Diego José Brandão

Sobrevida em idosos com depressão/sintomas depressivos e baixo nível socioeconômico: 10 anos de seguimento do São Paulo Ageing and Health Study (SPAH)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.
Programa de Medicina Preventiva
Orientador: Prof. Dr. Paulo Rossi Menezes
Coorientadora: Profa. Dra. María Asunción Pastor Valero

São Paulo
2018

Diego José Brandão

Sobrevida em idosos com depressão/sintomas depressivos e baixo nível socioeconômico: 10 anos de seguimento do São Paulo Ageing and Health Study (SPAH)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.
Programa de Medicina Preventiva
Orientador: Prof. Dr. Paulo Rossi Menezes
Coorientadora: Profa. Dra. María Asunción Pastor Valero

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo
2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Brandão, Diego José
Sobrevida em idosos com depressão/sintomas depressivos e baixo nível socioeconômico : 10 anos de seguimento do São Paulo Ageing and Health Study (SPAH) / Diego José Brandão. -- São Paulo, 2018.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Medicina Preventiva.
Orientador: Paulo Rossi Menezes.
Coorientadora: María Asunción Pastor Valero.

Descritores: 1.Depressão 2.Mortalidade 3.Idoso 4.Saúde pública 5.Epidemiologia 6.Países de baixa e média renda

USP/FM/DBD-307/18

Responsável: Eidi Raquel Franco Abdalla - CRB-8/4901

Agradecimento

Ao Prof. Dr. Paulo Rossi Menezes, pelas possibilidades de aprendizado, pela orientação e acompanhamento de todas as etapas desse projeto.

À Profª. Drª. María Asunción Pastor Valero, pela orientação presente mesmo em outro continente. Obrigado pela atenção especial quando estava com prazos apertados.

À Profª. Drª. Marcia Scazufca, coordenadora do SPAH, por ter disponibilizado a base de dados que possibilitou a realização dessa pesquisa.

Às instituições de fomento Welcome Trust – UK e à FAPESP, pelo financiamento das etapas de 2003-2005 e 2005-2007 do SPAH.

À Fundação SEADE, por ter disponibilizado a base de dados de óbitos e que possibilitou a realização da análise de seguimento de 2003-2013.

Aos Profs. Alexandre Dias Porto Chiavegatto Filho e Moisés Goldbaum e Profª. Claudia Kimie Suemoto, pelas valiosas contribuições nos exames de qualificação.

À eterna preceptora e amiga Simone Almeida da Silva, por ter me introduzido à especialidade Medicina de Família e Comunidade e, logo em seguida, ao mundo da pesquisa. Obrigado, em particular, pela revisão de todos os materiais dessa tese.

Ao amigo Leonardo Fontenelle, pela contribuição em diversos momentos desse projeto. Você é um epidemiologista nato. Obrigado por compartilhar comigo várias frentes de trabalho.

Ao amigo Erivelto, que me ensinou a sonhar.

Aos meus colegas que fizeram parte da minha trajetória na UBS Vila Dalva, em especial aos tutores dalvianos e às companheiras de equipe Maristela e Mariana.

Aos meus colegas de Associação Capixaba de Medicina de Família e Comunidade, a participação nesse coletivo de médicos de família tornou o meu retorno para o Espírito Santo mais estimulante.

A todos os residentes de medicina de família que ajudei a formar, em especial à Amanda e ao Willian, vocês foram e continuam sendo uma fonte contínua de motivação.

Ao meu sogro, Sperandio, pela contribuição na revisão dos manuscritos em inglês.

Aos meus pais, Carlos e Delma, e meus irmãos, Carlos Eduardo e Davi, pela torcida de sempre.

Ao meu filho, Leonardo, que aprendeu a falar “doutorado” logo bem cedo.

À Fernanda, pelo apoio incondicional nessa e em todas as empreitadas da vida. Te amo.

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

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

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS
LISTA DE QUADROS E FIGURAS
LISTA DE TABELAS
RESUMO
ABSTRACT

1. Introdução 1
2. Revisão da literatura 5
   2.1. Sintomas depressivos e mortalidade em idosos 5
   2.2. Depressão e mortalidade em idosos 7
   2.3. Fatores relacionados à mortalidade em idosos com depressão 8
      2.3.1. Sociodemográficos 8
      2.3.2. Comportamentais 10
      2.3.3. Comorbidades 10
      2.3.4. Mecanismos fisiopatológicos 12
   2.4. Mortalidade em idosos com depressão e doenças cardiovasculares 14
   2.5. Mortalidade em idosos com depressão e câncer 15
   2.6. Mortalidade em idosos com depressão e suicídio 15
   2.7. Encadeamento (Linkage) de banco de dados em estudos epidemiológicos 16
3. Justificativa 20
4. Objetivos 22
   4.1. Objetivo Geral 22
   4.2. Objetivos específicos 22
5. Depressão e excesso de mortalidade em idosos residentes em países de baixa e média renda: revisão sistemática e meta-análise 23
   5.1. Método 23
      5.1.1. Estratégia de busca 23
      5.1.2. Critérios de inclusão e exclusão 24
      5.1.3. Extração dos dados dos artigos 25
      5.1.4. Avaliação de qualidade dos artigos 25
      5.1.5. Análise estatística 26
   5.2. Resultados 27
      5.2.1. Identificação e seleção dos artigos 27
      5.2.2. Características dos artigos 28
      5.2.3. Avaliação de qualidade dos estudos 32
      5.2.4. Meta-análise 34

