tratar de um epifenômeno desse tipo de transtorno de doenças neurodegenerativas e não propriamente associadas ao quadro depressivo.

Em relação aos fatores neurotróficos, em idosos deprimidos houve diminuição de GDNF, que desempenha papel importante na regeneração axonal após a lesão (STRATEN *et al*, 2002) e NGF, que protege contra neurodegeneração (HELLWEG *et al*, 1998), o que

evidencia aumento da degeneração neuronal. Cabe ressaltar ausência de estudos sobre o BDNF circulante em idosos deprimidos.

Referente à avaliação de qualidade dos estudos que avaliaram dados dos biomarcadores circulantes em idosos com depressão em comparação com controles saudáveis, a maioria foi classificada como de elevada qualidade. Onze não pontuaram totalmente em comparabilidade, dado que a idade e/ou o gênero eram diferentes nos grupos. Sete estudos não pontuaram em seleção de controles, não estando descrito de forma pormenorizada o critério de inclusão dos indivíduos, o que também aumenta risco de viés de seleção. Um estudo perdeu ponto em avaliação estatística, não fornecendo valor de p entre os grupos.

Em relação à avaliação de estudos de genética de pacientes com DA e controles, há um considerável número de estudos demonstrando que a maior frequência do alelo da APOE e4 está associada à DA. A APOE, uma carreadora de lipídeos e colesterol no SNC, é crítica para o catabolismo de proteína β -amiloide (WILDSMITH *et al*, 2013). O polimorfismo e/ou a presença da APOE e4 diminuem o catabolismo da A β , levando a aumento de formação de placas amiloides (WILDSMITH *et al*, 2013), o que estaria associado ao processo de DA. Cabe destacar que não houve aumento do alelo da APOE e4 na depressão no idoso em comparação com controles, mas foi encontrada diminuição da A β 42 em sangue, o que pode sugerir mecanismos distintos para a alteração da proteína amiloide entre esses transtornos. A frequência de outros genes que regulam a deposição de beta-amiloide também está alterada em pacientes com DA. Há uma menor expressão do polimorfismo PICALM rs3851179 (SESHADRI *et al*, 2011), o que parece aumentar a deposição amiloide e levar ao processo fisiopatológico da DA (MERCORIO *et al*, 2016). Pacientes com DA também apresentam uma menor frequência do polimorfismo CLU rs11136000 (SESHADRI *et al*, 2011), o que poderia se associar a uma alteração na microestrutura vascular na substância branca dos indivíduos, predispondo à DA (BRASKIE *et al*, 2011).

Referente à avaliação de qualidade dos estudos de genética de pacientes com DA em comparação com controles saudáveis, a maioria foi classificada como de elevada qualidade. Porém, vinte e nove não pontuaram totalmente em comparabilidade, sugerindo um risco de viés de seleção. Seis estudos não pontuaram em seleção de controles, não estando descrito de forma pormenorizada o critério de inclusão dos indivíduos, o que também aumenta risco de viés de seleção. Oito estudos não pontuaram em avaliação estatística, não fornecendo valor de p entre os grupos. Os estudos que pontuaram de forma intermediária perderam pontos principalmente em comparabilidade, seleção de controles e avaliação estatística.

Nessa revisão sistemática, poucos estudos avaliaram marcadores amiloide em plasma ou soro em pacientes com DA. A β 42 em plasma ou soro não evidenciou diferença com controles saudáveis em três estudos; já em líquido, A β 42 evidenciou-se consistentemente diminuída em pacientes com DA em comparação com controles saudáveis, enquanto t-tau e p-tau evidenciaram-se aumentadas. As relações t-tau/A β 42 e p-tau/A β 42 em líquido estavam aumentadas em pacientes com DA nos estudos avaliados. É interessante observar que o marcador amiloide em DA está alterado em fluidos centrais (líquor) e sugere sua deposição no SNC (JACK JR. *et al*, 2018). LEWCZUC e colaboradores (2017) sugerem que a relação A β 40/A β 42 no líquido em pacientes com DA apresenta melhor concordância com PET amiloide do que A β 42 em líquido. O A β 42 diminuído no líquido é considerada atualmente como mais sensível para a DA que A β 42 plasmática ou sérica (JACK JR. *et al*, 2018). HONIG e colaboradores (2014) evidenciaram uma redução progressiva em plasma de A β 40 e A β 42 ao longo da evolução da DA. Deve-se priorizar novos estudos em relação às fases da DA e esses biomarcadores.

JACK JR. e colaboradores (2018) propõem que o mecanismo fisiopatológico da DA inicia-se com a deposição de proteína β -amiloide em SNC, o que predispõe ao aumento da formação de emaranhados neurofibrilares de proteína tau e, em seguida, à neurodegeneração neuronal; processo que ocorre ao longo de vários anos até o aparecimento da síndrome clínica da DA. O mecanismo de formação amiloide ocorreria dessa forma: a clivagem da proteína precursora amiloide (APP) apresenta duas vias, a não-amiloide e a amiloide, sendo a última um processo anômalo e que gera aumento de peptídeos A β . Na sua forma agregada, esses peptídeos são capazes de induzir neurotoxicidade, alterar as funções sinápticas e aumentar a formação de radicais peroxinitrito e morte celular (MOREIRA *et al*, 2010, SHANKAR *et al*, 2009, KIHARA *et al*, 2004). Propõe-se que a presença de deposição de proteína β -amiloide em SNC, evidenciada como redução de A β 42 em líquido ou evidência em PET amiloide, signifique a alteração patológica inicial da doença de Alzheimer (JACK JR. *et al*, 2018). Em concordância com a literatura, os estudos demonstraram que a A β 42 líquórica está diminuída na DA inicial, o que indica maior concentração de A β 42 nas placas amiloides que A β 40. A diminuição de A β 40 no líquido ocorreria em fases mais avançadas de DA (SADIGH-ETEGHAD *et al*, 2015, GU *et al*, 2013), mas não foi objeto da presente revisão. Dessa forma, a relação A β 40/A β 42 evidencia-se como um marcador sugestivo do processo de DA e possivelmente mais acurado que A β 40 e A β 42 isolados.

Em relação ao nível de proteínas tau elevadas nos pacientes com DA, como demonstrado nesta revisão, os dados são consistentes com a literatura. As taupatias são um grupo de demências heterogêneas, com diversas manifestações fenotípicas, mas com uma característica comum: acúmulos intracelulares de filamentos anormais formados pela proteína associada a microtúbulos tau. Podem ser primárias, como a doença de *Pick*, ou secundárias, como a DA, (FUSTER-MATANZO *et al*, 2018) em que a formação de tau no SNC parece surgir anos após o início da deposição amiloide (JACK JR. *et al*, 2018, SADIGH-ETEGHAD *et al*, 2015). Três vias principais foram propostas para ilustrar a ligação entre a patologia A β e tau. Primeiro, a ativação de quinases tau por A β induz a hiperfosforilação de tau. Segundo, o A β diminui a degradação da tau pela promoção da disfunção do proteossoma e, finalmente, o A β ativa a caspase-3, que causa o truncamento da tau e a agregação de tau alterada (LUAN *et al*, 2013). Apesar dessas considerações, existem outras hipóteses plausíveis para a fisiopatologia da relação A β e tau, como coocorrência independente da formação tau e da formação amiloide, ou outro fator ainda não conhecido que possa causar o acúmulo dessas proteínas simultaneamente (JACK JR. *et al*, 2018).

O NFL e o neurofilamento de cadeia pesada (NFH) são constituintes do citoesqueleto dos neurônios e o aumento desses biomarcadores circulantes sugere lesão neuronal (DISANTO *et al*, 2017). NFL (ALCOLEA *et al*, 2017, MATTSSON *et al*, 2017, SCHERLING *et al*, 2014, HALL *et al*, 2012) e NFH (DENK *et al*, 2018) estavam aumentados em líquido em pacientes com DA em comparação com controles saudáveis. Curiosamente, o NFL estava diminuído em pacientes com DA em comparação com demência frontotemporal (DFT) e suas variantes (DENK *et al*, 2018, SCHERLING *et al*, 2014, ALCOLEA *et al*, 2017), mas estava elevado em pacientes com DA comparado com a demência vascular (DV) e com doença por corpos de Lewy (DCL) (HALL *et al*, 2012), não se mostrando, portanto, específico para DA. MATTSSON e colaboradores (2016) observaram aumento do NFL em plasma em um grupo de CCL que eram A β positivo em comparação com outro grupo de CCL que eram A β negativo. Além disso, o aumento de NFL no plasma em CCL está correlacionado à piora na cognição, atrofia cerebral e hipometabolismo cerebral (MATTSSON *et al*, 2016). A neurogranina, proteína pós-sináptica associada à neuroplasticidade e presente nas espinhas dendrítica dos neurônios, também estava elevada no líquido em pacientes com DA em comparação com controles saudáveis (TARAWNEH *et al*, 2016, SANFILIPPO *et al*, 2016, WELLINGTON *et al*, 2016, KESTER *et al*, 2015). Pacientes com DA apresentam elevações nos níveis de neurogranina em áreas corticais associativas e redução de seus níveis em hipocampo e córtex frontal, indicando perda de elementos pós-sinápticos (TARAWNEH *et al*, 2016). A

neurogranina no líquido pode servir como um biomarcador para instabilidade dendrítica e degeneração sináptica (TARAWNEH *et al*, 2016). Estudos recentes têm demonstrado maior especificidade deste marcador, usualmente aumentado no líquido em pacientes com DA em comparação com controles saudáveis e outras formas de demência, como Doença de Parkinson (DP), DCL, DFT (WELLINGTON *et al*, 2016), apesar de os dados ainda serem inconclusivos em relação a pacientes com CCL (KESTER *et al*, 2015).

Os marcadores inflamatórios, neurotróficos e outras proteínas em pacientes com DA em comparação com controles saudáveis exibiram resultados conflitantes e não podemos afirmar uma associação clara com esse transtorno. Não houve diferença significativa em relação aos marcadores inflamatórios em pacientes com DA comparados a outros transtornos neurocognitivos como DP (ROTA *et al*, 2005, ZHENG *et al*, 2008), DV (ROTA *et al*, 2005), ou CCL (SCHUITEMAKER *et al*, 2008, APOSTOLOVA *et al*, 2015). Os estudos em modelos animais com DA demonstraram que TNF- α crônico resultou em morte celular neuronal extensa (JANELSINS *et al*, 2008), perturbaram a depuração de A β , inibindo a depuração microglial de A β (HICKMAN *et al*, 2008), aumentaram a produção de A β através da regulação positiva de β -secretase (YAMAMOTO *et al*, 2007), ocasionando disfunção sináptica e acelerando a progressão de DA (LOURENCO *et al*, 2013). Entretanto os dados em pacientes com DA ainda são inconclusivos.

