

revisão

---

# Transtornos depressivos na doença de Alzheimer: diagnóstico e tratamento

## Depressive disorders in Alzheimer's disease: diagnosis and treatment

Orestes V Forlenza

Departamento de Psiquiatria da FMUSP e Laboratório de Neurociências (LIM-27). Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP

---

**Resumo** Transtornos do humor afetam uma porcentagem considerável de indivíduos com doença de Alzheimer, em algum ponto da evolução da síndrome demencial. Pode ser uma condição difícil de se detectar, dependendo da gravidade do acometimento cognitivo. Na presença de manifestações depressivas leves ou atípicas, a observação da evolução, associada ou não ao emprego de técnicas não-farmacológicas, é a abordagem inicial mais recomendável; na vigência de depressão moderada a grave, o emprego de psicofármacos pode fazer-se necessário. Embora haja evidências dos benefícios advindos do tratamento da depressão em pacientes com demência, avaliações formais da sua eficácia nesses pacientes são limitadas. A escolha do antidepressivo depende muito mais do seu perfil de tolerabilidade, das condições clínicas associadas e das características individuais do paciente. Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina são usualmente as drogas de primeira opção, pelo perfil mais adequado de segurança, tolerabilidade e facilidade posológica. Em situações especiais, devem ser considerados os potenciais terapêuticos das novas drogas ou mesmo dos medicamentos tradicionais. O artigo revê a literatura dos últimos dez anos, enfocando particularidades do diagnóstico da depressão em pacientes com doença de Alzheimer, bem como diretrizes para uma prescrição segura.

**Descritores** Demência. Doença de Alzheimer. Depressão. Diagnóstico. Tratamento.

**Abstract** Depressive symptoms frequently arise in the course of dementia, imposing additional limitations to both cognitive performance and quality of life. Diagnosing depression in these cases can be difficult, especially in patients with moderate and severe Alzheimer's disease. In general, non-pharmacological approaches are the first-line treatment for mild depressive symptoms, but medication is clearly indicated for moderate and severe cases. However, age- and disease-related changes make the pharmacological management of such patients particularly complex and hazardous. In spite of their documented therapeutic value, antidepressant medications are widely underused in this population. Electroconvulsive therapy is also valuable in the management of refractory or severe depression. This is a review of the literature regarding the association of depression and Alzheimer's disease, and a summary of the guidelines for safe prescription of antidepressant treatment.

**Keywords** Dementia. Alzheimer's disease. Depression. Diagnosis. Treatment.

### Introdução

O presente artigo de revisão aborda a associação entre depressão e demência na doença de Alzheimer (DA). À luz de evidências obtidas na literatura, o autor procurou oferecer ao leitor, de forma compreensiva, algumas diretrizes clínicas para o diagnóstico e o tratamento biológico dos transtornos depressivos em pacientes com demência. Não é objetivo deste trabalho a discussão das técnicas psicológicas para o tratamento de

pacientes com demência. O raciocínio apresentado buscou, sempre que possível, o devido embasamento em assertivas e evidências publicadas em periódicos científicos especializados no assunto; em outros casos, quando da inexistência de estudos específicos em pacientes com demência, foram feitas extrapolações lógicas a partir da literatura e da clínica psicogeriátrica.

A partir de pesquisa eletrônica ("Med-line" através da

“National Library of Medicine” – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), foram levantados artigos científicos publicados nos últimos dez anos. Numa primeira etapa, foram utilizadas como palavras-chave os termos “demência” ou “doença de Alzheimer”, “depressão”, “diagnóstico” e “tratamento”. Na sessão sobre tratamento farmacológico, os nomes genéricos dos principais antidepressivos disponíveis comercialmente foram adicionalmente cruzados com a palavra “demência” ou “Alzheimer”. Algumas publicações-chave foram adicionalmente fonte de novas referências, eventualmente não identificadas pela revisão eletrônica. O estabelecimento de critérios fixos para a seleção das publicações identificadas por esse método estava além do escopo inicial deste artigo de revisão. Dada a paucidade de informações sistematizadas sobre alguns tópicos referentes a esse tema – como, por exemplo, o pequeno número de ensaios farmacêuticos controlados por placebo no tratamento da depressão em doentes de Alzheimer<sup>1</sup> – foram valorizados praticamente todos os respectivos trabalhos encontrados que guardavam relação de interesse com o tema proposto, sendo feitas as devidas críticas quando necessário.

## Depressão e demência

Perturbações do humor afetam uma porcentagem considerável de indivíduos com DA, em algum ponto da evolução da síndrome demencial. Sintomas depressivos são observados em até 40-50% dos pacientes, enquanto transtornos depressivos acometem algo em torno de 10-20% dos casos.<sup>2</sup> Alguns autores acreditam que a frequência de depressão diminui nos casos de demência avançada, mas ainda há controvérsias sobre essa questão.<sup>3-5</sup> Estudo longitudinal de cinco anos de duração sugeriu que tais condições têm evolução crônica, demonstrando taxas de recorrência de sintomas depressivos de 85% ao longo de um ano.<sup>6</sup> Pacientes com DA e depressão apresentam comprometimento funcional maior do que os controles pareados sem depressão.<sup>7</sup>

Sintomas depressivos e demenciais sobrepõem-se com frequência em pacientes geriátricos. Idosos deprimidos frequentemente queixam-se de falhas da memória.<sup>8</sup> A ocorrência de depressão na terceira idade<sup>9</sup> ou mesmo antes<sup>10,11</sup> tem sido considerada um possível fator de risco para demência, embora Henderson et al,<sup>12</sup> através de estudo prospectivo recente, em uma amostra de 1.045 indivíduos vivendo na comunidade, não observaram associação entre a ocorrência de sintomas depressivos e o risco aumentado de declínio cognitivo após três anos de evolução.