5.3. Discussão 37
6. Sobrevida em idosos com depressão/sintomas depressivos e baixo nível socioeconômico: 10 anos de seguimento do São Paulo Ageing and Health Study (SPAH) 41
6.1. Método 41
6.1.1. Delineamento do estudo 41
6.1.2. População do estudo e amostra 41
6.1.3. Procedimentos e coleta de dados da etapa transversal 43
6.1.4. Linkage 45
6.1.5. Seguimento 47
6.1.6. Variáveis do estudo 49
6.1.6.1. Depressão e sintomas depressivos 49
6.1.6.2. Dados demográficos e socioeconômicos 50
6.1.6.3. Morbidades físicas 50
6.1.6.4. Estilo de vida 51
6.1.7. Variável de desfecho – Óbito 51
6.1.8. Análise estatística 52
6.1.9. Aspectos éticos 52
6.2. Resultado 53
6.3. Discussão 60
6.3.1. Síntese dos principais resultados 60
6.3.2. Aspectos metodológicos 62
6.3.2.1. Variável de exposição – Depressão e sintomas depressivos 62
6.3.2.2. Variável de desfecho – Óbito 64
6.3.2.3. Tempo de seguimento 65
6.3.2.4. Perda de seguimento 66
6.3.3. Associação de depressão e sintomas depressivos com mortalidade por todas as causas 68
6.3.4. Associação de depressão e sintomas depressivos com causas específicas de óbito 70
6.3.5. Implicações dos resultados encontrados para o cuidado em saúde, políticas públicas e pesquisa 71
6.3.6. Síntese dos pontos fortes e limitações 72
7. Considerações finais 74
8. Anexos 76
9. Referências 110

LISTA DE SIGLAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
AGECAT	Automed Geriatric Examination for Computed Taxonomy
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CID	Classificação Internacional de Doenças
CONEP-Brasil	Comitê Nacional de Ética e Pesquisa
DALYs	Disability adjusted life years
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DM	Diabetes Melitus
DP	Desvio Padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ESF	Estratégia Saúde da Família
GDS	Geriatric Depression Scale
GMS	Geriatric Mental State
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	High Density Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
IMC	Índice de Massa Corpórea
MS	Ministério da Saúde

NPI	Neuropsychiatric Inventory
OR	Odds Ratio
RNB	Renda Nacional Bruta
RP	Razão de Prevalência
RR	Risco Relativo
SEADE	Sistema Estadual de Análise de dados
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SPAH	São Paulo Ageing & Health Study
STROBE	STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology
USP	Universidade de São Paulo
YLD	Years lived with disability
YLL	Years of life lost

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Figura 1 - Diagrama de identificação e seleção de artigos da revisão sistemática 28
Figura 2 - Forest plot do risco relativo não ajustado dos estudos incluídos 36
Figura 3 - Funnel Plot para detecção de viés de publicação.....36
Figura 4 - Diagrama dos participantes elegíveis e amostra do estudo. SPAH 2003-2013.....48
Figura 5 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier dos participantes sem depressão, com sintomas depressivos e com depressão. SPAH 2003-2013. 54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sumário dos artigos incluídos na revisão sistemática 30

Tabela 2 - Avaliação da qualidade de estudos aplicando o checklist do Strength of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) 33

Tabela 3 - Meta-análise de risco relativo não ajustado e análise de subgrupos para mortalidade entre deprimidos e não deprimidos 35

Tabela 4 – Características demográficas e socioeconômicas no início do seguimento dos participantes do SPAH 2003-2013 de acordo com o status depressivo. 55

Tabela 5 – Características de estilo de vida e comorbidades no início do seguimento dos participantes do SPAH 2003-2013 de acordo com o status depressivo. 56

Tabela 6 – Óbito no seguimento dos participantes do SPAH 2003-2013 de a acordo com o status depressivo. 56

Tabela 7 - Modelos de regressão de Cox que examinaram a associação entre sintomas depressivos e depressão e mortalidade por todas as causas. SPAH 2003-2013. 58

Tabela 8 - Causas da morte específicas de acordo com o status depressivos. SPAH 2003-2013. 59

Tabela 9 - HR da relação do status depressivo e mortalidade específica. SPAH 2003-2013.....60