A maioria dos estudos que avaliaram biomarcadores circulantes em pacientes com DA em comparação com controles saudáveis foram classificados como de elevada qualidade. Cinquenta e sete não pontuaram totalmente em comparabilidade, sugerindo um risco de viés de seleção. Vinte e três estudos não pontuaram em seleção de controles, não estando descrito de forma pormenorizada o critério de inclusão dos indivíduos, o que também aumenta risco de viés de seleção. Cinco estudos não pontuaram em avaliação estatística, não fornecendo valor de p entre os grupos.

Em relação aos estudos que compararam pacientes com DA e depressão no idoso, houve diminuição líquórica de A β 42 e aumento de p-tau e t-tau em DA em comparação com idosos deprimidos. Esses achados direcionam a algumas hipóteses: (i) mecanismos fisiopatológicos distintos e não relacionados entre depressão no idoso e DA; (ii) existência de um *continuum* entre depressão no idoso e DA, que evidenciaria diminuição periférica de A β 42 em depressão no idoso, seguido de progressão para DA, com redução central de A β 42 e aumento de proteínas tau. Não foram encontrados estudos que comparam depressão no idoso e DA em relação a A β 42 e proteína tau em plasma ou soro. SEPPALA e colaboradores (2013) não encontraram

diferenças em relação a A β 42, t-tau e p-tau no líquido entre idosos com depressão com sintomas psicóticos e pacientes com DA. Este estudo pode sugerir que uma avaliação criteriosa, incluindo características clínicas da depressão, como os subtipos melancólico, características atípicas, presença de sintomas psicóticos, diferenciação de depressão de início precoce e tardio, possa trazer respostas mais claras na relação entre depressão no idoso e DA.

A neurogranina em líquido estava aumentada em DA em comparação com depressão no idoso (SANFILIPPO, *et al*, 2016), o que sugere uma maior neurodegeneração encontrada na DA quando comparada à depressão no idoso. Cabe ressaltar que a neurogranina no líquido evidenciou-se aumentada em DA em comparação com outras doenças neurodegenerativas (WELLINGTON *et al*, 2016) e não apresentou diferença para depressão no idoso e controles saudáveis (SANFILIPPO *et al*, 2016), apesar de terem sido encontrados poucos estudos. Esses achados sugerem que a neurogranina possa contribuir para a diferenciação entre DA e depressão no idoso, direcionando a realização de novos estudos que comprovem ou refutem sobre a utilidade desse biomarcador. De forma semelhante, a homocisteína plasmática, relacionada à degeneração celular por meio de aumento da estimulação glutamatérgica, lesão em DNA e apoptose, estava aumentada em DA em comparação com depressão no idoso (KITZLEROVÁ *et al*, 2014), mas não houve diferença entre um grupo que apresentava DA com sintomas depressivos e outro grupo que apresentava depressão no idoso sem quadro demencial (KITZLEROVÁ *et al*, 2014). A homocisteína estava aumentada em DA em comparação com controles normais em três estudos (KITZLEROVÁ *et al*, 2014, DOECKE *et al*, 2012, SESHADRI *et al*, 2002), e igual em um (DAYON *et al*, 2017) e não houve diferença em relação à homocisteína plasmática entre depressão no idoso e controles normais (KITZLEROVÁ *et al*, 2014). É importante a realização de estudos sobre a homocisteína como possível marcador que diferencie DA e depressão no idoso.

Não foram encontrados dados de marcadores genéticos, neurotróficos ou inflamatórios entre pacientes com DA e idosos deprimidos.

Esse foi o primeiro estudo de revisão sistemática da literatura em que foram avaliados amplamente os biomarcadores genéticos e circulantes de depressão no idoso em comparação com controles, pacientes com DA em comparação com controles e de ambos esses transtornos comparados entre si. O método teve como base as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (LIBERATI *et al*, 2009, MOHER *et al*, 2015, GREEN *et al*, 2011), de forma a padronizar os achados e sistematizar as informações.

Algumas limitações dessa revisão sistemática devem ser discutidas. Os estudos incluídos em sua maioria apresentavam desenho transversal, o que não direciona causalidade entre os transtornos e marcadores avaliados. É possível que estudos que apresentaram resultados negativos não tenham sido publicados. Outros estudos apresentam possíveis vieses de seleção, como ausência de comparabilidade entre os grupos ou critérios pouco rígidos para seleção de pacientes e controles. Em alguns estudos foram utilizadas escalas para realização de diagnóstico de depressão que podem superestimar os sintomas, o que aumenta o risco de falso positivo na amostra dos casos. Não se pode excluir o risco de viés de seleção pela equipe de revisores dessa revisão sistemática, apesar de terem sido cumpridos critérios rígidos e estruturados seguindo os métodos propostos pelo PRISMA e Cochrane. Alguns biomarcadores, como A β 42, t-tau e p-tau apresentam variações de valores de corte e método de avaliação entre os laboratórios, o que pode alterar a interpretação dos dados.

Novos estudos que avaliem a depressão no idoso e sua relação com biomarcadores são necessários. É importante a realização de estudos longitudinais para avaliação da correlação entre os marcadores beta-amiloide em sangue e líquido, na depressão no idoso e na DA, na busca de possível relação de causalidade entre essas doenças. Estudos de demais biomarcadores como NFL, neurogranina e homocisteína podem auxiliar na distinção entre depressão no idoso e DA. É essencial a busca por métodos laboratoriais padronizados entre os serviços, bem como por biomarcadores com maior aplicabilidade clínica.

6. CONCLUSÃO

Idosos deprimidos evidenciaram diminuição do A β 42 e aumento de A β 40/A β 42 em plasma ou soro em comparação com controles saudáveis e não houve alteração em proteínas tau, homocisteína e neurogranina. A depressão no idoso, comparada com controles saudáveis, evidenciou aumento em plasma ou soro dos marcadores inflamatórios, do genótipo TNF- α -308 e de NFL e isoprostano em líquido; bem como diminuição dos marcadores neurotróficos. Pacientes com DA comparados com controles saudáveis apresentam aumento da frequência do alelo APOE e4 e diminuição dos polimorfismos dos genes PICALM e CLU. Pacientes com DA apresentam diminuição de A β 42 e aumento de t-tau, p-tau, VILIP-1, YKL-40, homocisteína, NFL, NFH e neurogranina em comparação com controles no líquido. Em relação aos estudos que compararam pacientes com DA e depressão no idoso, os seguintes marcadores estavam aumentados em pacientes com DA: neurogranina, t-tau e p-tau em líquido e homocisteína no plasma; enquanto A β 42 estava diminuída em líquido. A avaliação de biomarcadores associados à depressão no idoso e à DA poderá ser um importante avanço na clínica e nas pesquisas científicas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOU-SALEH MT, KATONA CLE, KUMAR A. **Principles and Practice of Geriatric Psychiatry**, 3rd ed., A John Wiley and Sons, Ltd., Publication; 2011.

ABRAHAM, R. *et al.* **A genome-wide association study for late-onset Alzheimer's disease using DNA pooling.** BMC Medical Genomics, v. 1, n. 1, p. 44, 2008.

ABUYAMAN, O. *et al.* **The soluble transcobalamin receptor (sCD320) in relation to Alzheimer's disease and cognitive scores.** Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, v. 77, n. 5, p. 332–337, 2017.

ALBERCA, JM, Lara Muñoz JP, Berthier Torres M. **Neuropsychiatric and behavioral symptomatology in Alzheimer disease.** Actas Esp Psiquiatr. V.38, n. 4, p. 212-22, 2010.

ALCOLEA D, *et al.* **CSF sAPP β , YKL-40, and neurofilament light in frontotemporal lobar degeneration.** Neurology. v. 89, n. 2, p. 178-188, 2017.

ALEXOPOULOS GS. **The vascular depression hypothesis: 10 years later.** Biol Psychiatry. V. 60, p. 1304-1305, 2006.

ALOE L, *et al.* **Studies in animal models and humans suggesting a role of nerve growth factor in schizophrenia-like disorders.** *Behav Pharmacol.* v. 11, p. 235–242, 2000.

ALVAREZ, V. *et al.* **Association between the TNF α -308 A/G polymorphism and the onset-age of Alzheimer disease.** *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics*, v. 114, n. 5, p. 574–577, 2002.

ALVAREZ, X. A. *et al.* **Blood levels of histamine, IL-1 β , and TNF- α in patients with mild to moderate alzheimer disease.** *Molecular and Chemical Neuropathology*, v. 29, n. 2–3, p. 237–252, 1996.

AM, F. *et al.* **Cerebrospinal fluid tau/ β -amyloid42 ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults.** *Archives of Neurology*, v. 64, n. 3, p. 343–349, 2007.

ANCES BM, *et al.* **HIV Associated Neurocognitive Disorder (HAND) is Not Associated with Increased Fibrillar Amyloid Deposits Using 11CPIB in Middle-Aged HIV+ Participants.** *Arch Neurol*, v. 69, n. 1, p. 72–77, 2012.

ANDREESCU C, Reynolds CF. **Late-life depression: evidence-based treatment and promising new directions for research and clinical practice.** *Psychiatr Clin North Am.* v. 34, n. 2, p. 335-55, 2011.

ANGELUCCI F, Brenè S, Mathé AA. **BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models.** *Mol. Psychiatry,* v. 10, p. 345–352, 2005.

ANTÚNEZ, C. *et al.* **GOLPH2 gene markers are not associated with Alzheimer's disease in a sample of the spanish population.** *Journal of Alzheimer's Disease,* v. 18, n. 4, p. 751–754, 2009.

ARAI, H. *et al.* **Tau in cerebrospinal fluid: A potential diagnostic marker in Alzheimer's disease.** *Annals of Neurology,* v. 38, n. 4, p. 649–652, 1995.

ARTICLE, O. **The Role of Clusterin, Complement Receptor 1, and Phosphatidylinositol Binding Clathrin Assembly Protein in Alzheimer Disease Risk and Cerebrospinal Fluid Biomarker Levels.** v. 68, n. 2, p. 207–213, 2017.

APOSTOLOVA LG. *et al.* **Brain amyloidosis ascertainment from cognitive, imaging, and peripheral blood protein measures.** *Neurology,* v. 84, n. 7, p. 729–737, 2015

AVAGYAN, H. *et al.* **Immune blood biomarkers of Alzheimer disease patients.** *Journal of Neuroimmunology*, v. 210, n. 1–2, p. 67–72, 2009.