O termo “pseudodemência”, muitas vezes criticado, corresponde a uma condição em que a síndrome demencial é desencadeada por um transtorno psiquiátrico funcional, geralmente depressivo. Nesses casos, o início do quadro é menos insidioso do que nas demências primárias, e o paciente apresenta, além da disfunção cognitiva, outros sintomas pertinentes à síndrome depressiva. Embora as manifestações demenciais possam regredir com o tratamento antidepressivo, os quadros de pseudodemência depressiva têm sido considerados por alguns autores como manifestações prodrômicas da síndrome

demencial, uma vez que até 50% dos mesmos evoluem com demência em cinco anos.<sup>13,14</sup>

Portanto, idosos deprimidos que apresentam déficits cognitivos proeminentes como parte da síndrome depressiva têm risco aumentado de evoluir para demência, mesmo aqueles que obtêm remissão dos sintomas demenciais após o tratamento bem sucedido da depressão. Alexopoulos et al estudaram, por análise de sobrevivência, 57 pacientes deprimidos hospitalizados, classificados segundo a presença e a reversibilidade dos déficits cognitivos. Observaram um aumento de cinco vezes no risco de acometimento demencial nos pacientes que apresentavam depressão em associação com alterações cognitivas, sendo essas reversíveis ou não. Por essa razão, pacientes geriátricos deprimidos – com ou sem déficits neuropsicológicos evidentes – devem ser avaliados e seguidos com instrumentos de rastreio de demência.<sup>13</sup>

## Diagnóstico

### Instrumentos de avaliação

Alguns questionários e instrumentos de avaliação, úteis para pacientes geriátricos com ou sem demência, estão listados no Tabela 1.<sup>15-23</sup> Além das aplicações em pesquisa, tais instrumentos de avaliação podem também ser úteis na prática clínica. O valor preditivo de tais instrumentos aumenta em situações onde a prevalência de depressão é elevada, como em enfermarias de hospitais gerais e clínicas geriátricas, contextos onde pacientes deprimidos muitas vezes ficam sem tratamento por falta de diagnóstico. Evidentemente, a valorização dos achados deve ser sempre sustentada pelo julgamento clínico, além das informações obtidas por fontes colaterais.

A “Geriatric Depression Scale” (GDS)<sup>15</sup> é um dos instrumentos de auto-avaliação mais utilizados no rastreio de depressão em pacientes idosos. Na sua versão de 30 itens, a pontuação em 11 ou mais é indicativa de depressão provável, com sensibilidade e especificidade satisfatórias em pacientes deprimidos idosos em hospital geral.<sup>24,25</sup> Para a versão resumida de 15 itens, o ponto de corte para a identificação de um possível caso é de 5 ou mais. Mais recentemente foi sugerido que a sensibilidade da GDS pode ser praticamente a mesma perguntando-se apenas 4 das 30 questões.<sup>26</sup>

Na presença de demência, todavia, a utilidade da GDS é menos clara, uma vez que não foi idealizada para o uso em pacientes com declínio cognitivo acentuado. Postula-se que os esco-

**Tabela 1 - Instrumentos de rastreio de depressão em pacientes idosos**

<i>Rastreio</i>	Geriatric Depression Scale (GDS) <sup>15</sup> BASDEC <sup>16</sup> Cornell Scale for the assessment of depression in dementia <sup>17</sup> Cambridge Mental Disorder of the Elderly Examination <sup>18</sup> Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's Disease <sup>19</sup>
<i>Avaliação</i>	Montgomery Asberg Depression Rating Scale <sup>20</sup> Hamilton Depression Rating Scale <sup>21</sup> Dementia Mood Assessment Scale <sup>22</sup> Geriatric Mental Status Schedule <sup>23</sup>

res obtidos pela GDS sejam válidos para indivíduos com pontuação no Mini-exame do Estado Mental<sup>27</sup> superior ou igual a 15.<sup>1</sup> Em um estudo realizado em serviço de geriatria, a GDS<sup>15</sup> não foi um bom método para a detecção de depressão associada à DA,<sup>28</sup> ao passo que, em outro, os resultados foram mais satisfatórios para pacientes com demência moderada.<sup>29</sup>

Outros instrumentos, como por exemplo a “Cornell Scale for Depression in Dementia”,<sup>17</sup> foram desenvolvidas para abordar essa difícil questão, incorporando informações obtidas com o cuidador. A entrevista estruturada CAMDEX (“Cambridge Mental Disorder of the Elderly Examination”)<sup>18</sup> foi validada para o diagnóstico de depressão em pacientes com demência e consiste em uma entrevista clínica estruturada com o paciente e seu cuidador, além de uma bateria simplificada de testes cognitivos e, adicionalmente, o registro de informações obtidas pela observação dos pacientes pelo examinador.

A “Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer’s Disease”,<sup>19</sup> incluindo também informações fornecidas pelo cuidador, é um instrumento de rastreio que avalia a intensidade de sintomas depressivos, psicóticos e comportamentais em pacientes com demência. As escalas de Montgomery-Asberg (MADRS)<sup>20</sup> e de Hamilton (HAM-D),<sup>21</sup> embora desenvolvidas para pacientes cognitivamente preservados, são instrumentos aplicados pelo examinador que podem ser úteis na avaliação da intensidade do transtorno depressivo em pacientes com demência leve e moderada. Para a quantificação de sintomas depressivos em pacientes com demência, a “Dementia Mood Assessment Scale”<sup>22</sup> utiliza informações colhidas por entrevista semi-estruturada e pela observação direta dos pacientes.

### Características clínicas

Nos estágios iniciais da síndrome demencial, o reconhecimento dos déficits cognitivos por parte do paciente pode justificar a ocorrência de manifestações depressivo-ansiosas leves ou moderadas;<sup>30</sup> em muitos casos, todavia, tal relação compreensível de causa-efeito não pode ser observada. Migliorelli et al sugeriram que a distímia em pacientes com DA está associada à primeira hipótese, enquanto a depressão maior não guarda relação com a percepção da demência por parte do paciente,<sup>31</sup> suscitando a reflexão acerca de fatores neurobiológicos comuns ou a simples comorbidade entre depressão e demência.<sup>32</sup>

O relato superficial ou incorreto dos sintomas por parte do paciente, em função de seu estado cognitivo, pode levar a falsas interpretações, sendo conveniente incluir as impressões dos familiares ou cuidador.<sup>33</sup> Embora determinados sintomas como apatia, lentificação (da marcha e do discurso), dificuldade de concentração, perda de peso, insônia e agitação possam ocorrer como parte da síndrome demencial,<sup>34</sup> atitudes niilistas por parte do médico, aceitando manifestações depressivas como demenciais, são um obstáculo a mais para o diagnóstico correto dessa comorbidade.