RESUMO

Brandão DJ. *Sobrevida em idosos com depressão/sintomas depressivos e baixo nível socioeconômico*: 10 anos de seguimento do São Paulo Ageing and Health Study (SPAH) [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: Países de baixa e média renda representam mais de 85% da população mundial de 7 bilhões de pessoas. Nesses países, a população idosa apresentou acelerado crescimento nas últimas décadas. Esse rápido crescimento está sendo acompanhado pelo aumento dos agravos relacionados ao envelhecimento e por mudanças no padrão de morbimortalidade. Entre as condições que têm demonstrado associação com aumento de mortalidade, está a depressão. Porém, grande parte das pesquisas sobre a associação da depressão com mortalidade é de países de alta renda. **OBJETIVOS:** 1) Investigar a associação entre depressão e mortalidade em idosos de países de baixa e média renda. 2) Investigar a associação de depressão/sintomas depressivos e mortalidade por todas as causas e causas específicas em uma coorte de idosos residentes na zona oeste de São Paulo em um período de 10 anos de seguimento. **MÉTODOS:** 1) Foi realizada uma revisão sistemática para identificar estudos observacionais que investigaram a associação entre mortalidade e depressão em países de renda média ou baixa. Dois revisores trabalharam independentemente para selecionar artigos, extrair dados e avaliar a qualidade dos estudos. Uma meta-análise foi realizada a partir dos dados extraídos dos estudos incluídos na revisão sistemática. 2) Foi realizado um estudo de coorte utilizando a amostra do "São Paulo Ageing & Health Study" (SPAH), investigação que incluiu idosos com 65 anos ou mais, residentes de áreas economicamente menos favorecidas na região Oeste da cidade de São Paulo. Os participantes foram identificados por arrolamento domiciliar e entrevistados em seus domicílios seguindo protocolo padronizado de pesquisa. A definição de depressão e sintomas depressivos foi realizada a partir dos instrumentos Geriatric Mental State (GMS) e Inventário Neuropsiquiátrico (NPI). Os dados de seguimento foram extraídos a partir das declarações de óbitos dos residentes do estado de São Paulo através de procedimento de linkage de dados com os bancos de declarações de óbitos da fundação SEADE. Foram examinadas as associações independentes entre depressão e sintomas depressivos e mortalidade através de modelos de riscos proporcionais de Cox e também foi elaborada curva de sobrevida de Kaplan Meier. **RESULTADOS:** 1) Foram incluídos 10 estudos, com um total de 13.828 participantes (2.402 deprimidos e 11.426 não-deprimidos) de 6 países (Brasil, 4 artigos; China, 2 artigos; Botswana, Índia, África do Sul e Coréia do Sul, 1 artigo). O risco relativo total não ajustado (RR) de mortalidade em idosos com depressão em relação aos não deprimidos foi de 1,62 (IC95% 1,39-1,88; p <0,001), com alta heterogeneidade (I^2, 66%; IC95% 33-83; p <0,005). Após o ajuste para o viés de publicação, o RR geral diminuiu para 1,60 (IC95%; 1,37-1,86). Não foram observadas diferenças significativas entre os subgrupos, exceto aqueles definidos pela qualidade do estudo. Os estudos de alta qualidade tiveram um RR agrupado de 1,48 (IC95% 1,32-1,67), enquanto os estudos de baixa qualidade resultaram em um RR agrupado de 1,82 (IC95% 1,25-2,65). 2) Dos 1.967 participantes do SPAH, 443 (22,52%) apresentaram sintomas depressivos e 90 (4,58%) preenchiam critérios para diagnóstico de depressão pela CID-10 no início do seguimento. Foram observados 688 (34,98%) óbitos no seguimento. Presença de sintomas depressivos (HR=1,23; IC95% 1,03-1,46; p=0,022) e depressão (HR=1,75; IC 95% 1,29-2,37; p <0,001) no início do seguimento estiveram positivamente associadas à mortalidade por todas as causas. Sintomas depressivos (HR=1,26; IC 95% 1,04-1,53; p=0,018) persistiram associados a mortalidade mesmo após controle por variáveis confundidoras, enquanto depressão (HR=1,20; IC95% 0,85-1,67; p=0,296) perdeu significância estatística ao se adicionar ao modelo variáveis relacionadas a comorbidades. Considerando causas especificas de óbitos, sintomas depressivos apresentaram associação significativa com óbitos por doenças cardiovasculares (HR=1,48; IC95% 1,12-1,95; p=0,006) e depressão apresentou associação com óbitos por câncer (HR=2,26; IC95% 1,17-4,36; p=0,015). **CONCLUSÃO:** A depressão está associada ao excesso de mortalidade em idosos que vivem em países de baixa e média renda. Além disso, esse excesso de mortalidade não difere substancialmente do encontrado em países de alta renda. Já sintomas depressivos e depressão estiveram associados ao aumento de mortalidade em idosos entre os participantes do SPAH. Dado que sintomas depressivos e depressão aumentam o risco de óbito, um melhor entendimento sobre essa relação e estratégias de provisão de serviços de saúde mental, em especial em países de média e baixa renda, são necessários já que essas condições clínicas modificáveis muitas vezes não são reconhecidas ou tratadas adequadamente.