BABA, H. *et al.* **Metabolism of amyloid-B protein may be affected in depression.** *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 73, n. 1, p. 115–120, 2012.

BAJ G, *et al.* **Toward a unified biological hypothesis for the BDNF Val66Met-associated memory deficits in humans: a model of impaired dendritic mRNA trafficking.** *Front Neurosci.* v. 30, n. 7, p. 188, 2013.

BALLARD C, *et al.* **The prevalence, associations and symptoms of depression amongst dementia sufferers.** *J. Affect. Disord*, v. 36, p. 135–144, 1996

BARNES DE, *et al.* **Midlife vs Late-Life Depressive Symptoms and Risk of Dementia** *Arch Gen Psychiatry*, v. 69, n. 5, p. 493-498, 2012.

BARUA A, *et al.* **Worldwide Prevalence of Depression in Elderly.** *Indian Journal of Gerontology*, vol. 25, n. 1, p. 66-75, 2011.

BAZIN N, BRATU L. **Depression in the elderly: prodroma or risk factor for dementia? A critical review of the literature.** *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* v.12, n. 3, p. 289-97, 2014.

BEACH TG, *et al.* **Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010.** *J Neuropathol Exp Neurol,* v. 71, p. 266-273, 2012.

BEECHAM, G. W. *et al.* **Genome-wide Association Study Implicates a Chromosome 12 Risk Locus for Late-Onset Alzheimer Disease.** *American Journal of Human Genetics,* v. 84, n. 1, p. 35–43, 2009.

BEISER A, *et al.* **Insulin-like growth factor-1 and risk of Alzheimer dementia and brain atrophy.** *Neurology,* v. 82, n. 18, p. 1613-9, 2014.

BELKHELFA, M. *et al.* **IFN- γ and TNF- α Are Involved During Alzheimer Disease Progression and Correlate with Nitric Oxide Production: A Study in Algerian Patients.** *Journal of Interferon & Cytokine Research,* v. 34, n. 11, p. 839–847, 2014.

BENJAMIN, S. *et al.* **The BDNF Val66Met Polymorphism, Hippocampal Volume and Cognitive Function in Geriatric Depression.** *Am J Geriatr Psychiatry,* v. 18, n. 4, p. 323–331, 2010.

BERMEJO-PAREJA, F. *et al.* **Saliva levels of Abeta1-42 as potential biomarker of Alzheimer's disease: a pilot study.** BMC Neurology, v. 10, n. 1, p. 108, 2010.

BESONG-AGBO, D. *et al.* **Naturally occurring α -synuclein autoantibody levels are lower in patients with Parkinson disease.** Neurology, v. 80, n. 2, p. 169–175, 2013.

BHALLA RK, Butters MA, Mulsant BH, *et al.* **Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression.** Am J Geriatr Psychiatry, v. 14, p. 419-427, 2006.

BLASKO, I. *et al.* **Plasma amyloid beta-42 independently predicts both late-onset depression and Alzheimer disease.** American Journal of Geriatric Psychiatry, v. 18, n. 11, p. 973–982, 2010.

BLENNOW, K.; WALLIN, A.; AGREN, H. **Tau Protein in Cerebrospinal Fluid. A Biochemical Marker.** Molecular and Chemical Neuropathology, v. 26, n. 3, p. 231–245, 1995.

BOBINSKA K, *et al.* **Is there a link between TNF gene expression and cognitive deficits in depression?** Acta Biochimica Polonica v. 64, n. 1, p. 65-73, 2017.

BOCCIA M, Acierno M, Piccardi L: **Neuroanatomy of Alzheimer's Disease and Late-Life Depression: A Coordinate-Based Meta-Analysis of MRI Studies.** J Alzheimers Dis. V. 46, n. 4, p. 963-70, 2015.

BOGNER, H. R. *et al.* **Depression, cognition, apolipoprotein e genotype: Latent class approach to identifying subtype.** American Journal of Geriatric Psychiatry, v. 17, n. 4, p. 344–352, 2009.

BONACCORSO, S. *et al.* **Serotonin-immune interactions in elderly volunteers and in patients with Alzheimer's disease (DAT): Lower plasma tryptophan availability to the brain in the elderly and increased serum interleukin-6 in DAT.** Aging Clin. Exp. Res. v. 10, p. 316-323, 1998.

BORA E, Fornito A, Pantelis C, Yucel M. **Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies.** J Affect Disord, v. 138, p. 9–18, 2012.

BOSMAN, G. J. C. G. M. *et al.* **Erythrocyte aging in the demented elderly: A fluctuating process?** Mechanisms of Ageing and Development, v. 100, n. 1, p. 53–58, 1998.

BRAMBILLA, F.; MAGGIONI, M. **Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder.** *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 97, n. 4, p. 309–313, 1998.

BUCHHAVE, P. *et al.* **Cerebrospinal fluid levels of β -amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia.** *Archives of General Psychiatry*, v. 69, n. 1, p. 98–106, 2012.

BUERGER, K. *et al.* **Differential diagnosis of Alzheimer disease with cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231.** *Archives of Neurology*, v. 59, n. 8, p. 1267–1272, 2002.

BÜRGER NÉE BUCH, K. *et al.* **Cerebrospinal fluid tau protein shows a better discrimination in young old (<70 years) than in old old patients with Alzheimer's disease compared with controls.** *Neuroscience Letters*, v. 277, n. 1, p. 21–24, 1999.

BURNHAM, S. C. *et al.* **Predicting Alzheimer disease from a blood-based biomarker profile.** *Neurology*, v. 87, n. 11, p. 1093–1101, 2016.

BUTTERS MA, *et al.* **The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression.** *Arch Gen Psychiatry*, v. 61, p. 587-595, 2004.

BUTTERS MA, *et al.* **Executive functioning, illness course, and relapse/recurrence in continuation and maintenance treatment of late-life depression: Is there a relationship?** *Am J Geriatr Psychiatry*, v. 12, p. 387-394, 2004.

BUTTERS MA, *et al.* **Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia.** *Dialogues Clin Neurosci*, v. 10, p. 345-357, 2008

BRASKIE, M. N, *et al.* **Common Alzheimer's disease risk variant within the CLU gene affects white matter microstructure in young adults.** *Journal of Neuroscience*, v. 31, n. 18, p. 6764–6770, 2011.

BYERS AL, *et al.* **Depression and Risk of Developing Dementia.** *Nat Rev Neurol*, v. 7, n. 6, p. 323–331, 2012.

CAIXETA L. **Doença de Alzheimer.** Porto Alegre; Artmed; 2012.

CAIXETA L. **Psiquiatria geriátrica.** Porto alegre; Artmed; 2016.

CARACI F, *et al.* **Neurobiological links between depression and AD: The role of TGF- β 1 signaling as a new pharmacological target.** *Pharmacological research*, v. 130, p. 374-384, 2018.

CARBONI, L. *et al.* **Peripheral leukocyte expression of the potential biomarker proteins Bdnf, Sirt1, and Psen1 is not regulated by promoter methylation in Alzheimer's disease patients.** *Neuroscience Letters*, v. 605, p. 44–48, 2015.

CARRASQUILLO, M. M. *et al.* **Genetic variation in *PCDH11X* is associated with susceptibility to late onset Alzheimer's disease.** *Nat genet.* v. 41, n. 2, p. 192–198, 2009.

CASPI A, *et al.* **Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene.** *Science.* V. 301, p. 386–389, 2003.

CERRI AP, *et al.* **-308(G/A) TNF-alpha gene polymorphism and risk of depression late in the life.** *Arch. Gerontol. Geriatr,* s.1, p. 29-34, 2009.

CHAI, Y. L. *et al.* **Growth differentiation factor-15 and white matter hyperintensities in cognitive impairment and dementia.** *Medicine (United States),* v. 95, n. 33, p. 1–6, 2016.

CHALBOT, S. *et al.* **Cerebrospinal fluid secretory Ca²⁺-dependent phospholipase A2 activity is increased in Alzheimer disease.** *Clinical Chemistry,* v. 55, n. 12, p. 2171–2179, 2009.

CHECKLEY S. **The neuroendocrinology of depression and chronic stress.** *Br Med Bull,* v. 52, p. 597-617, 1996.

CHEN, C. Q. *et al.* **Cardioprotective effects of hydrogen sulfide and nitric oxide and their interactions during the process of myocardial ischemia in rats.** *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, v. 64, n. 5, p. 1003–1057(2009)1–64–9 (1–9), 2009.

CHIGOGORA S *et al.* **Insulin-like growth factor 1 and risk of depression in older people: the English Longitudinal Study of Ageing.** *Transl Psychiatry*. v. 6, n. 9, p. 898, 2016.

CLARK, C. M. *et al.* **Cerebrospinal Fluid Tau and β -Amyloid.** *Archives of Neurology*, v. 60, p. 1696–1702, 2003.

COCCIOLO, A. *et al.* **Decreased expression and increased oxidation of plasma haptoglobin in Alzheimer disease: Insights from redox proteomics.** *Free Radical Biology and Medicine*, v. 53, n. 10, p. 1868–1876, 2012.

COELHO, CLS. *et al.* **Higher prevalence of major depressive symptoms in Brazilians aged 14 and older.** *Brazilian Journal of Psychiatry*. V. 35, n. 2, 2013.

COMBARROS, O. *et al.* **Polymorphism at codon 66 of the brain-derived neurotrophic factor gene is not associated with sporadic Alzheimer's disease.** *Dementia*

and Geriatric Cognitive Disorders, v. 18, n. 1, p. 55–58, 2004.

CONTADOR-Castillo I, *et al.* **Depression in Alzheimer typedementia: is there any effect on memory performance.** Rev Neurol, v. 49, p. 505-510, 2009.

CORRÊA, J. D. *et al.* **Chemokines in CSF of Alzheimer's disease patients.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 69, n. 3, p. 455–459, 2011.

COSCI F, Fava GA. **Staging of mental disorders: systematic review.** Psychother Psychosom.v. 82, n. 1, p. 20-34, 2013.

CUI, L. *et al.* **A functional polymorphism in the promoter region of microRNA-146a is associated with the risk of alzheimer disease and the rate of cognitive decline in patients.** PLoS ONE, v. 9, n. 2, 2014.

CUIJPERS P, *et al.* **Gender as predictor and moderator of outcome in cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for adult depression: an “individual patient data” meta-analysis.** Depress Anxiety, v. 31,p.941-951, 2014.