O diagnóstico da depressão em pacientes com demência leve e moderada deve ser considerado na presença de sinais e sintomas depressivos, mesmo sem caracterizar uma síndrome depressiva completa.<sup>35</sup> Em alguns casos, o diagnóstico de trans-

torno depressivo pode ser corroborado pelos critérios diagnósticos do DSM-IV,<sup>36</sup> elicitados na entrevista com o paciente. Segundo esses critérios (e, ao contrário de sua versão anterior, DSM-III-R), pode-se estabelecer o diagnóstico de um transtorno depressivo coexistente a uma síndrome demencial. Contudo, a descrição de determinados sintomas pode ser ambígua para as duas condições, como por exemplo a “diminuição da capacidade de pensar ou raciocinar”, a “dificuldade para concentrar-se” ou ainda a “perda de interesse”.<sup>1</sup>

As perturbações do humor observadas em pacientes com demência são geralmente intermitentes, breves e de pequena amplitude, com ideação depressiva pouco estruturada e transitória.<sup>1</sup> Disforia e apatia estão geralmente presentes; desesperança, sensação de inutilidade e dependência, preocupações somáticas, anedonia e fadigabilidade são manifestações adicionais.<sup>37</sup> Afirmações autodepreciativas ou manifestações do desejo de morrer devem ser cuidadosamente avaliadas, assim como a presença de ideação suicida. Distúrbio de sono e apetite, embora possam estar presentes na síndrome demencial sem depressão, são reforçadores desse diagnóstico, na presença de outros sintomas depressivos. Em situações duvidosas, a pesquisa de antecedentes pessoais ou familiares de transtornos do humor pode fornecer indícios adicionais para o diagnóstico de depressão em um paciente com demência.<sup>38,39</sup>

Outros distúrbios mentais e do comportamento próprios de pacientes com demência podem determinar, secundariamente, reações depressivas transitórias. Entre eles, os delírios e alucinações, os distúrbios de identificação, a perambulação (“wandering”) e os quadros de agitação psicomotora ou heteroagressividade física e verbal, que podem ser acompanhados de reações catastróficas e sintomas afetivos.<sup>32,40</sup>

Quadros psicóticos podem acompanhar-se de forte colorido afetivo e reações comportamentais sugestivas de depressão. Delírios e reações paranóides podem ocorrer tanto na depressão psicótica como na DA. Nessa última, os delírios são pouco estruturados e freqüentemente envolvem a idéia de que “certas pessoas estão roubando meus pertences”, ou que “esta não é a minha casa”. Uma grande variedade de manifestações delirantes foram reportados por Devanand et al, em pacientes com demência e graus variáveis de acometimento depressivo.<sup>19</sup> Nesses casos, os delírios tendem a ser frouxos, transitórios e podem ser corrigidos pelo cuidador, promovendo alívio temporário dos componentes afetivos. Distúrbios de reconhecimento associados a variantes do delírio de Capgras (determinada pessoa familiar é tida como um impostor) também são comuns na DA. Nos transtornos depressivos, embora as idéias de cunho paranóide possam estar presentes, os delírios são geralmente de natureza autodepreciativa, com idéias de culpa ou ruína.<sup>34</sup>

Depressão em pacientes com demência avançada pode ser uma condição difícil de se detectar, especialmente na presença de distúrbio de linguagem e comunicação, ou se as demais funções cognitivas estiverem gravemente acometidas. A apresentação será, na maioria das vezes, comportamental:<sup>40</sup> apatia e retraimento social, irritabilidade e agressividade são indícios iniciais, reforçados pela presença de empobrecimento afetivo, redução do dis-

curso espontâneo, lentificação psicomotora e fenômenos neurovegetativos (insônia, anorexia). Mudanças abruptas no comportamento, ansiedade intensa ou regressão das habilidades funcionais, sem razão médica aparente ou estresse ambiental, podem sugerir o início de um quadro depressivo.<sup>41</sup>

### Tratamento farmacológico

Sintomas depressivos leves e moderados em pacientes com demência podem melhorar espontaneamente ou com medidas gerais de suporte e estimulação. Reifler et al estudaram 28 pacientes com DA moderadamente deprimidos, alocados em grupo placebo (n=15) ou tratados com imipramina (n=13); ambos os grupos apresentaram redução dos escores da escala de Hamilton, sugerindo que a simples manipulação e estimulação dos pacientes pode ter sido suficiente para a melhora.<sup>42</sup> Técnicas psicológicas de orientação comportamental também têm sido empregadas com êxito no tratamento de quadros depressivos leves e moderados em pacientes demenciados.<sup>43</sup> Contudo, pacientes com humor depressivo acentuado ou persistente requerem tratamento com antidepressivos.

Baldwin et al compararam 32 pacientes deprimidos portadores de doença cerebral evidente (doença cerebrovascular e demência) com 66 pacientes deprimidos sem tais acometimentos. Proporções semelhantes dos dois grupos apresentaram melhora substancial com o tratamento antidepressivo.<sup>44</sup> Portanto, a presença de doença cerebral, incluindo-se aqui a DA, não impede o tratamento eficaz da depressão. Estudando retrospectivamente as respostas aos tratamentos somáticos para depressão em pacientes com DA, Reifler et al e Nyth & Gottfries identificaram evidências de melhora em 85% dos casos.<sup>45,46</sup>

Embora haja evidências clínicas suficientes para sua indicação, avaliações formais da eficácia do tratamento antidepressivo em pacientes com DA são limitadas. Boa parte do conhecimento na área vem do estudo de casos individuais e de extrapolações de estudos com pacientes geriátricos deprimidos sem demência. Há poucos estudos controlados por placebo<sup>42,46-51</sup> (Tabela 2); no mais, as conclusões dos demais estudos disponíveis são limitadas por amostras pequenas, síndromes demenciais mal-caracterizadas ou heterogêneas, sintomas depressivos mal-definidos, falta de randomização e outros problemas metodológicos. De qualquer modo, entre alguns trabalhos que não apontaram benefício dos antidepressivos em relação ao placebo, há também fortes evidências de que pacientes

com demência respondem favoravelmente à terapêutica antidepressiva, apresentando melhora do humor e dos sintomas vegetativos.