Descritores: depressão; mortalidade; idoso; saúde pública; epidemiologia; países de baixa e média renda.

ABSTRACT

Brandão DJ. *Survival in the elderly with depression/depressive symptoms and low socioeconomic status*: 10 years of follow-up of São Paulo Aging and Health Study (SPAH) [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

INTRODUCTION: Low and middle income countries represent more than 85% of the world population of 7 billion people. In these countries, the elderly population has grown rapidly in recent decades. This rapid growth is being accompanied by the increase in aggravations related to aging and changes in the morbidity and mortality pattern. Among the risk factors that have been shown to be associated with excess mortality are depression. However, much of the research on the association of depression with mortality is from high-income countries. **OBJECTIVES:** 1) To investigate the association between depression and mortality in the elderly living in low- and middle-income countries 2) To investigate the association of depressive / depressive symptoms and all-cause and specific-cause mortality in a cohort of elderly living in the western zone of São Paulo over a period of 10 years of follow-up. **METHODS:** 1) A systematic review was conducted to identify observational studies that investigated the association between mortality and depression in middle- and low-income countries. Two reviewers independently worked to select articles, extract data, and evaluate the quality of the studies. A meta-analysis was performed from the data extracted from the studies included in the systematic review. 2) A cohort study was carried out using a sample from the São Paulo Aging and Health Study (SPAH), an investigation that included elderly people aged 65 years and over, from economically disadvantaged areas in the western region of the city of São Paulo. Participants were identified by household survey and interviewed in their homes following a standardized research protocol. The definition of depression and depressive symptoms was performed using the Geriatric Mental State (GMS) and Neuropsychiatric Inventory (NPI) instruments. The follow-up data were extracted from the statements of deaths of the residents of the state of São Paulo through a data linkage procedure with the database of death declarations of the SEADE foundation. We examined the independent associations between depression and depressive symptoms and mortality through Cox proportional hazards models and also elaborated the Kaplan Meier survival curve. **RESULTS:** 1) Ten studies were included, with a total of 13,828 participants (2,402 depressed and 11,426 non-depressed) from 6 countries (Brazil, 4 articles; China, 2 articles; Botswana, India, South Africa and South Korea, 1 article) were included. The overall unadjusted relative risk (RR) of mortality in depressed relative to non-depressed participants was 1.62 (95% CI 1.39-1.88; p <0.001), with high heterogeneity (I^2=66%; 95% CI 33-83; p<0.005). After adjustment for publication bias, the RR decreased to 1.60 (95% CI 1.37-1.86; p<0.001). No significant differences were observed between subgroups except those defined by study quality. The high quality studies had a pooled RR of 1.48 (95% CI 1.32-1.67; p<0.001), while the low quality studies resulted had a pooled RR of 1.82 (95% CI 1.25-2.65; p<0.005). 2) Of the 1,967 participants, 443 (22.52%) had depressive symptoms and 90 (4.58%) had a diagnosis of depression by ICD-10 at the beginning of follow-up. There were 688 (34.98%) deaths at follow-up. Presence of depressive symptoms (HR=1.23; 95% CI 1.03-1.46; p=0.022) and depression (HR=1.75; 95% CI 1.29-2.37; p<0.001) at the beginning of follow-up were positively associated with all-cause mortality. Depressive symptoms (HR=1.26; 95% CI 1.04-1.53; p=0.018) persisted associated with mortality even after controlling for confounding variables, while depression (HR=1.20; 95% CI 0.85-1.67; p=0.296) lost association when variables related to comorbidities were added to the model. Considering specific causes of death, depressive symptoms had a significant association with death due to cardiovascular diseases (HR=1.48; 95% CI 1.12-1.95; p=0.006), and depression was associated with cancer deaths (HR=2.26; 95% CI 1.17-4.36; p=0.015). **CONCLUSION:** Depression is associated with excess mortality in the elderly living in low- and middle-income countries. In addition, this excess mortality does not differ substantially from that found in high-income countries. Depressive symptoms and depression were associated with increased mortality in the elderly. Given that depressive symptoms and depression increase the risk of death, a better understanding of this relationship and strategies for providing mental health services, especially in middle- and low-income countries, are necessary since these modifiable clinical conditions are often not recognized or properly handled.

Keywords: depression; mortality; aged; public health; epidemiology; low- and middle-income countries.