D'ANNA, L. *et al.* **Serum Interleukin-10 Levels Correlate with Cerebrospinal Fluid Amyloid Beta Deposition in Alzheimer Disease Patients.** Neurodegenerative Diseases, v. 17, n. 4–5, p. 227–234, 2017.

DA SILVA J, *et al.* **Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review.** *Br J Psychiatry*, v. 202, p. 177-186, 2013.

DAHL, L.; DAHL, K. **Temporal, spatial and substrate-dependent variations of Danish hard-bottom macrofauna.** *Helgoland Marine Research*, v. 56, n. 3, p. 159–168, 2002.

DAVIS, G. K. *et al.* **Potential biomarkers for dementia in Trinidad and Tobago.** *Neuroscience Letters*, v. 424, n. 1, p. 27–30, 2007.

DAVIS S, *et al.* **Glial fibrillary acidic protein in late life major depressive disorder: an immunocytochemical study.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.v. 73, n. 5, p. 556-60, 2002.

DE LUIGI, *et al.* **Peripheral Inflammatory response in Alzheimer's disease and multiinfarct dementia.** *Neurobiol Dis*, v. 11, p. 308–314 (2002).

DEMING, Y. *et al.* **Chitinase-3-like 1 protein (CHI3L1) locus influences cerebrospinal fluid levels of YKL-40.** *BMC Neurology*, v. 16, n. 1, p. 1–8, 2016.

DÉNIZ-NARANJO, M. C. *et al.* **Cytokine IL-1 beta but not IL-1 alpha promoter polymorphism is associated with Alzheimer disease in a population from the Canary Islands, Spain.** *European Journal of Neurology*, v. 15, n. 10, p. 1080–1084, 2008.

DENK, J. *et al.* **Specific serum and CSF microRNA profiles distinguish sporadic behavioural variant of frontotemporal dementia compared with Alzheimer patients and cognitively healthy controls.** *PLoS ONE*, v. 13, n. 5, p. 1–23, 2018.

DHAENENS, C. M. *et al.* **Association study of three polymorphisms of kinesin light-chain 1 gene with Alzheimer's disease.** *Neuroscience Letters*, v. 368, n. 3, p. 290–292, 2004.

DISANTO, G. *et al.* **Serum Neurofilament Light: A Biomarker of Neuronal Damage in Multiple Sclerosis.** *ANN NEUROL*, v. 81, p. 857–870, 2017.

DINIZ, B. S. *et al.* **Reduced serum nerve growth factor in patients with late-life depression.** *American Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 21, n. 5, p. 493–496, 2013.

DINIZ, B. S. *et al.* **Circulating Glial-derived neurotrophic factor is reduced in late-life depression.** *Journal of Psychiatric Research*, v. 46, n. 1, p. 135–139, 2012.

DINIZ, B. S. *et al.* **Increased soluble TNF receptor 2 in antidepressant-free patients with late-life depression.** *Journal of Psychiatric Research*, v. 44, n. 14, p. 917–920, 2010.

DINIZ, B. S. *et al.* **Interleukin-1 β serum levels is increased in antidepressant-free elderly depressed patients.** *American Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 18, n. 2, p. 172–176, 2010.

DINIZ B. S. *et al.* **Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies** *The British Journal of Psychiatry*, v. 202, p. 329-335, 2013.

DJERNES JK, *et al.* **Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review.** *Acta Psychiatr Scand*, v. 113, n. 5, p. 372–87, 2006.

DOECKE, J. D. *et al.* **Blood-based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease.** *Archives of Neurology*, v. 69, n. 10, p. 1318–1325, 2012.

DOMENICO, F. DI *et al.* **Oxidative signature of cerebrospinal fluid from mild cognitive impairment and Alzheimer disease patients.** *Free Radical Biology and Medicine*, v. 91, p. 1–9, 2016.

DONG H, *et al.* **Effects of isolation stress on hippocampal neurogenesis, memory, and amyloid plaque deposition in APP (Tg2576) mutant mice.** *Neuroscience* v. 127,p. 601-609, 2002.

DOREY, A. *et al.* **Association of cerebrospinal fluid prion protein levels and the distinction between Alzheimer disease and Creutzfeldt-Jakob disease.** *JAMA Neurology*, v. 72, n. 3, p. 267–275, 2015.

DOTSON VM, Beydoun MA, Zonderman AB. **Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment.** *Neurology*, v. 75, p. 27–34, 2010.

DUBOIS B, *et al.* **Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer’s disease: the IWG-2 criteria.** *Lancet Neurol.* v. 13, n. 6, p. 614-29, 2014.

ERICSSON NS, *et al.* **A longitudinal study of differences in late and early onset geriatric depression: Depressive symptoms and psychosocial, cognitive, and neurological functioning.** *Aging Ment Health.* v. 17, n. 1, p. 1-11, 2013.

EWERS, M. *et al.* **Multicenter assessment of CSF-phosphorylated tau for the prediction of conversion of MCI.** *Neurology*, v. 69, n. 24, p. 2205–2212, 2007.

FAGIOLINI M, Jensen CL, Champagne FA. **Epigenetic influences on brain development and plasticity.** *Curr Opin Neurobiol*, v. 19, p. 207–212, 2009.

FARRUGIA P, *et al.* **Research questions, hypotheses and objectives.** *Can J Surg*. v. 53, n. 4, p. 278–281, 2010.

FEHÉR, Á. *et al.* **Association study of interferon- γ , cytosolic phospholipase A2, and cyclooxygenase-2 gene polymorphisms in Alzheimer disease.** *American Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 18, n. 11, p. 983–987, 2010.

FEULNER, T. M. *et al.* **Examination of the current top candidate genes for AD in a genome-wide association study.** *Molecular Psychiatry*, v. 15, n. 7, p. 756–766, 2010.

FILLIT, H. *et al.* **Elevated circulating tumor necrosis factor levels in Alzheimer's disease.** *Neuroscience Letters*, v. 129, n. 2, p. 318–320, 1991.

FRÉMONT P. **Clinical aspects of the depression in the elderly.** *Psychol Neuropsychiatr Vieil*.v. 2, sup 1, p. 19-27, 2004.

FRIGERIO, C. S. *et al.* **Reduced expression of hsa-miR-27a-3p in CSF of patients with Alzheimer disease.** *Neurology*, v. 81, n. 24, p. 2103–2106, 2013.

FORAND NR, *et al.* **Guided internet CBT versus "gold standard" depression treatments: An individual patient analysis.** *J Clin Psychol.* 2018.

FORD AH, Osvaldo P. **Management of Depression in Patients with Dementia: Is Pharmacological Treatment Justified?** *Drugs & Aging*, v. 34, n. 2 p. 89–95, 2017.

FUSTER-MATANZO A, HERNANDEZ F, ÁVILA J. **Tau Spreading Mechanisms; Implications for Dysfunctional Tauopathies.** *Int. J. Mol. Sci*, v. 19, n. 645, 2018

GABELLE, A. *et al.* **Impact of the 2008-2012 french Alzheimer plan on the use of cerebrospinal fluid biomarkers in research memory center: The PLM study.** *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 34, n. 1, p. 297–305, 2013.

GALVÃO TF, Pansani TSA, Harrad D. **Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA.** *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 24, n. 2, 2015.

GARCÍA-AYLLÓN, M. S. *et al.* **C-Terminal fragments of the amyloid precursor protein in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for Alzheimer disease.** *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, p. 1–7, 2017.

GREEN KN, *et al.* **Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease.** *J Neurosci*, v. 26, p. 9047-9056, 2006.

GREEN RC, Cupples LA, Kurz A. **Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study.** *Arch Neurol*. v. 60, p. 753-759, 2003.

GU L, GUO Z. **Alzheimer's A β 42 and A β 40 peptides form interlaced amyloid fibrils.** *J. Neurochem*. v. 126, p. 305–311, 2013

GUDMUNDSSON, P. *et al.* **The relationship between cerebrospinal fluid biomarkers and depression in elderly women.** *American Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 15, n. 10, p. 832–838, 2007.

GUDMUNDSSON, P. *et al.* **Is there a CSF biomarker profile related to depression in elderly women?** *Psychiatry Research*, v. 176, n. 2–3, p. 174–178, 2010.

GUO, L.-H. *et al.* **Plasma proteomics for the identification of Alzheimer's disease**

the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* v. 27, n. 4, p. 1–12, 2014.

GUPTA, V. B, *et al.* **Plasma apolipoprotein E and Alzheimer disease risk.** *Neurology*, v. 76, p. 1091–1098, 2011.

GUROL ME. *et al.* **Plasma beta-amyloid and white matter lesions in AD, MCI, and cerebral amyloid angiopathy.** *Neurology*, v. 66, n. 1, p. 23–29, 2006.

GUSTAW-ROTHENBERG, K. A. *et al.* **Dissociated Amyloid- β Antibody Levels as a Serum Biomarker for the Progression of Alzheimer's Disease- A Population-Based Study.pdf.** v. 45, n. 1, p. 1–13, 2011.

HAGHIGHI F, *et al.* **Genetic architecture of the human tryptophan hydroxylase 2 Gene: existence of neural isoforms and relevance for major depression.** *Mol Psychiatry*, v. 13, p. 813–820, 2008.

HALL J, Thomas KL, Everitt BJ. **Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning.** *Nat Neurosci.* V. 3, p. 533–535, 2000.

HALL, S. *et al.* **Accuracy of a panel of 5 cerebrospinal fluid biomarkers in the**

differential diagnosis of patients with dementia and/or Parkinsonian disorders. Archives of Neurology, v. 69, n. 11, p. 1445–1452, 2012.

HAMPEL, H. *et al.* **Measurement of Phosphorylated Tau Epitopes in the Differential Diagnosis of Alzheimer Disease.** Archives of General Psychiatry, v. 61, n. 1, p. 95, 2004.

HANDEL AE, Ebers GC, Ramagopalan SV. **Epigenetics: molecular mechanisms and implications for disease.** Trends Mol Med, v. 16, p. 7–16, 2010.

HANSSON, O. *et al.* **Combined rCBF and CSF biomarkers predict progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease.** Neurobiology of Aging, v. 30, n. 2, p. 165–173, 2009.

HAROLD, D. *et al.* **Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease, and shows evidence for additional susceptibility genes.** Nat Genetic, v. 41, n. 10, p. 1088–1093, 2010.

HARTMANN, A. P. B. J. *et al.* **Hyperphosphorylated tau protein in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and other dementias: Preliminary findings.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 62, n. 3 B, p. 751–755, 2004.

HASEGAWA, Y. *et al.* **Increased soluble tumor necrosis factor receptor levels in the serum of elderly people.** *Gerontology*, v. 46, n. 4, p. 185–188, 2000.