Desse modo, impõe-se ao clínico a responsabilidade de diagnosticar e tratar adequadamente os pacientes acometidos pelas duas condições, proporcionando não apenas a melhora do humor, mas também do estado funcional e da qualidade de vida. É sempre útil definir os sintomas-alvo para cada tratamento específico, uma vez que diferentes manifestações neuropsíquicas e comportamentais podem coexistir (ou se alternar) em um mesmo paciente. Por exemplo, um paciente paranóide e agressivo pode também apresentar sintomas depressivos e distúrbio do sono, requerendo mais de uma medicação psicotrópica. Outro objetivo do tratamento deve ser a redução da apatia.

Como regra geral, todas as abordagens medicamentosas para transtornos comportamentais em pacientes demenciados devem ser mantidas por tempo limitado, com reavaliações frequentes, monitorizando-se a eficácia e os efeitos colaterais. Se as condições clínicas permitirem, o tratamento medicamentoso da depressão associada à DA deve ser mantido até seis meses, sendo que a maioria dos pacientes apresenta remissão dos sintomas depressivos após 12 meses de evolução.<sup>52</sup>

O controle da depressão em pacientes com DA pode proporcionar, indiretamente, melhora substancial da cognição. Evidentemente, sintomas cognitivos além daqueles induzidos pela depressão não se beneficiam do tratamento antidepressivo. Além disso, determinados antidepressivos podem exercer efeito negativo sobre a cognição, conforme sugerido por ensaio com imipramina e amitriptilina, em que piora cognitiva foi atribuída aos efeitos anticolinérgicos da medicação.<sup>42</sup> Na DA, existe um importante déficit colinérgico pré-sináptico, com relativa preservação pós-sináptica. Portanto, drogas com ação anticolinérgica podem determinar efeitos adversos importantes, não apenas sistêmicos como também cognitivos.<sup>53,54</sup> Knegtering et al. revisaram efeitos dos antidepressivos no funcionamento cognitivo de indivíduos idosos, concluindo que a ação sedativa de alguns psicofármacos podem comprometer o desempenho em provas que requerem concentração e manutenção do tônus atencional, enquanto drogas com ação anticolinérgica podem afetar diretamente a memória.<sup>55</sup> Tais efeitos deletérios podem manter-se ao longo do tratamento, passando despercebidos devido à melhora do humor e do estado geral.

### A escolha do antidepressivo

A maioria das drogas disponíveis apresentam perfis de eficácia e latência de resposta semelhantes. A escolha do antidepressivo depende muito mais do seu perfil de tolerabilidade (farmacocinética, efeitos colaterais, potencial de interações medicamentosas), das condições clínicas associadas (doenças físicas associadas; drogas prescritas concomitantemente) e características individuais do paciente (história pregressa ou familiar de depressão; resposta prévia favorável a um determinado antidepressivo).<sup>56</sup>

Os ISRSs são usualmente as drogas de primeira opção no tratamento da depressão em idosos<sup>55</sup> com ou sem demência,

**Tabela 2 - Ensaios clínicos contra placebo no tratamento da depressão em idosos**

Estudo	Casuística (n)	Duração do tratamento	Eficácia do antidepressivo versus placebo
Passeri et al. (1987) <sup>47</sup>	122	90 dias	miniprina > placebo
Reifler et al. (1989) <sup>42</sup>	28	8 semanas	imipramina = placebo
Nyth & Gottfries (1990) <sup>46</sup>	98	4 semanas	citalopram > placebo
Nyth et al. (1992) <sup>48</sup>	149	6 semanas	citalopram > placebo
Fuchs et al. (1993) <sup>49</sup>	127	8 semanas	maprotilina = placebo
Petracca et al. (1996) <sup>50</sup>	21	6 semanas	clomipramina > placebo
Roth et al. (1996) <sup>51</sup>	694	6 semanas	moclobemida > placebo

(>: superior a; =: igual a)

pelo perfil mais adequado de segurança e de tolerabilidade, além da maior facilidade posológica.<sup>57,58</sup> Em situações especiais, devem ser considerados os potenciais terapêuticos das novas drogas,<sup>59</sup> tais como bupropion, venlafaxina, reboxetina; ou mesmo dos medicamentos tradicionais, incluindo antidepressivos tricíclicos, tetracíclicos e inibidores da monoamina-oxidase. Determinados efeitos colaterais podem ser úteis em alguns casos. Por exemplo, pacientes que apresentam insônia proeminente, agitação psicomotora ou comportamento agressivo podem beneficiar-se mais de antidepressivos com perfil sedativo, como a trazodona, a mirtazapina, ou os antidepressivos tricíclicos. Se, ao contrário, desejar-se ativação, nos casos de depressão com inibição psicomotora ou apatia, deve-se dar preferência a drogas como os ISRSs, o bupropion, a reboxetina ou a desipramina. A Tabela 3 resume os esquemas posológicos dos medicamentos mais indicados para o tratamento da depressão em pacientes com demência.

### Inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS)

Estudo de revisão recente considerou os ISRSs eficazes em pacientes com demência complicada por depressão e psicose, observação que aguarda confirmação por meio de estudos controlados.<sup>58</sup> Dois estudos placebo-controlados com ISRSs (citalopram, 10-30 mg/dia) em pacientes deprimidos idosos com e sem demência demonstraram melhora significativa nos escores para depressão, labilidade emocional, ansiedade, agitação e interação social no grupo tratado.<sup>46,48</sup>

Em estudo duplo-cego de oito semanas, 198 idosos com depressão e demência foram tratados com 20-40 mg/dia de paroxetina ou 50-100 mg/dia de imipramina. Ambos os grupos apresentaram, sem diferença significativa, boa eficácia antidepressiva; efeitos anticolinérgicos e outros efeitos adversos importantes foram mais relatados por pacientes que receberam imipramina.<sup>60</sup> De forma semelhante, fluoxetina e

amitriptilina foram igualmente eficazes no tratamento de 37 pacientes com depressão maior e demência, sendo que a tolerabilidade do ISRS foi superior, com menor taxa de descontinuação precoce do tratamento.<sup>54</sup>

Os efeitos colaterais mais comuns dos ISRSs são as alterações gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia), insônia, inquietação; e, mais raramente, hiponatremia. Anorexia e perda de peso podem acarretar piora nutricional e complicações decorrentes desta em idosos frágeis.<sup>61</sup> Parkinsonismo e acatisia podem ser observados com certa frequência em pacientes demenciados tratados com ISRSs, particularmente naqueles com sintomas extrapiramidais prévios.<sup>62</sup> Interações medicamentosas entre drogas de uso clínico e alguns ISRSs exigem atenção, especialmente para fluoxetina e fluvoxamina. Sertralina e citalopram devem ser preferidos, por terem meia-vida mais curta, pouca atividade dos metabólitos, baixo risco de interações medicamentosas e relação dose-resposta linear.