1. Introdução

Países de baixa e média renda representam mais de 85% da população mundial de 7 bilhões de pessoas.[1] Nesses países, a população acima de 60 anos apresentou acelerado crescimento nas últimas décadas, sendo que em 2015 representava 22,1% da população de países de alta renda, 10,5% de renda média e 5,2% em países de baixa renda.[2,3] Espera-se que o número de pessoas com 60 anos ou mais triplique, aumentando de 841 milhões em 2013 para 2 bilhões em 2050 e para 3 bilhões em 2100.[1]

No Brasil, vem ocorrendo um envelhecimento populacional rápido e acentuado. Isto se deve principalmente ao declínio nas taxas de fecundidade e mortalidade.[4] A população com 60 anos ou mais, no censo de 2010, constituía 7,4% do total de brasileiros, porém as projeções são de que em 2050 a parcela de idosos perfaça 22% ou mais da população total do Brasil.[5] O país tem experimentado um importante aumento da longevidade, sendo a população de 80 anos e mais a que apresenta as maiores taxas de crescimento.[4] Certamente, o rápido crescimento da população idosa está sendo acompanhado de aumento dos agravos relacionados ao envelhecimento.[3] Como consequência desse envelhecimento populacional, houve uma mudança de padrão nas causas de morbimortalidade da população.[6] A transição epidemiológica trouxe um aumento importante das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) associado a uma mudança gradual no perfil de doenças que são determinantes importantes para a morbimortalidade e, consequentemente, trouxe alterações na utilização dos recursos de saúde e na necessidade de políticas públicas para essa

população idosa.[6] Apesar disso, as DCNTs ainda são preteridas nas políticas de saúde pública dos países de baixa e média renda.[7,8]

Os transtornos mentais têm exercido um papel fundamental na carga das doenças no mundo e, assim como as morbidades físicas, são condições potencialmente preveníveis e tratáveis.[9,10] Segundo o relatório da OMS, o Global Burden of Disease, que introduz medidas importantes como o "disability adjusted life years" (DALYs), ou seja, o conceito de anos de vida saudável perdidos por morte prematura ou vividos com incapacidade, em 2010 mostrou como suas principais causas doença cardíaca isquêmica, infecções respiratórias, acidente vascular cerebral, doenças diarreicas e aids. Transtornos mentais e de comportamento representaram 7,4% do DALYs, e depressão maior passou a ser a 11ª causa de DALYs.[10,11]

Outra medida importante, a de anos vividos com incapacidade ("years lived with disability" – YLDs), que em conjunto com a medida de anos de vida perdidos por morte prematura ("years of life lost" – YLLs), constitui o DALYs.[10] O Global Burden of Diseases aponta que os transtornos mentais e de comportamento representaram 22,7% de todos os YLDs, tendo aumentado 37,0% entre 1990 e 2010.[10] Somente os transtornos depressivos representaram 9,6% desse total. Os transtornos musculoesqueléticos representaram 21,3% de todos os YLDs, doenças circulatórias e cardiovasculares 2,8% (doença cardíaca isquêmica e acidente vascular cerebral foram responsáveis por 60,0% dessa categoria) e doenças respiratórias crônicas 6,3% (DPOC e asma foram os maiores responsáveis nessa categoria).[10]

Os fatores de risco para mortalidade em pessoas idosas estão relacionados a condições como comprometimento cognitivo[12,13], incapacidade

functional[10], estado nutricional precário[14], solidão e redes sociais limitadas[15]. Entre as condições clínicas que têm demonstrado associação com excesso de mortalidade está a depressão.[16] Em meta-análises sobre o tema observou-se um risco relativo (RR) de 1,64 (IC 95%1,56-1,76) para a associação de depressão com mortalidade, e considerando apenas amostras em comunidade, o RR foi de 1,81 (IC 95% 1,58-2,07).[17,18] Entretanto, essa associação nem sempre é observada, principalmente em estudos que avaliam a presença de sintomas depressivos.[19] Considerando um gradiente de gravidade dos sintomas entre os status depressivos, é de se esperar que exista uma maior associação entre depressão e mortalidade do que entre sintomas depressivos e mortalidade.[20] Por outro lado, os fatores que poderiam explicar os mecanismos pelo quais o status depressivo influencia no aumento da mortalidade não parecem ser diferentes nos dois grupos.[21] Os mecanismos pelos quais os sintomas depressivos estão associados à mortalidade em idosos podem ser explicados por fatores sociodemográficos, comportamentais, exacerbação de comorbidades e mecanismos fisiopatológicos.[19] Por exemplo, fatores comportamentais não saudáveis frequentes em pessoas deprimidas, tais como: tabagismo, sedentarismo, consumo de álcool e baixa adesão aos tratamentos poderiam contribuir para eventos cardiovasculares desfavoráveis.[22] Associação entre aumento da incidência de câncer em pessoas com depressão também foi observada.[23] Os mecanismos psicofisiológicos aos quais isso pode estar ligado são a desregulação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, a função imune prejudicada e a variação diurna do cortisol e da melatonina.[24]

Considerando a alta prevalência de sintomas depressivos em países de baixa e média renda e o potencial de mortalidade associada à depressão, é de

se esperar que esse seja um problema de grande impacto nesses países.[17,25,26] Por sua vez, grande parte das pesquisas sobre a associação da depressão com mortalidade é executada em países de alta renda.[27] Em um levantamento sobre as prioridades de pesquisa em saúde mental nos países de baixa e média renda identificou-se a necessidade de estudos sobre depressão e a realização de estudos de prevalência e de fatores de risco.[28]