HASHIMOTO, K. *et al.* **Abnormality in glutamine-glutamate cycle in the cerebrospinal fluid of cognitively intact elderly individuals with major depressive disorder: A 3-year follow-up study.** *Translational Psychiatry*, v. 6, n. 3, p. e744-6, 2016.

HEISTER, D. *et al.* **Predicting MCI outcome with clinically available MRI and CSF biomarkers.** *Neurology*, v. 77, n. 17, p. 1619–1628, 2011.

HELLWEG R, *et al.* **The time course of nerve growth factor content in different neuropsychiatric diseases sea unifying hypothesis.** *J Neural Transm*, v. 105, p. 871-903, 1998.

HENDRIE, H. C. *et al.* **Statin use, incident dementia and Alzheimer disease in elderly African Americans.** *Ethnicity and Disease*, v. 25, n. 3, p. 345–354, 2015.

HERTZE, J. *et al.* **Evaluation of CSF biomarkers as predictors of Alzheimer's disease: A clinical follow-up study of 4.7 years.** *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 21, n. 4, p. 1119–1128, 2010.

HERZOG R, *et al.* **Is Healthcare Workers' Intention to Vaccinate Related to their Knowledge, Beliefs and Attitudes? A Systematic Review.** BMC Public Health, v. 13, p. 154, 2013.

HESERA K, Bleckwennb M, Wiese B. **Late-Life Depressive Symptoms and Lifetime History of Major Depression: Cognitive Deficits are Largely Due to Incipient Dementia rather than Depression.** Journal of Alzheimer's Disease, v. 54, p. 185–199, 2016.

HICKMAN SE, *et al.* **Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice.** J Neurosci. v. 28, p. 8354–8360, 2008.

HOCHSTRASSER, T. *et al.* **Matrix Metalloproteinase-2 and Epidermal Growth Factor are Decreased in Platelets of Alzheimer Patients.** Current Alzheimer Research, v. 9, n. 8, p. 982–989, 2012.

HOHMAN, T. J.; BELL, S. P.; JEFFERSON, A. L. **Interactions with Biomarkers of Alzheimer ' s Disease.** JAMA Neurol, v. 72, n. 5, p. 520–529, 2015.

HU, WT, *et al.* **Distinct cerebral perfusion patterns in FTL D and AD.** Neurology. v. 75, n. 10, p. 881–888, 2010.

HU, Y. *et al.* **Identification and validation of novel CSF biomarkers for early stages of Alzheimer's disease.** *Proteomics - Clinical Applications*, v. 1, n. 11, p. 1373–1384, 2007.

HUBERMAN, M. *et al.* **IL-2 and IL-6 secretion in dementia: correlation with type and severity of disease.** *Journal of the Neurological Sciences*, v. 130, n. 2, p. 161–164, 1995.

HULSTAERT, F. *et al.* **Improved discrimination of AD patients using β -amyloid(1-42) and tau levels in CSF.** *Neurology*, v. 52, n. 8, p. 1555–1555, 1999.

HYE, A. *et al.* **Proteome-based plasma biomarkers for Alzheimer's disease.** *Brain*, v. 129, n. 11, p. 3042–3050, 2006.

HYMAN BT, Trojanowski JQ. **Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease.** *J Neuropathol Exp Neurol*, v. 56, p. 1095-1097, 1997.

IBGE. **Número de idosos cresce 18% em 5 anos e ultrapassa 30 milhões em 2017.** Abr, 2018. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/20980-numero-de-idosos-cresce-18-em-5-anos-e-ultrapassa-30-milhoes-em-2017> . Acesso em 09/02/19.

IKEUCHI, T. *et al.* **Increased levels of soluble LR11 in cerebrospinal fluid of patients with alzheimer disease.** *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, v. 30, n. 1, p. 28–32, 2010.

IRIE, F. *et al.* **Apolipoprotein E ϵ 4 allele genotype and the effect of depressive symptoms on the risk of dementia in men: The Honolulu-Asia aging study.** *Archives of General Psychiatry*, v. 65, n. 8, p. 906–912, 2008.

IWATSUBO T, MANN DM, ODAKA A. **Amyloid beta protein (A beta) deposition: A beta 42(43) precedes A beta 40 in Down syndrome.** *Ann Neurol*; v.37, n. 294, p. 99, 1995.

J. M. *et al.* **Analysis of 27 vascular-related proteins reveals that NT-proBNP is a potential biomarker for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A pilot-study.** *Experimental Gerontology*, v. 50, n. 1, p. 114–121, 2014.

JACK JR, *et al.* **NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement*, v. 4, n. 4, p. 535–562, 2018.

JACK, C. R. *et al.* **Shapes of the trajectories of 5 major biomarkers of Alzheimer disease.** Archives of Neurology, v. 69, n. 7, p. 856–867, 2012.

JANELSINS MC, *et al.* **Chronic neuron-specific tumor necrosis factor-alpha expression enhances the local inflammatory environment ultimately leading to neuronal death in 3xTg-AD mice.** Am J Pathol. v.173, p.1768–1782, 2008

JANUAR, V. *et al.* **BDNF promoter methylation and genetic variation in late-life depression.** Translational Psychiatry, v. 5, n. 8, p. e619-7, 2015.

JENNIFER C, *et al.* **Inflammatory Cytokines in Depression: Neurobiological Mechanisms and Therapeutic Implications.** Neuroscience, v. 246, p. 199–229, 2013.

JONG, D. DE *et al.* **Cerebrospinal Fluid Amyloid ss42/Phosphorylated Tau Ratio Discriminates Between Alzheimer's Disease and Vascular Dementia.** The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, v. 61, n. 7, p. 755–758, 2006.

JOSVIAK, N. D. *et al.* **Plasma butyrylcholinesterase activity: a possible biomarker for differential diagnosis between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies?** International Journal of Neuroscience, v. 127, n. 12, p. 1082–1086, 2017.

JUNG HJ, *et al.* **The Effect of Depression on Serum VEGF Level in Alzheimer's.** Dis Markers. Article ID 742612, 2015.

KALLÓ, G. *et al.* **Changes in the chemical barrier composition of tears in Alzheimer's disease reveal potential tear diagnostic biomarkers.** PLoS ONE, v. 11, n. 6, p. 1–14, 2016.

KANG, H. J. *et al.* **Predictive value of homocysteine for depression after acute coronary syndrome.** Oncotarget, v. 7, n. 42, 2016.

KANG JE, *et al.* **Acute stress increases interstitial fluid amyloid-beta via corticotropin-releasing factor and neuronal activity.** Proc Natl Acad Sci U S A, v. 104, p. 10673-10678, 2007.

KAPAKI, E. *et al.* **Diagnostic value of CSF biomarker profile in frontotemporal lobar degeneration.** Alzheimer Disease and Associated Disorders, v. 22, n. 1, p. 47–53, 2008.

KAREGE F, *et al.* **Neurotrophin levels in post-mortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs.** *Brain Res. Mol. Brain Res.* V. 136, p. 29–37, 2005.

KAYA, G. *et al.* **Potential genetic biomarkers in the early diagnosis of Alzheimer disease: APOE and BIN1.** *Turkish Journal of Medical Sciences*, v. 45, n. 5, p. 1058–1072, 2015.

KENNEDY, S. *et al.* **Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments.** *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie.* v. 61, n. 9, p.540-560, 2016

KHIRARA T, SHIMOHAMA S: **Alzheimer's disease and acetylcholine receptors.** *Acta Neurobiol Exp.* v. 64, p. 99–105, 2004.

KIM, S. M. *et al.* **Regional cerebral perfusion in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: Effect of APOE Epsilon4 allele.** *Neuroradiology*, v. 55, n. 1, p. 25–34, 2013.

KIM S, *et al.* **Genome-wide association study of CSF biomarkers Abeta1-42, t-tau, and p-tau181p in the ADNI cohort.** *Neurology*, v. 76, n. 1, p. 69–79, 2011.

KITA, Y. *et al.* **Serum amyloid β protein in young and elderly depression: A pilot study.** *Psychogeriatrics*, v. 9, n. 4, p. 180–185, 2009.

KITAZUME, S. *et al.* **Soluble amyloid precursor protein 770 is released from inflamed endothelial cells and activated platelets: A novel biomarker for acute coronary syndrome.** *Journal of Biological Chemistry*, v. 287, n. 48, p. 40817–40825, 2012.

KITZLEROVÁ, E. *et al.* **Plasma homocysteine in Alzheimer's disease with or without co-morbid depressive symptoms.** *Neuroendocrinology Letters*, v. 35, n. 1, p. 42–49, 2014.

KOENIG AM, *et al.* **Neuropsychological functioning in the acute and remitted States of late-life depression.** *J Alzheimers Dis.* v.45, n.1, p.175-185, 2015.

KÖHLER CA. *et al.* **Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies.** *Acta Psychiatr Scand.* v.135, n.5, p. 373-387, 2017

KÖHLER, S. *et al.* **White matter hyperintensities, cortisol levels, brain atrophy and continuing cognitive deficits in late-life depression.** *British Journal of Psychiatry*, v. 196, n. 2, p. 143–149, 2010.

KOOLSCHIJN PC, *et al.* **Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies.** Hum Brain Mapp, v. 30, p. 3719–3735, 2009.

KOUTMANI Y, *et al.* **Corticotropinreleasing hormone exerts direct effects on neuronal progenitor cells: implications for neuroprotection.** Mol Psychiatry, v. 18, p. 300–307, 2013.

KOYAMA A, *et al.* **The role of peripheral inflammatory markers in dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci. v. 68, n. 4, p. 433-40, 2013.

KRAMBERGER, M. G. *et al.* **Cerebrospinal Fluid Alzheimer Markers in Depressed Elderly Subjects with and without Alzheimer's Disease.** Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra, v. 2, n. 1, p. 48–56, 2012.

KUIPERIJ, H. B. *et al.* **Tau forms in CSF as a reliable biomarker for progressive supranuclear palsy.** Neurology, v. 76, n. 16, p. 1443, 2011.

KUMDAKOVIC M, *et al.* **DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity.** Proc Natl Acad Sci USA, v. 112, p. 6807–6813, 2015.

LAMBERT, J. C. *et al.* **Association of plasma amyloid β with risk of dementia: The prospective Three-City Study.** *Neurology*, v. 73, n. 11, p. 847–853, 2009.

LANDAU, S. *et al.* **Amyloid negativity in clinically diagnosed ADNI Alzheimer's disease and MCI patients.** *Neurology*, v. 86, p. 1377–1385, 2016.