### Antidepressivos cíclicos

Os antidepressivos tricíclicos, embora sejam drogas com eficácia conhecida e comprovada,<sup>54,60</sup> não devem ser utilizados como primeira opção terapêutica em paciente com DA. Seus efeitos colaterais mais importantes em idosos decorrem da hipotensão postural, retardo miccional (retenção urinária em alguns casos), obstipação intestinal, visão turva e distúrbios da condução cardíaca. Efeitos deletérios sobre a cognição podem advir de suas propriedades anticolinérgicas e sedativas.<sup>33,55,54</sup>

Quando necessários, tricíclicos de aminas secundárias são preferíveis, sendo a nortriptilina e a desipramina, respectivamente, as drogas dessa classe com menor efeito hipotensor e anticolinérgico. Há relatos de uso bem sucedido de tricíclicos no tratamento antidepressivo de pacientes demenciados,<sup>63</sup> mas poucos estudos placebo-controlados.<sup>45,50</sup> A maprotilina, antidepressivo tetracíclico com perfil noradrenérgico, foi utilizada em alguns estudos controla-

**Tabela 3 - Esquema posológico das drogas mais utilizadas no tratamento da depressão em pacientes com DA**

Medicamento	Dose inicial (mg/dia)	Dose terapêutica usual (mg/dia)	Dose máxima sob supervisão (mg/dia)	Usar com cautela (ou evitar) em:
Fluoxetina	5-10	20-30	60	parkinsonismo e outras síndromes extrapiramidais
Fluvoxamina	25-50	100-200	300	
Paroxetina	5-10	20-30	60	
Sertralina	25	50-100	200	
Citalopram	10	20-30	60	
Venlafaxina	18,75-37,5	150-225	375	hipertensão arterial hipercolesterolemia
Mirtazapina	15	15-45	45	
Trazodona	25-50	50-300	400	apatia inibição psicomotora
Nefazodona	50-100	200	400	
Bupropion	37,5-75	150-300	450	insônia, agitação psicomotora psicose, convulsões
Desipramina	25-50	75-150	200	prostatismo fecaloma cardiopatias
Nortriptilina	5-10	50-125	150	
Mianserina	15-30	60-90	120	
Tranilcipromina*	10-20	30-40	80	cardiopatias (hipotensão)
Moclobemida	150	150-600	800	má supervisão dietética (para tranilcipromina apenas)

dos,<sup>49</sup> com resultados satisfatórios. A mianserina, outro tetracíclico que inibe a recaptção de noradrenalina, tem ação anticolinérgica praticamente nula e poucos efeitos sobre a pressão arterial, mas é capaz de produzir sedação importante, discrasias sanguíneas e redução do limiar convulsivo.

Pacientes que apresentam tendência à retenção urinária não devem receber drogas com ação anticolinérgica, o mesmo podendo ser dito para os pacientes com antecedentes de fecaloma intestinal. Nesses casos, são contraindicados os tricíclicos de aminas terciárias (imipramina, amitriptilina), e mesmo os tricíclicos de amina secundária (desipramina, nortriptilina) devem ser utilizados com cautela. Antidepressivos cíclicos devem ser também evitados em pacientes cardiopatas (portadores de insuficiência coronariana ou congestiva) ou com alterações eletrocardiográficas (intervalo Q-T prolongado, bloqueio A-V).

### Novos antidepressivos

A trazodona é uma droga de ação predominantemente serotoninérgica, com poucos efeitos anticolinérgicos, mas com ação sedativa importante. Na ausência de ensaios clínicos controlados, alguns estudos abertos suportam o uso da trazodona em pacientes deprimidos com DA, sendo a agitação psicomotora e os distúrbios de sono (na presença ou não de depressão) as indicações mais frequentes.<sup>64-66</sup>

Nefazodona e mirtazapina apresentam efeitos favoráveis sobre ansiedade, distúrbios do sono e agitação, sendo drogas bem toleradas e seguras em pacientes idosos.<sup>67</sup> Contudo, não há dados disponíveis sobre o seu uso em pacientes com demência. Os efeitos sedativos de ambas podem ser particularmente intensos. A mirtazapina pode também ser útil em pacientes com anorexia ou recusa alimentar. Devido à ocorrência de inibição de enzimas microssomais hepáticas, a nefazodona deve ter sua dose reduzida à metade em pacientes geriátricos, sendo o tratamento usualmente iniciado com 50-100 mg/dia e mantido com 200-400 mg diários.<sup>68</sup>

Também não há registro de estudos controlados com bupropion em pacientes deprimidos com DA. Trata-se de um antidepressivo atípico com ação predominantemente dopaminérgica, desprovido de ação anticolinérgica, sedativa ou efeitos cardiovasculares. Embora proporcione início rápido de ação antidepressiva e ativação psicomotora, não deve ser utilizado como primeira opção em pacientes com risco de convulsões, pois pode reduzir o limiar convulsivo. Os efeitos colaterais mais relatados são perda de peso, ansiedade, inquietação, agitação e insônia. A ativação do sistema dopaminérgico pode, em determinados pacientes, induzir ou exacerbar sintomas psicóticos.<sup>69</sup>

### Inibidores da monoamina-oxidase (IMAO)

Os IMAOs podem ser eficazes no tratamento de pacientes com demência,<sup>70</sup> uma vez que foram descritas elevações da atividade dessa enzima nos pacientes acometidos.<sup>71</sup> Os IMAOs clássicos (fenelzina e tranilcipromina) têm poucas propriedades anticolinérgicas, mas o seu uso deve ser indicado apenas nos casos refratários às demais opções, pela ocorrência de

hipotensão postural (risco de quedas e fraturas) ou crises hipertensivas por falhas dietéticas. A monitorização da hipotensão postural é indispensável, devendo ainda os cuidadores supervisionarem as restrições alimentares e o uso de outros medicamentos. A moclobemida, inibidor reversível da MAO-A, elimina as restrições dietéticas dos IMAOs clássicos e é geralmente bem tolerada por idosos. Apresentou perfil favorável de efeitos colaterais e resposta significativamente superior ao placebo em uma amostra de 694 pacientes depressão e declínio cognitivo, na dose média de 400 mg/dia.<sup>51</sup>