2. Revisão da literatura

2.1. Sintomas depressivos e mortalidade em idosos

A denominação do conjunto de sintomas depressivos tem variado entre os estudos. Têm sido chamados de sintomas depressivos clinicamente significativos, depressão subsindrômica, depressão subliminar (subthreshold depression) e de depressão menor.[29] Segundo o Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) IV, considera-se que uma pessoa tem um transtorno depressivo menor se apresentar de 2 a 4 sintomas depressivos, sendo um deles humor deprimido ou perda de interesse ou prazer, durante um período de duas semanas, que não preencha critérios diagnóstico para depressão maior.[30] Embora depressão menor ou sintomas depressivos não sejam considerados um diagnóstico clínico e tenha sido retirado do DSM-5[31], essa condição vem sendo associada a diversos desfechos desfavoráveis à saúde: presença de comportamentos não saudáveis[32]; diminuição dos níveis de qualidade de vida[33]; aumento do uso de serviços de saúde[34]; e incapacidade[35]. Portanto, essa condição clínica não deveria ser negligenciada e deveria ser passível de intervenção.[36]

Muitos desses estudos examinando a presença de sintomas depressivos utilizaram um ponto de corte em instrumentos diagnósticos e diagnóstico auto relatado para indicar a presença de sintomas depressivos.[37] Estudos que usaram o Geriatric Mental State (GMS) para avaliar o quadro apresentaram taxas de prevalência entre 12,3% e 21,3%.[38–40] Avaliação de sintomas depressivos em três países de baixa e média renda com o instrumento EURO-D, utilizado em estudos na Europa, mostrou prevalências entre 23,0% e

24,1%.[41] No Brasil, a proporção de sintomas depressivos encontrada em idosos tem valores entre 18,1% e 38,5%.[42,43]

Não está claro se o aumento de taxas de mortalidade está presente somente em indivíduos com depressão ou também naqueles que apresentam apenas sintomas depressivos.[44] Diversos estudos têm relatado resultados positivos na associação de sintomas depressivos e mortalidade[45–48] embora existam estudos que não encontraram nenhuma associação[49,50]. É possível que o aumento da taxa de mortalidade nessas amostras seja parcialmente atribuído a erros de classificação entre portadores de sintomas depressivos e deprimidos.[20] Contudo, também é possível que o aumento da taxa de mortalidade exista não apenas na depressão, mas também na presença de sintomas depressivos. Considerando-se um gradiente de gravidade dos sintomas entre os status depressivos, é de se esperar que exista uma maior associação entre depressão e mortalidade do que entre sintomas depressivos e mortalidade.[20]

Em meta-análise realizada em 2013 buscou-se avaliar o impacto dos sintomas depressivos na mortalidade e foi observado que depressão exerce maior impacto na mortalidade do que sintomas depressivos.[20] Essa diferença foi pequena e não significativamente estatística (RR 1,13, IC 95% 0,98–1,30), porém apresentou uma tendência (P=0,1) indicando um aumento do risco de mortalidade na depressão.[20] Apesar disso, o impacto na mortalidade e na morbidade dos sintomas depressivos não deve ser subestimado, uma vez que os sintomas depressivos são mais prevalentes que a depressão e são condições que prejudicam a qualidade de vida, com um grande impacto nos serviços de saúde e nos custos econômicos.[51,52]

2.2. Depressão e mortalidade em idosos

Diversas revisões sistemáticas e meta-análises buscaram evidenciar a associação de depressão com mortalidade.[17–19,53–55] Essa associação tem sido demonstrada em muitos estudos de seguimento e em diferentes populações, seja em amostras populacionais[18] ou em grupos específicos de pacientes com infarto[56], acidente vascular cerebral[57], diabetes[58], DPOC[59], câncer[60], entre outros.

Em revisão sistemática realizada em 1999, dos 57 estudos incluídos, 29 (51%) apresentaram associação positiva, 13 (23%) negativa, e 15 (26%) identificaram resultados divergentes entre análises de subgrupos.[55] Em revisão sistemática realizada em 2014, dos 293 estudos incluídos, 164 (56%) apresentaram associação positiva entre depressão e mortalidade.[17]

Em meta-análise de estudos populacionais realizada em 2002, foi encontrada associação entre depressão e mortalidade com RR de 1,81 (IC 95% 1,58-2,07) sem análise ajustada e 1,65 (IC 95% 1,51-1,81) após ajuste excluindo os estudos que contribuíram com maior heterogeneidade.[18] Em meta-análise realizada em 2014, que incluiu estudos em população geral, o RR foi de 1,59 (IC 95% 1,47-1,71).[17] Esses resultados sugerem que depressão contribuiu para o aumento da mortalidade.

É importante relatar algumas características dos estudos que compuseram as revisões sistemáticas e meta-análises destacadas que podem interferir diretamente nos resultados descritos: parece existir uma grande heterogeneidade entre os estudos; a grande maioria dos estudos foi realizada nos Estados Unidos da América e Europa; parece existir um predomínio de estudos de baixa qualidade; foi observada uma grande variabilidade nos

instrumentos de mensuração de depressão; muitos estudos não realizaram ajustamento para variáveis importantes consideradas confundidoras nessa associação; e poucos estudos oferecem especulações sobre mecanismos através dos quais a depressão talvez possa interferir no aumento do risco de óbitos.[17–19,53–55] Essas características fazem com que a associação entre depressão e mortalidade deva ser analisada com cautela.