LEE, J.-M. *et al.* **The Brain Injury Biomarker, VLP-1, is Increased in the CSF of Alzheimer's Disease Patients.** *Clinical chemistry*, v. 54, n. 10, p. 1617–1623, 2008.

LEE BK, *et al.* **Associations of salivary cortisol with cognitive function in the Baltimore memory study.** *Arch Gen Psychiatry*, v. 64, p. 810-818, 2007.

LEON, M. J. DE *et al.* **Longitudinal CSF isoprostane and MRI atrophy in the progression to AD.** *Journal of Neurology*, v. 254, n. 12, p. 1666–1675, 2007.

LEVINSON DF. **The genetics of depression: a review.** *Biol Psychiatry*, v. 60, p. 84–92, 2006.

LEWCZUK, P. *et al.* **Multiplexed quantification of dementia biomarkers in the CSF of patients with early dementias and MCI: A multicenter study.** *Neurobiology of Aging*, v. 29, n. 6, p. 812–818, 2008.

LI G, *et al.* **Temporal Relationship Between Depression and Dementia Findings From a Large Community-Based 15-Year Follow-up Study.** *Arch Gen Psychiatry*. v. 68, n. 9, p. 970-7, 2011.

LI, H. *et al.* **Candidate single-nucleotide polymorphisms from a genomewide association study of Alzheimer disease.** *Archives of Neurology*. v. 65, n. 1, p. 45–53, 2008.

LICASTRO, F. *et al.* **Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and α -1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease: Peripheral inflammation or signals from the brain?** *Journal of Neuroimmunology*, v. 103, n. 1, p. 97–102, 2000.

LICASTRO, F *et al.* **Serological Antichymotrypsin in Patients with Probable Senile Dementia of Alzheimer Type: A short-Term Longitudinal Study.** *Alzheimer Disease and Associed Disorders*, v. 10, n. 4, p. 192-196, 1996.

LIO D, *et al.* **Tumor necrosis factor-alpha -308A/G polymorphism is associated with age at onset of Alzheimer's disease.** *Mech Ageing Dev.* v. 127, n. 6, p. 567-71, 2006.

LIU Y, Ho RC, Mak A. **Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression.** *J Affect Disord.*v. 139, n. 3, p. 230-9, 2012

LLANO, DA, *et al.* **Cerebrospinal Fluid Cytokine Dynamics Differ Between Alzheimer Disease Patients and Elderly Controls** *Alzheimer Dis Assoc Disord.* v. 26, n. 4, p. 322–328, 2012.

LLORENS, F. *et al.* **Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease show different but partially overlapping profile compared to vascular dementia.** *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 9, p. 1–9, 2017.

LLOYD AJ, *et al.* **Hippocampal volume change in depression: late- and early-onset illness compared.** *Br J Psychiatry*, n. 184, p. 488-495, 2004.

LOURENCO MV, *et al.* **TNF-alpha mediates PKR-dependent memory impairment and brain IRS-1 inhibition induced by Alzheimer's betaamyloid oligomers in mice and monkeys.** *Cell Metab.* v.18, p.831–843, 2013.

LORENZETTI V, Allen NB, Fornito A, Yucel M. **Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies.** *J Affect Disord.* 117:1–17, 2009.

LUAN K, ROSALES JL, LEE KY. **Viewpoint: crosstalks between neurofibrillary tangles and amyloid plaque formation.** *Ageing Res Ver.* v. 12, p. 174–181, 2013.

LUO, X. *et al.* **Different cerebrospinal fluid levels of Alzheimer-type biomarker A β 42 between general paresis and asymptomatic neurosyphilis.** *European Journal of Neurology*, v. 22, n. 5, p. 853–858, 2015.

MA, L. *et al.* **The level of Alzheimer-associated neuronal thread protein in urine may be an important biomarker of mild cognitive impairment.** *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 22, n. 4, p. 649–652, 2015.

MA, Q. *et al.* **Sorla/LR11, A Sorting Protein Limiting Abeta Production, Is Reduced In Alzheimer's Disease CSF.** *Arch Neurol*, v. 66, n. 4, p. 448–457, 2009.

MARTÍNEZ, M. *et al.* **Increased cerebrospinal fluid Fas (Apo-1) levels in Alzheimer's disease: Relationship with IL-6 concentrations.** *Brain Research*, v. 869, n. 1–2, p. 216–219, 2000.

MATTSSON N. *et al.* **Plasma tau in Alzheimer disease.** *Neurology*, v. 87, n. 17, p. 1827–1835, 2016.

MATTSSON N, *et al.* **Association of Plasma Neurofilament Light With Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease.** *JAMA Neurol.* v. 74, n. 5, p. 557-566, 2017.

MATTSSON, N. *et al.* **Age and diagnostic performance of Alzheimer disease CSF biomarkers.** *Neurology*, v. 78, n. 7, p. 468–476, 2012.

MATTSSON, N. *et al.* **The Alzheimer's Association external quality control program for cerebrospinal fluid biomarkers.** *Alzheimers Dement.* v.7, n.4, p.386–395, 2011.

MCKHANN GM, *et al.* **The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup.** *Alzheimer's & Dementia*, v. 7, n. 3, p. 263-9, 2011.

METTI, A. L. *et al.* **Plasma beta amyloid level and depression in older adults.** *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 68, n. 1, p.

74–79, 2013.

MARMIGERE F, *et al.* **Rapid induction of BDNF expression in the hippocampus during immobilization stress challenge in adult rats.** *Hippocampus*, v. 13, p. 646–655, 2013.

MERCORIO R, *et al.* **PICALM Gene Methylation in Blood of Alzheimer's Disease Patients Is Associated with Cognitive Decline.** *Journal of Alzheimer's Disease*, n. 20, 2016.

MIGUEL E, GENTIL V, GATTAZ WF. **Clínica Psiquiátrica – A Visão do Departamento de e do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP**, Editora Manole, 2011..

MOCALI, A. *et al.* **Increased plasma levels of soluble CD40, together with the decrease of TGF β 1, as possible differential markers of Alzheimer disease.** *Experimental Gerontology*, v. 39, n. 10, p. 1555–1561, 2004.

MOHER, D., *et al.* **Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P).** *Syst Ver.* v. 4, n. 1, 2015)

MOLLENHAUER, B. *et al.* **Direct quantification of CSF α -synuclein by ELISA and**

first cross-sectional study in patients with neurodegeneration. *Experimental Neurology*, v. 213, n. 2, p. 315–325, 2008.

MOON, Y. S. *et al.* **The correlation of plasma A β 42 levels, depressive symptoms, and cognitive function in the Korean elderly.** *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 35, n. 7, p. 1603–1606, 2011.

MOREIRA PI, *et al.* **Mitochondrial dysfunction is a trigger of Alzheimer's disease pathophysiology.** *Biochim Biophys Acta*. v.1802, p. 2–10, 2010.

MOYLAN S, *et al.* **The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications.** *Molecular Psychiatry*, v. 18, p. 595-606, 2013.

MULDER, C. *et al.* **Amyloid- β (1-42), total tau, and phosphorylated tau as cerebrospinal fluid biomarkers for the diagnosis of Alzheimer disease.** *Clinical Chemistry*, v. 56, n. 2, p. 248–253, 2010.

MULDER, TN. *et al.* **A nationwide population-based study of depression in Brazil.** *J Affect Disord*, v. 1, n. 192, p. 226-233, 2016.

MURER MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. **Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease.** Prog. Neurobiol. V. 63, p. 71–124, 2001.

MURGATROYD C, Spengler D. **Epigenetics of early child development.** Front Psychiatry. v. 2, p. 16, 2011b.

NABERS, A. *et al.* **Amyloid- β -Secondary Structure Distribution in Cerebrospinal Fluid and Blood Measured by an Immuno-Infrared-Sensor: A Biomarker Candidate for Alzheimer's Disease.** Analytical Chemistry, v. 88, n. 5, p. 2755–2762, 2016.

NAGARAJ, S. *et al.* **Profile of 6 microRNA in blood plasma distinguish early stage Alzheimer's disease patients from non-demented subjects.** Oncotarget, v. 8, n. 10, p. 16122–16143, 2017.

NAISMITH SL, *et al.* **The neurobiology of depression in later-life: clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features.** Prog Neurobiol, v. 98, n. 1, p. 99-143, 2012.

NAMEKAWA, Y. *et al.* **Heterogeneity of elderly depression: Increased risk of Alzheimer's disease and A β protein metabolism.** Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, v. 43, p. 203–208, 2013.

NAZERI, A. *et al.* **Imaging proteomics for diagnosis, monitoring and prediction of Alzheimer's disease.** *NeuroImage*, v. 102, n. P2, p. 657–665, 2014.

NEBES RD, Butters MA, Mulssant BH. **Decreased working memory and processing speed mediate cognitive impairment in geriatric depression.** *Psychol Med.* v. 30, p. 679-691, 2000.

NORGREN, N., Rosengren, L., Stigbrand, T. **Elevated neurofilament levels in neurological diseases.** *Brain Research* v. 987, p. 25–31, 2003.

O'BRYANT, S. E. *et al.* **The differential impact of depressive symptom clusters on cognition in a rural multi-ethnic cohort: a Project FRONTIER study.** *Int J Geriatr Psychiatry.* v. 67, n. 9, p. 1077–1081, 2011.

ÖHRFELT, A. *et al.* **The pre-synaptic vesicle protein synaptotagmin is a novel biomarker for Alzheimer's disease.** *Alzheimer's Research and Therapy*, v. 8, n. 1, p. 1–10, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Mar 2018. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=822. Acessado em 09/02/19.

OSORIO RS, Gumb T, Pomara N. **Soluble Amyloid- β Levels and Late-Life Depression.** *Curr Pharm Des*, v. 20, n. 15, p. 2547–2554, 2014.

OWNBY RL, *et al.* **Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis.** *Arch Gen Psychiatry* v. 63, p. 530-538, 2006.

PADOVANI, A. *et al.* **Abnormalities in the pattern of platelet amyloid precursor protein forms in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease.** *Archives of Neurology*, v. 59, n. 1, p. 71–75, 2002.

PALAZZOLO, J *et al.* **CBT for depression and anxiety in the elderly.** *Annals of Depression and Anxiety*, v. 2, n. 6, p. 1063. 2015.

PARK JH, *et al.* **Depression in vascular dementia is quantitatively and qualitatively different from depression in Alzheimer's disease.** *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*, v. 23, p. 67–73, 2007.

PARNETTI, L. *et al.* **Cerebrospinal fluid Tau/ α -synuclein ratio in Parkinson's disease and degenerative dementias.** *Movement Disorders*, v. 26, n. 8, p. 1428–1435, 2011.