### Eletroconvulsoterapia (ECT)

Embora extremamente eficaz e segura no tratamento da depressão grave em idosos sem demência,<sup>72-74</sup> há poucos estudos sistemáticos em pacientes com DA. A ECT pode ser eficaz em casos selecionados, mas deve ser indicada apenas para os pacientes com depressão grave, refratários ou intolerantes às demais opções terapêuticas. A necessidade de resposta rápida, como na presença de ideação suicida ativa ou desnutrição grave, sustentam a indicação de ECT em idosos com demência. Justificam a exacerbação transitória dos déficits de memória, que ocorre invariavelmente, sem contudo acompanhar-se de dano cerebral adicional.<sup>74</sup> Duas (ao invés de três) aplicações semanais, preferencialmente com eletrodos unilaterais, reduzem a intensidade dos efeitos colaterais sobre a cognição e o risco de delirium. Quando presentes, tais efeitos são reversíveis, mas certamente menos efêmeros do que em pacientes não demenciados. Durante o tratamento com ECT (geralmente seis a oito aplicações), os pacientes não devem estar tomando drogas psicotrópicas; para os respondedores, a profilaxia com antidepressivos deve ser instituída após o término das aplicações e mantida por seis a nove meses.<sup>75</sup>

### Depressão refratária e tratamento da apatia

Na ausência de resposta ao tratamento antidepressivo, isto é, após o uso de pelo menos três drogas antidepressivas de classes farmacológicas distintas, por tempo suficiente (6 a 8 semanas) e em doses adequadas, pode-se considerar a associação de dois antidepressivos, a sua potencialização com lítio, tri-iodotironina (T3) ou L-triptofano, ou ainda o uso de psicoestimulantes (metilfenidato e dextroanfetamina).<sup>76</sup> O diagnóstico diferencial entre transtorno do humor e síndrome apática relacionada à demência deve ser feito. Nesses casos, a discussão multidisciplinar do caso é sempre recomendável.<sup>77</sup>

Apatia e manifestações correlatas desenvolvem-se em até 50% dos pacientes com demência em estágio inicial ou intermediário.<sup>78</sup> Determinados sintomas podem ser facilmente confundidos com depressão: perda de interesse em atividades diárias e cuidados pessoais, redução da iniciativa e das interações sociais ou diminuição da expressão facial, da entonação verbal e das respostas emocionais. Na depressão, contudo, tais queixas são geralmente acompanhadas de disforia, ideação depressiva e sintomas vegetativos.

Doença cerebral afetando os lobos frontais (como, por exemplo, na demência frontotemporal e nos acidentes vasculares cerebrais)

ou a função cerebral como um todo (*delirium*) podem desencadear síndromes apáticas que se confundem com manifestações depressivas. No primeiro caso, o paciente apático mostra-se indiferente, enquanto o deprimido demonstra sofrimento psíquico intenso e pensamentos de cunho depressivo. No delirium apático, há uma piora súbita e acentuada de toda a cognição.

A literatura a respeito do tratamento da apatia é ainda mais escassa. Drogas com ação dopaminérgica, tais como psicoestimulantes (dextroanfetamina, metilfenidato), amantadina, bromocriptina e bupropion são úteis no manejo da apatia grave.<sup>78-80</sup> Psicoestimulantes podem acarretar taquicardia, hipertensão, inquietação motora, agitação, distúrbios do sono e supressão do apetite. A bromocriptina associa-se a psicose, confusão mental e, algumas vezes, a discinesias; a amantadina pode acarretar efeitos anticolinérgicos e delirium.

## Conclusão

A associação entre depressão e demência, embora há muito conhecida, não tem recebido a devida ênfase na literatura mais recente, no que diz respeito às estratégias terapêuticas. São poucos os estudos controlados que avaliaram, em pacientes demenciados, a eficácia e a segurança das diferentes drogas hoje disponíveis para o tratamento dos transtornos depressivos. Para as drogas mais recentemente lançadas, tal situação é ainda mais deficitária.

Contudo, a prática clínica e os relatos de caso não deixam dúvidas de que o tratamento dos transtornos depressivos em pacientes com DA promove melhora da qualidade de vida e do bem-estar dos pacientes e dos seus cuidadores. Casos leves ou atípicos devem passar por um período de espera e observação antes da instituição do tratamento medicamentoso, ao passo que pacientes com quadros depressivos graves ou persistentes devem ser tratados com maior agressividade clínica.<sup>1</sup> A escolha da medicação antidepressiva depende fundamental-

mente de seu perfil de efeitos adversos e riscos, que devem ser definidos para cada paciente. Os ISRSs são provavelmente as drogas de primeira escolha por esses critérios,<sup>35</sup> mas em condições especiais os antidepressivos tricíclicos ou as novas drogas podem ser mais apropriadas. O potencial das terapêuticas psicológicas para pacientes com déficit cognitivo (assunto não abordado nesta revisão) deve ser considerado como alternativa para os casos não complicados ou como terapia complementar ao tratamento medicamentoso.<sup>1</sup>

Muitas das questões consideradas no manejo de tais pacientes advém de extrapolações feitas a partir de estudos com pacientes idosos sem demência. O conhecimento dos perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos das diferentes drogas permite uma prescrição racional e adequada às condições clínicas de cada paciente.

Independentemente da opção terapêutica, é importante ressaltar que os idosos com demência são pacientes frágeis e sensíveis a efeitos adversos em geral. Muitos não vão tolerar a introdução de novas substâncias ou ainda podem apresentar complicações clínicas ou descompensação psíquica. Esse risco só pode ser justificado pelo diagnóstico preciso e o bom senso clínico. A supervisão cuidadosa, a elevação lenta e gradual das dosagens e a orientação adequada dos cuidadores são atitudes sempre desejáveis, reforçando a possibilidade de aderência ao tratamento e aumentando sua segurança. Além de saber escolher e introduzir um determinado medicamento para o controle da depressão, é também fundamental que se definam critérios de reavaliação e para a interrupção do tratamento — bem ou mal sucedido.