2.3. Fatores relacionados à mortalidade em idosos com depressão

O mecanismo causal de como a depressão pode induzir aumento da mortalidade ainda não está bem definido.[19,55] Em geral, supõe-se que a mortalidade induzida pela depressão talvez seja mediada por uma combinação complexa de fatores sociais, comportamentos não saudáveis, comorbidades e mecanismos fisiopatológicos.[17]

2.3.1. Sociodemográficos

O excesso de mortalidade relacionado à depressão parece ser maior em homens que em mulheres. Em meta-análise recente, a diferença do risco foi de 2,04 (IC 95% 1,76-2,37) para homens e 1,55 (IC 95% 1,32–1,82) para mulheres.[61] Embora alguns estudos apontem nessa direção, outros não confirmaram essa associação.[62,63] O exato mecanismo para essa diferença não está claro, especulam-se alguns prováveis mecanismos: aumento dos riscos de morte por problemas cardiovasculares, comportamentos não saudáveis como fumar e beber e risco de suicídios consumados são mais frequentes em homens que em mulheres.[55,64] Outra explicação poderia ser a de que a depressão

muitas vezes não é reconhecida em homens[65] e quando é detectada pode refletir uma condição mais grave[61].

Determinantes sociais normalmente são definidas por variáveis relacionadas a educação, nível social e renda.[66,67] Revisões sistemáticas usando amostras populacionais relatam pouca ou nenhuma evidência de diferenças de acordo com a determinação social na recorrência ou persistência de depressão entre adultos.[68,69] Por outro lado, meta-análise sobre iniquidades socioeconômicas na depressão indicou que os indivíduos com baixo nível socioeconômico apresentaram maiores chances de apresentarem depressão (OR=1,81; p <0,001), mas as chances de recorrência (OR=1,24; p = 0,004) foram menores do que as chances de persistir com depressão (OR=2,06; p <0,001).[70] Além disso, estudos têm demonstrado que depressão é mais persistente em desempregados[71], naqueles com baixo nível educacional[72] e com baixa renda[66,70]. Apesar de existirem sólidas evidências de que as desigualdades sociais são determinantes para a morbi-mortalidade[73–76], são escassos os estudos sobre diferenças sociais na mortalidade associada à depressão.[77,78] Era de se esperar, devido à maior prevalência de depressão e à possibilidade de cronicidade, que os determinantes sociais estariam relacionados à maior mortalidade em pessoas com depressão, porém, nos poucos estudos que avaliaram mortalidade e sua relação com determinantes sociais, não foram observadas associações significativas nessa relação.[79,80] Estudos populacionais longitudinais que examinaram o risco de eventos cardiovasculares em pessoas deprimidas evidenciaram que o risco associado à depressão diminuiu cerca de 20% ou menos após condições sociodemográficas (idade, sexo, nível de escolaridade) serem consideradas.[22,81,82]

2.3.2. Comportamentais

Um dos fatores mais estudados que poderia intermediar essa relação é o tabagismo.[83] Existe uma maior proporção de tabagismo entre os deprimidos.[84] As pessoas deprimidas não só fumam com mais frequência, como também são menos propensas a deixar de fumar e podem inalar mais profundamente e fumar mais cigarros do que os não-deprimidos.[85] Outro comportamento não saudável que está mais presente em depressivos é o alcoolismo.[55,86]

Pessoas deprimidas são menos propensas a realizar atividades físicas.[32,87] Além disso, também costumam ter uma alimentação menos saudável e tendem a ter valores de IMC mais extremos.[45]

Em pacientes com doenças orgânicas, a depressão pode ter um impacto desfavorável na adesão ao tratamento prescrito.[21] Além disso, os deprimidos também são menos propensos a cumprir as recomendações médicas.[88]

Padrões comportamentais não saudáveis são fatores confundidores entre a associação de depressão e aumento do risco de mortalidade. A prevalência mais elevada de comportamentos não saudáveis descritos pode explicar em parte essa associação.