PATERSON, R. W. *et al.* **Cerebrospinal fluid markers including trefoil factor 3 are associated with neurodegeneration in amyloid-positive individuals.** *Translational Psychiatry*, v. 4, n. 7, p. e419-8, 2014.

PENNINX, B. W. J. H. *et al.* **Inflammatory markers and depressed mood in older persons: Results from the health, aging and body composition study.** *Biological Psychiatry*, v. 54, n. 5, p. 566–572, 2003.

PERRIN, R. J. *et al.* **Identification and Validation of Novel Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Staging Early Alzheimer’s Disease.** *PLoS ONE*, v. 6, n. 1, 2011.

PERMINDER S, *et al.* **DSM-5 and mental disorders in older individuals: an overview.** *Harv Rev Psychiatry*, v. 23, n. 5, p. 320–328, 2015.

PETERSEN, R. C. *et al.* **Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): Clinical characterization.** *Neurology*, v. 74, n. 3, p. 201–209, 2010.

PODUSLO, S. E. *et al.* **Genome screen of late-onset Alzheimer’s extended pedigrees identifies TRPC4AP by haplotype analysis.** *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, v. 150, n. 1, p. 50–55, 2009.

POMARA, N. *et al.* **Elevation in plasma abeta42 in geriatric depression: A pilot study.** *Neurochemical Research*, v. 31, n. 3, p. 341–349, 2006.

POMARA, N. *et al.* **Lower CSF amyloid beta peptides and higher F2-isoprostanines in cognitively intact elderly individuals with major depressive disorder.** *American Journal of Psychiatry*, v. 169, n. 5, p. 523–530, 2012.

RAMIREZ-LORCA, R. *et al.* **GAB2 gene does not modify the risk of Alzheimer's disease in Spanish APOE 4 carriers.** *Journal of Nutrition, Health and Aging*, v. 13, n. 3, p. 214–219, 2009.

RAPP MA, *et al.* **Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression.** *Arch Gen Psychiatry*. v. 63, p. 161-167, 2006.

RASMUSSEN, K. L. *et al.* **Plasma levels of apolipoprotein E and risk of dementia in the general population.** *Annals of Neurology*, v. 77, n. 2, p. 301–311, 2015.

REIJN, T. S. M. *et al.* **Diagnostic accuracy of ELISA and xMAP technology for**

analysis of amyloid β 42 and tau proteins. *Clinical Chemistry*, v. 53, n. 5, p. 859–865, 2007.

REIMAN, E. M. *et al.* **Cholesterol-related genetic risk scores are associated with hypometabolism in Alzheimer's-affected brain regions.** *Neuroimage*, v. 1, n. 5, p. 713–720, 2008.

REIS, T. *et al.* **Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Alzheimer's Disease and Geriatric Depression: Preliminary Findings from Brazil.** *CNS Neuroscience and Therapeutics*, v. 18, n. 7, p. 524–529, 2012.

ROE CM, *et al.* **Improving CSF biomarker accuracy in predicting prevalent and incident Alzheimer disease.** *Neurology*, v. 76, n. 6, p. 501–510, 2011.

ROSENGREN, L.E., *et al.* **Patients with amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases have increased levels of neurofilament protein in CSF.** *Journal of neurochemistry* v. 67, p. 2013–2018, 1996.

ROTA, E. *et al.* **Increased intrathecal TGF- β 1, but not IL-12, IFN- γ and IL-10 levels in Alzheimer's disease patients.** *Neurological Sciences*, v. 27, n. 1, p. 33–39, 2006.

SACHDEV OS, et al. **DSM-5 and Mental Disorders in Older Individuals: An Overview.** Harv Rev Psychiatry. v. 23, n. 5, p. 320-328, 2015

SACHS-ERICSSON N, *et al.* **A longitudinal study of differences in late- and early-onset geriatric depression: depressive symptoms and psychosocial, cognitive, and neurological functioning.** Aging Ment Health. v. 17, n. 1, p.1-11, 2013.

SADOCK BJ, SADOCK VA, RUIZ P, editors. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: behavioral sciences / clinical psychiatry. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Klumer Bussiness Press; 2015.

SAGAR V, *et al.* **Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 2. Psychological Treatments, and the CANMAT Depression Work Group.** The Canadian Journal of Psychiatry, v. 61, n. 9, p. 524-539, 2016.

SANFILIPPO, C. *et al.* **Increased neurogranin concentrations in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment due to AD.** Journal of Neural Transmission, v. 123, n. 12, p. 1443–1447, 2016.

SARAYKAR, S. *et al.* **Plasma IL-17A levels in patients with late-life depression.** *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 40, n. 2, p. 212–215, 2018.

SCHERLING, C. S. *et al.* **Cerebrospinal fluid neurofilament concentration reflects disease severity in frontotemporal degeneration.** *Ann Neurol*, v. 75, n. 1, p. 116–126, 2014.

SCHEUNER, D. *et al.* **Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease.** *Nat Med*, v. 2, n.8, p. 864-70. 1996.

SCHIPPER, H. M. *et al.* **Evaluation of heme oxygenase-1 as a systemic biological marker of sporadic AD.** *Neurology*, v. 54, n. 6, p. 1297–1304, 2000.

SCHMAND, B.; EIKELENBOOM, P.; GOOL, W. A. VAN. **Value of neuropsychological tests, neuroimaging, and biomarkers for diagnosing Alzheimer's disease in younger and older age cohorts.** *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 59, n. 9, p. 1705–1710, 2011.

SCHÖNKNECHT, P. *et al.* **Increased tau protein differentiates mild cognitive impairment from geriatric depression and predicts conversion to dementia.** *Neuroscience Letters*, v. 416, n. 1, p. 39–42, 2007.

SCHOONENBOOM N.S.M. *et al.* **Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort.** *Neurology*, v. 78, p. 47–54, 2012.

SCHOONENBOOM, N. S. M. *et al.* **CSF and MRI markers independently contribute to the diagnosis of Alzheimer's disease.** *Neurobiology of Aging*, v. 29, n. 5, p. 669–675, 2008.

SCHOONENBOOM, N. S. M. *et al.* **CSF and MRI markers independently contribute to the diagnosis of Alzheimer's disease.** *Neurobiology of Aging*, v. 29, n. 5, p. 669–675, 2008.

SCHRIJVERS, E. M. C. **Plasma Clusterin and the Risk of Alzheimer Disease.** *JAMA*, v. 305, n. 13, p. 1322, 2011.

SCHUITEMAKER, A. *et al.* **Inflammatory markers in AD and MCI patients with different biomarker profiles.** *Neurobiology of Aging*, v. 30, n. 11, p. 1885–1889, 2009.

SEGUIN, J. *et al.* **CSF biomarkers in posterior cortical atrophy.** *Neurology*, v. 76,

n. 21, p. 1782–1788, 2011.

SEPPÄLÄ, T. T. *et al.* **Comparison between clinical diagnosis and csf biomarkers of alzheimer disease in elderly patients with late onset psychosis: Helsinki Old Age Psychosis Study (HOPS).** *American Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 22, n. 9, p. 908–916, 2014.

SESHADRI, S. *et al.* **Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease.** *New England Journal of Medicine*, v. 346, n. 7, p. 476–483, 2002.

SHANKAR GM, WALSH DM. **Alzheimer's disease: synaptic dysfunction and A β .** *Mol Neurodegener* v. 4, p. 48–61, 2008.

SHELINE YI, *et al.* **Cognitive function in late life depression: relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed.** *Biol Psychiatry*. v. 60, p. 58-65, 2006

SHOJI, M. *et al.* **Cerebrospinal fluid tau in dementia disorders: A large scale multicenter study by a Japanese study group.** *Neurobiology of Aging*, v. 23, n. 3, p. 363–370, 2002.

SIMONSEN, A. H. *et al.* **Novel panel of cerebrospinal fluid biomarkers for the prediction of progression to Alzheimer dementia in patients with mild cognitive impairment.** Archives of Neurology, v. 64, n. 3, p. 366–370, 2007.

SINGH, V. K.; GUTHIKONDA, P. **Circulating cytokines in Alzheimer's disease.** Journal of Psychiatric Research, v. 31, n. 6, p. 657–660, 1997.

SMITH, A. V *et al.* **NIH Public Access.** v. 303, n. 18, p. 1832–1840, 2011.

SNOWDON, D. *et al.* **Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer disease: findings from the Nun Study...including commentary by Weir DG and Molloy AM.** American Journal of Clinical Nutrition, v. 71, n. 4, p. 993–8, 2000.

SOARES, H. D. *et al.* **Plasma biomarkers associated with the apolipoprotein E genotype and alzheimer disease.** Archives of Neurology, v. 69, n. 10, p. 1310–1317, 2012.

SOLERTE, S. B. *et al.* **Increased natural killer cell cytotoxicity in Alzheimer's disease may involve protein kinase C dysregulation.** Neurobiology of Aging, v. 19, n. 3, p. 191–199, 1998.

SOLERTE, S. B. **Effect of Cortisol on Natural Killer Cytotoxic Activity in Senile.** *Neurobiology of Aging*, p. 149–156, 1998.

SOLERTE, S. B. *et al.* **Dehydroepiandrosterone sulfate decreases the interleukin-2-mediated overactivity of the natural killer cell compartment in senile dementia of the Alzheimer type.** *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, v. 10, n. 1, p. 21–27, 1999.

STERN Y. **Cognitive reserve and Alzheimer disease.** *Alzheimer Dis Assoc Disord*. V. 20, p. 112-117, 2006.

STRATEN G, *et al.* **Potential synergistic protection of retinal ganglion cells from axotomy-induced apoptosis by adenoviral administration of glial cell line-derived neurotrophic factor and X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis.** *Neurobiology of Disease*, v. 11, p. 123-33, 2002.

STROZYK D, *et al.* **CSF A{beta} 42 levels correlate with amyloid neuropathology in a population-based autopsy study.** *Neurol*, v. 60, p. 652–6, 2003.

SUN, X. *et al.* **Depression, Antidepressants, and Plasma Amyloid β (Beta) Peptides in Those Elderly Who Do Not Have Cardiovascular Disease.** *Biological Psychiatry*, v. 62,

n. 12, p. 1413–1417, 2007.

SUN, X. *et al.* **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.

SUNDERLAND, T. *et al.* **Tau Levels in Cerebrospinal Fluid of Patients With Alzheimer Disease.** *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes*, v. 289, n. 16, p. 2094–2103, 2003.