## Agradecimentos

O autor agradece ao Prof. Ricardo Nitri pela revisão do primeiro manuscrito deste texto e pelas respectivas sugestões.

## Referências

1. Katz IR. Diagnosis and treatment of depression in patients with Alzheimer's disease and other dementias. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 9):38-44.
2. Wragg RE, Jeste DV. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1989;146:577-87.
3. Fischer P, Simanyi M, Danielczyk W. Depression in dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia. *Am J Psychiatry* 1990;147:1484-7.
4. Rovner BW, Broadhead J, Spencer M. Depression in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1989;146:350-3.
5. Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease, III: disorders of mood. *Br J Psychiatry* 1990;157:81-6.
6. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Bravi D, Calvani M, Carta A. Longitudinal assessment of symptoms of depression, agitation, and psychosis in 181 patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1996;153:1438-43.
7. Fitz AG, Teri L. Depression, cognition, and functional ability in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:186-91.
8. Kahn RL, Zarit SH, Hilbert NM. Memory complaint and impairment in the elderly: the effect of depression and altered brain function. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32:1569-73.
9. Jorm AF, van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, et al. Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991;20(Suppl 2):S43-7.
10. Agbayewa MO. Earlier psychiatric morbidity in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1986;34(8):561-4.
11. Speck CE, Kukull WA, Brenner DE, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, et al. History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1995;6(4):366-9.
12. Henderson AS, Korten AE, Jacomb PA, Mackinnon AJ, Jorm AF, Christensen H, et al. The course of depression in the elderly: a longitudinal community-based study in Australia. *Psychol Med* 1997;27(1):119-29.
13. Alexopoulos G, Meyers BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T. The course of geriatric depression with "reversible dementia": a controlled study. *Am J Psychiatry* 1993;150:1693-9.
14. Raskind MA. The clinical interface of depression and dementia. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 10):9-12.
15. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1983;17:37-49.

16. Adshear F, Cody DD, Pitt B. BASDEC: a novel screening instrument for depression in elderly medical inpatient. *Br Med J* 1992;305:397.
17. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for depression in dementia. *Biological Psychiatry* 1988;23:271-84.
18. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, et al. CAMDEX: a standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 1986;149:698-709.
19. Devanand DP, Miller L, Richards M, Marder K, Bell K, Mayeux R, et al. The Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1992;49:371-6.
20. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
21. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
22. Sunderland T, Alterman IS, Yount D, Hill JL, Tariot PN, Newhouse PA, et al. A new scale for the assessment of depressed mood in dementia patients. *Am J Psychiatry* 1988;145:955-9.
23. Copeland JRM, Kelleher MJ, Kellett J. A semi-structured interview for the assessment of diagnosis and mental state in the elderly. *Psychological Med* 1976;6:439-49.
24. Koenig HG, Meador KG, Cohen HJ, Blazer D. Depression in elderly hospitalised patients with medical illness. *Arch Int Med* 1988;148:1929-36.
25. Jackson RJ, Baldwin RC. Detecting depression in elderly medically-ill patients: the use of the Geriatric Depression Scale compared with medical and nursing observations. *Age and Ageing* 1993;22:349-53.
26. Katona CL, Katona PM. Geriatric depression scale can be used in older people in primary care. *Br Med J* 1997;315:1236.
27. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189.
28. Burke WJ, Houston MJ, Boust SJ, Roccaforte WH. Use of the Geriatric Depression Scale in dementia of Alzheimer type. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:856-60.
29. O'Riordan TG, Hayes JP, O'Neill D, Shelley R, Walsh JB, Coakley D. The effect of mild to moderate dementia on the Geriatric Depression Scale and on the General Health Questionnaire. *Age and Ageing* 1990;19:57-61.
30. Sevush S, Leve N. Denial of memory deficit in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1993;150:748-51.
31. Migliorelli R, Teson A, Sabe L, Petracchi M, Leiguarda R, Starkstein SE. Prevalence and correlates of dysthymia and major depression among patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1995;152:37-44.
32. Cummings JL, Ross W, Absher J, Gornbein J, Hadjiaghai L. Depressive symptoms in Alzheimer's disease: assessments and determinants. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995;2:87-93.
33. Teri L, Wagner AW. Assessment of depression in patients with Alzheimer's disease: concordance among informants. *Psychol Aging* 1991;6(2):280-5.
34. Eastwood R, Reisberg B. Mood and behaviour. In: Gauthier S, editor. *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease*. London: Martin Dunitz Ltd.; 1996. p. 175-90.
35. Tune LE. Depression and Alzheimer's disease. *Depress Anxiety* 1998;8(Suppl 1):91-5.
36. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994.
37. Lazarus L, Newton N, Cohler B, Lesser J, Schweon C. Frequency and presentation of depressive symptoms in patients with primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1987;144:41-5.
38. Pearlson GD, Ross CA, Lohr WD, Rovne BW, Chase GA, Folstein MF. Association between family history of affective disorder and the depressive syndrome of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1990;147:452-6.
39. Strauss ME, Ogrocki PK. Confirmation of no association between family history of affective disorder and the depressive syndrome in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1996;153:1340-2.
40. Cohen-Mansfield J, Marx MS. Relationship between depression and agitation in nursing home residents. *Compr Gerontol* 1988;2:141-6.
41. Carrier L, Brodaty H. Mood and behaviour management. In: Gauthier S, editor. *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease*. London: Martin Dunitz Ltd.; 1996. p. 205-20.
42. Reifler BV, Teri L, Raskind M, Veith R, Barnes R, White E, McLean P. Double-blind trial of imipramine in Alzheimer's disease patients with and without depression. *Am J Psychiatry* 1989;146:45-9.
43. Teri L, Logsdon RG, Uomoto J, McCurry SM. Behavioral treatment of depression in dementia patients: a controlled clinical trial. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1997;52(4):P159-66.
44. Baldwin RC, Benbow SM, Marriott A, Tomenson B. The prognosis of depression in later-life: a reconsideration of cerebral organic factors in relation to outcome. *Br J Psychiatry* 1993;163:82-90.
45. Reifler BV, Larson E, Teri L, Poulsen M. Dementia of the Alzheimer's type and depression. *J Am Geriatr Soc* 1986;34:855-9.
46. Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopran in treatment of emotional disturbance in dementia disorders. A Nordic Multicentre study. *Br J Psychiatry* 1990;157:894-901.
47. Passeri M, Cuccinotta D, de Mello M, Storchi G, Roncucci R, Bizieri K. Minaprine for senile dementia. *Lancet* 1985; 1(8432):824.
48. Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, Smedegaard-Andersen L, Gylding-Sabroe J, Kristensen M, et al. A controlled multicenter clinical study of citalopran and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:138-45.
49. Fuchs A, Henke U, Erhart DH, Schell C, Pramshohler B, Danninger B, Schautzer F. Video rating analysis if effect of maprotiline in patients with dementia and depression. *Pharmacopsychiatry* 1993;26:37-41.
50. Petracca G, Teson A, Chemerinski E, Leiguarda R, Starkstein SE. A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8(3):270-5.
51. Roth M, Mountjoy CQ, Amrein R. Moclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression: an international double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 1996;168(2):149-57.
52. Brodaty H, Luscombe G. Depression in persons with dementia. *Int Psychogeriatrics* 1996;8(4):609-22.
53. Teri L, Reifler BV, Veith RC, Barnes R, White E, McLean P, et al. Imipramine in the treatment of depressed Alzheimer's patients: impact on cognition. *J Gerontol* 1991;46(6):P372-7.
54. Taragano FE, Lyketsos CG, Mangone CA, Allegri RF, Comesana-Diaz E. A double-blind, randomized, fixed-dose trial of fluoxetine vs. amitriptyline in the treatment of major depression complicating Alzheimer's disease. *Psychosomatics* 1997;38(3):246-52.
55. Knegtering AH, Eijck M, Huijsman A. Effects of antidepressants on cognitive functioning of elderly patients. *Drugs & Aging* 1994;5:192-9.
56. Flint AJ. Choosing appropriate antidepressant therapy in the elderly. A risk-benefit assessment of available agents. *Drugs Aging* 1998;13(4):269-80.
57. Rush AJ. Overview of treatment options in depressed elderly patients. In: Schneider LS, Reynolds CF, Lebowitz BD, Friedhoff AJ, editors. *Diagnosis and treatment of depression in late life. Results of NIH Consensus Development Conference*. Washington (DC): American Psychiatric Press Inc.; 1994. p. 171-80.
58. Burke WJ, Wengel SP, Roccaforte WH, Nadolny GC, Folks DG. The use of selective serotonin reuptake inhibitors for depression and psychosis complicating dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:519-25.
59. Meyers BS. Depression and dementia: comorbidities, identification, and treatment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998;11(4):201-5.
60. Katona CL, Hunter BN, Bray J. A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13(2):100-8.
61. Brymer C, Hunter-Winograd C. Fluoxetine in elderly patients: is there a cause for concern? *J Am Geriatr Soc* 1992;40:902-5.
62. Gormley N, Watters L, Lawlor BA. Extrapyramidal side effects in elderly patients with and without dementia disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6(suppl 5):55-64.



63. Reynolds CF-III, Perel JM, Kupfer DJ, Zimmer B, Stack JA, Hoch CC. Open trial response to antidepressant treatment in elderly patients with mixed depression and cognitive impairment. *Psychiatry Res* 1987;21:111-22.
64. Pinner E, Rich CL. Effects of trazodone on aggressive behavior in seven patients with organic mental disorders. *Am J Psychiatry* 1988;145:1295-6.
65. Lawlor B. 'The use of selective serotonin reuptake inhibitors for depression and psychosis complicating dementia'—1997, 12, 519-527. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13(7):496.
66. Sultzer D, Gray KF, Gunay I, Berisford MA, Mahler ME. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997;5:60-9.
67. Stoudemire A. Expanding psychopharmacologic treatment options for the depressed medical patient. *Psychosomatics* 1995;36(2):S19-26.
68. Barbhuiya RH, Buch AB, Greene DS. A study of the effect of age and gender on the pharmacokinetics of nefazodone after single and multiple doses. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(1):19-25.
69. Kim KY, Hershey LA. Diagnosis and treatment of depression in the elderly. *Int J Psychiatry Med* 1988;18(3):211-21.
70. Jenike MA. Monoamine oxidase inhibitors as treatment for depressed patients with primary degenerative dementia (Alzheimer's disease). *Am J Psychiatry* 1985;146:45-9.
71. Alexopoulos GS, Lieberman KW, Young RC. Platelet MAO activity in primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1984;141:97-9.
72. Prudic J, Sackeim HA. Electroconvulsive therapy for mood disorders. *Cur Rev Mood Anx Dis* 1997;1(3):177-88.
73. Tomac TA, Rummans TA, Pileggi TS, Li H. Safety and efficacy of electroconvulsive therapy in patients over age 85. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997;5(2):126-30.
74. Wilkinson AW, Anderson DN, Peters S. Age and the effects of ECT. *Int J Geriatr Psychiatry* 1993;8:401-6.
75. Price TR, McAllister TW. Safety and efficacy of ECT in depressed patients with dementia: a review of clinical experience. *Convulsive Ther* 1989;5:1-74.
76. Mulsant BH, Pollock BG. Treatment-resistant depression in late life. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998;11(4):186-93.
77. Baldwin RC, Simpson S. Treatment resistant depression in the elderly: a review of its conceptualisation, management and relationship to organic brain disease. *J Affect Disord* 1997;46(3):163-73.
78. Marin RS, Fogel BS, Hawkins J, Duffy J, Krupp B. Apathy: a treatable syndrome. *Clin Neuroscience* 1995;7(1):23-30.
79. Kaplitz SE. Withdrawn, apathetic geriatric patients responsive to methylphenidate. *J Am Geriatr Soc* 1975;23(6):271-6.
80. Huber TJ, Dietrich DE, Emrich HM. Possible use of amantadine in depression. *Pharmacopsychiatry* 1999;32(2):47-55.

---

**Correspondência**

Orestes V. Forlenza

Laboratório de Neurociências – LIM-27

Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos s/n, 3º andar, sala 4040

CEP 05403-010, São Paulo, SP, Brasil

E-mail: forlenza@usp.com.br

---