SUN X, *et al.* **Amyloid-associated depression: a prodromal depression of Alzheimer disease?** *Arch. Gen. Psychiatry*. v. 65, p. 542–550, 2008

SWARDFAGER W, *et al.* **A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease.** *Biol Psychiatry*., v. 68, n. 10, p. 930-41, 2010

TARAWNEH, R. *et al.* **CSF VILIP-1 predicts rates of cognitive decline in early Alzheimer disease.** *Neurology*, v. 78, n. 10, p. 709–719, 2012.

TARAWNEH, R. *et al.* **Cerebrospinal Fluid Markers of Neurodegeneration and Rates of Brain Atrophy in Early Alzheimer Disease.** *Jama neurol.* v. 72, n. 6, p. 656–665, 2015.

TARAWNEH, R. *et al.* **Diagnostic and Prognostic Utility of the Synaptic Marker Neurogranin in Alzheimer Disease.** *JAMA Neurol.* v. 73, n. 5, p. 561–571, 2016.

TARKOWSKI, E. *et al.* **Intrathecal inflammation precedes development of Alzheimer's disease.** *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, v. 74, n. 9, p. 1200–1205, 2003.

TATA DA, Marciano VA, Anderson BJ. **Synapse loss from chronically elevated glucocorticoids: relationship to neuropil volume and cell number in hippocampal area CA3.** *J Comp Neurol*, v. 498, p. 363-374, 2006.

TATSCH, M., *et al.* **Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease and cognitively impaired, nondemented elderly from a community-based sample in Brazil: prevalence and relationship with dementia severity.** *American Journal of Geriatric Psychiatry*, vol. 14, p. 438-445, 2006.

TAYLOR WD, *et al.* **Clinical practice. Depression in the elderly.** *N ENGL J Med.* V. 371, n. 13, p. 1228-36, 2013.

TERSENOV, A. S. **On the global solvability of the Cauchy problem for a quasilinear ultraparabolic equation.** *Asymptotic Analysis*, v. 82, n. 3–4, p. 295–314, 2013.

THAWEEPOKSOMBOON, J. *et al.* **Assessment of cerebrospinal fluid (CSF) beta-amyloid (1-42), phosphorylated tau (ptau-181) and total Tau protein in patients with Alzheimer's disease (AD) and other dementia at Siriraj Hospital, Thailand.** *Journal of the Medical Association of Thailand*, v. 94 Suppl 1, p. 77–83, 2011.

THOMAS, A. J. *et al.* **Increase in interleukin-1 β in late-life depression.** *American Journal of Psychiatry*, v. 162, n. 1, p. 175–177, 2005.

VAN HARTEN AC, Kester MI, Visser PJ, *et al.* **Tau and p-tau as CSF biomarkers in dementia: A meta-analysis.** *Clin Chem Lab Med*, v. 49, p. 353-366, 2011

VAN MAURIK IS, *et al.* **Interpreting Biomarker Results in Individual Patients With Mild Cognitive Impairment in the Alzheimer's Biomarkers in Daily Practice (ABIDE) ProjectIngrid.** *JAMA Neurol*, v. 74, n. 12, p. 1481–1491, 2017

VARGAS-ALARCÓN, G. *et al.* **Association of interleukin-10 polymorphisms with risk factors of Alzheimer's disease and other dementias (SADEM study).** *Immunology Letters*, v. 177, p. 47–52, 2016.

VELAYUDHAN L, *et al.* **Review of brief cognitive tests for patients with suspected dementia.** *Int Psychogeriatr.*, v.26, n.8, p.1247-62, 2014.

VEMURI, P. *et al.* **MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects.** *Neurology*, v. 73, n. 4, p. 287–293, 2009.

VEMURI, P. *et al.* **MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects.** *Neurology*, v. 73, n. 4, p. 287–293, 2009.

VIDONI ED, *et al.* **Alzheimer disease biomarkers are associated with body mass index.** *Neurology*, v. 77, n. 21, p. 1913–1920, 2011.

VILLEMAGNE, V. L. *et al.* **Longitudinal Assessment of A β and Cognition in Aging and AD.** *Annals of neurology*, v. 69, n. 1, p. 181–192, 2011.

VISHINU VY, *et al.* **Role of Plasma Clusterin in Alzheimer's Disease—A Pilot Study in a Tertiary Hospital in Northern India.** *PLoS ONE* v.11, p.11, 2016.

WANG S, BLAZER DG. **Depression and cognition in the elderly.** *Annu Rev Clin Psychol.* v. 11, n. 11, p. 331-360, 2015.

WARREN D. Taylor, MD, MHSc¹, Howard J. Aizenstein, MD, PhD², and George S. Alexopoulos, MD³. **The Vascular Depression Hypothesis: Mechanisms Linking Vascular Disease with Depression.** *Mol Psychiatry*, v.18, n.9, p.963–974, 2013.

WATABE-RUDOLPH, M. *et al.* **Chitinase enzyme activity in CSF is a powerful biomarker of Alzheimer disease.** *Neurology*, v. 78, n. 8, p. 569–577, 2012.

WEI, L. H. *et al.* **Study of deformation controlling measures for large-span shallow tunnel.** *Yantu Lixue/Rock and Soil Mechanics*, v. 31, n. 2, p. 1526–1535, 2010.

WEILER, M. *et al.* **Intranetwork and internetwork connectivity in patients with Alzheimer disease and the association with cerebrospinal fluid biomarker levels.** *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, v. 42, n. 6, p. 366–377, 2017.

WELGE, V. *et al.* **Combined CSF tau, p-tau181 and amyloid- β 38/40/42 for diagnosing Alzheimer's disease.** *Journal of Neural Transmission*, v. 116, n. 2, p. 203–212, 2009.

WELLINGTON, H. *et al.* **Increased CSF neurogranin concentration is specific to Alzheimer disease.** *Neurology*, v. 86, n. 9, p. 829–835, 2016.

WELLS, G., *et al.* **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses**, 2014.

WESTWOOD AJ, *et al.* **Insulin-like growth factor-1 and risk of Alzheimer dementia and brain atrophy.** *Neurology*. v. 82, n. 18, p. 1613-1619, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Ageing and health. Feb, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. Acesso em 09/02/19.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Depression and Other Common Mental Disorder. 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>

WILDSMITH KR, *et al.* **Evidence for impaired amyloid β clearance in Alzheimer's disease.** *Alzheimers Res Ther.* v. 5, n. 4, p. 33, 2013.

WILSON RS, et al. **Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons.** *Neurology*, v.59, p.364–370, 2002

WILSON RS, Schneider JA, Bienias JL, Arnold SE, Evans DA and Bennett DA. **Depressive symptoms, clinical AD, and cortical plaques and tangles in older persons.** *Neurology*, v.61, p.1102-1107, 2003.

WOLTERS, F. J. *et al.* **Serum apolipoprotein E is associated with long-term risk of Alzheimer's disease: The Rotterdam Study.** *Neuroscience Letters*, v. 617, p. 139–142, 2016.

YAMAMORI, H. *et al.* **Assessment of a multi-assay biological diagnostic test for mood disorders in a Japanese population.** *Neuroscience Letters*, v. 612, p. 167–171, 2016.

YAMAMOTO M, *et al.* **Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha regulate amyloid-beta plaque deposition and beta-secretase expression in Swedish mutant APP transgenic mice.** *Am J Pathol.* v. 170, p. 680–692, 2007

YANG, L. *et al.* **The serum interleukin-18 is a potential marker for development of post-stroke depression.** *Neurological Research*, v. 32, n. 4, p. 340–346, 2010.

YANG, TT. *et al.* **The Serum Exosome Derived MicroRNA-135a, -193b, and -384 Were Potential Alzheimer Disease Biomarkers.** *Biomed Environ Sci*, v. 31, n. 2, p. 87–96, 2018.

ZHAO, QF. *et al.* The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, v. 190, p. 264-271, 2016

ZHAO M, *et al.* **BDNF Val66Met polymorphism, life stress and depression: A meta-analysis of gene-environment interaction.** *J Affect Disord*, v. 227 :p. 226-235, 2018.

ZHAO, M. *et al.* **NIH Public Access.** v. 75, n. 1, p. 154–161, 2008.

ZHENG, *et al.* **Increased Dipeptidyl Peptidase-4 Activity Is Associated With High Prevalence of Depression in Middle-Aged and Older Adults: A Cross-Sectional Study.** *J Clin Psychiatry*, v.77, n.10, p.1248-1255, 2016.

ZHU JB, *et al.* **State of Play in Alzheimer's Disease Genetics.** *J Alzheimers Dis.* ; v. 58, n. 3, p. 631-659, 2017.

8. ANEXO

Newcastle-Ottawa Scale adapted for cross-sectional studies

Selection:

1. Representativeness of the sample:
 - a. Truly representative of the average in the target population. * (all subjects or random sampling)
 - b. Somewhat representative of the average in the target group. * (non-random sampling)
 - c. Selected group of users/convenience sample.
 - d. No description of the derivation of the included subjects.

2. Sample size:
 - a. Justified and satisfactory (including sample size calculation). *
 - b. Not justified.
 - c. No information provided

3. Non-respondents:
 - a. Proportion of target sample recruited attains pre-specified target or basic summary of non-respondent characteristics in sampling frame recorded. *
 - b. Unsatisfactory recruitment rate, no summary data on non-respondents.
 - c. No information provided

4. Ascertainment of the exposure (risk factor):
 - a. Vaccine records/vaccine registry/clinic registers/hospital records only. **
 - b. Parental or personal recall and vaccine/hospital records. *
 - c. Parental/personal recall only.

Comparability: (Maximum 2 stars)

1. Comparability of subjects in different outcome groups on the basis of design or analysis.
Confounding factors controlled.
 - a. Data/ results adjusted for relevant predictors/risk factors/confounders e.g. age, sex, time since vaccination, etc. **
 - b. Data/results not adjusted for all relevant confounders/risk factors/information not provided.

Outcome:

1. Assessment of outcome:
 - a. Independent blind assessment using objective validated laboratory methods. **
 - b. Unblinded assessment using objective validated laboratory methods. **
 - c. Used non-standard or non-validated laboratory methods with gold standard. *
 - d. No description/non-standard laboratory methods used.

2. Statistical test:
 - a. Statistical test used to analyse the data clearly described, appropriate and measures of association presented including confidence intervals and probability level (p value). *
 - b. Statistical test not appropriate, not described or incomplete.

This scale has been adapted from the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for cohort studies to provide quality assessment of cross sectional studies¹.

¹ Herzog R, et al. Is Healthcare Workers' Intention to Vaccinate Related to their Knowledge, Beliefs and Attitudes? A Systematic Review. *BMC Public Health* 2013 **13**:154