2.3.3. Comorbidades

Várias meta-análises de estudos longitudinais entre indivíduos sem doenças orgânicas prévias sugerem que a depressão aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes[89], hipertensão[90], acidente vascular cerebral[91], obesidade[92], demência[93] e câncer[60]. Esses achados convergem na direção

de que depressão aumenta o risco global de mortalidade subjacente a essas doenças.[94]

Porém não é somente em indivíduos sem doença orgânica prévia que a depressão tem sido associada a maior mortalidade. Observa-se aumento da mortalidade em pacientes deprimidos na presença de doenças orgânicas crônicas instaladas.[95] Por sua vez, também são observadas associações positivas entre depressão e mortalidade em grupos específicos de portadores de doença cardíaca[56], câncer[60], acidente vascular cerebral[57], diabetes[58] e DPOC[59]. Em meta-análise que buscou evidenciar a presença de depressão e o aumento de mortalidade em grupos específicos, os achados convergiram para um aumento de mortalidade em doença cardíaca (RR=1,72; IC 95% 1,56–1,90), câncer (RR=1,61; IC 95% 1,37–1,88), diabetes (RR=1,61; IC 95% 1,21–2,15) e DPOC (RR=2.72; IC 95% 1,96–3,77).[17]

Essa mesma meta-análise, porém, observou que a associação entre depressão e mortalidade não é substancialmente diferente entre amostras baseadas na comunidade e amostras de pacientes com doenças específicas, sugerindo que a associação entre depressão e mortalidade pode ser melhor explicada por mecanismos tais como desregulação fisiopatológica e fatores de estilo de vida do que por mecanismos específicos da doença.[17]

Por sua vez, não apenas na população geral, mas também em grupos específicos de doenças orgânicas, a depressão aumenta o risco de mortalidade, sugerindo que a depressão impacta tanto a incidência quanto o prognóstico da doença.[17,94]

2.3.4. Mecanismos fisiopatológicos

Algumas alterações fisiopatológicas têm sido descritas como fatores relacionados ao aumento de mortalidade em idosos com depressão. Descreveremos a seguir evidências de desregulação fisiopatológicas, com foco no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, desregulação imunoinflamatória e metabólica.

A desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal desempenha um papel central na fisiopatologia da depressão.[96] A alteração nesse eixo induz a maiores níveis diurnos de cortisol, não-supressão após a ingestão de dexametasona e níveis mais altos de hormônio liberador de corticotrofina e adrenocorticotrofina entre pessoas com depressão.[97] A desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal também pode ajudar a explicar consequências desfavoráveis, por exemplo, doença cardiovascular ou diabetes, observadas entre pessoas deprimidas.[98,99]

Um conjunto de evidências tem indicado que depressão está associada à desregulação inflamatória e imune.[100] Os mediadores inflamatórios são representados principalmente por citocinas pró-inflamatórias como as interleucina-6 e TNF-α que são produzidas pelas células imunes em resposta a desafios imunológicos.[100] Esse aumento de citocinas pró-inflamatórias em células periféricas, como os hepatócitos, levam à síntese de proteínas de fase aguda (por exemplo, proteína C-reativa) responsáveis pela resposta inflamatória sistêmica.[101,102] Elevações sistêmicas dessas moléculas na ausência de infecção ou lesão tecidual são consideradas anormais e aumentam o aparecimento de doenças cardiovasculares, diabetes e mortalidade.[101,102] A presença de proteínas de fase aguda periféricas pode ser relacionada a um

estado inflamatório no sistema nervoso central. Citocinas pró-inflamatórias produzidas perifericamente podem, por vezes, atravessar a barreira hematoencefálica.[100] Por sua vez, citocinas pró-inflamatórias desempenham papéis cruciais na resposta ao estresse e na regulação da neurogênese adulta e, portanto, podem induzir ao desenvolvimento de sintomas depressivos.[103]

Depressão tem sido associada à presença de síndrome metabólica.[104] As desregulações metabólicas clínicas são frequentemente avaliadas no contexto da síndrome metabólica: um agrupamento de fatores gerais de risco metabólico, incluindo obesidade abdominal, aumento da glicose no sangue (hiperglicemia), pressão arterial elevada, triglicerídeos aumentados e diminuição do colesterol HDL.[22] A síndrome metabólica indica um estado pré-clínico, caracterizado por um agrupamento de fatores de risco bem estabelecidos, para o desenvolvimento de doença cardiovascular e diabetes.[105] Uma hipótese para a conexão entre desregulação metabólica e depressão é que tecido adiposo branco, especialmente na região abdominal, é um órgão endócrino ativo que produz citocinas e hormônios inflamatórios (por exemplo, a leptina) e, portanto, um dos principais contribuintes para as respostas imunometabólicas patogênicas no sistema nervoso central. Por exemplo, a leptina mostrou afetar a estrutura hipocampal e cortical através de suas ações na neurogênese, crescimento de axônio, sinaptogênese e regulação da morfologia dendrítica.[106] Outra hipótese é que outras desregulações fisiopatológicas relacionadas à depressão podem constituir vias subjacentes compartilhadas para alterações metabólicas, uma vez que existe uma grande interconexão de síndrome metabólica e inflamação já que o tecido adiposo abdominal produz citocinas.[107]

2.4. Mortalidade em idosos com depressão e doenças cardiovasculares

Um dos achados mais importantes na associação entre depressão e mortalidade são as doenças cardiovasculares.[22] Embora a causa exata da associação entre depressão e morbidade e mortalidade cardiovascular seja desconhecida, vários mecanismos fisiológicos possivelmente explicam essa relação. São descritos ao menos dois mecanismos principais que podem explicar essa relação. Primeiro relacionado a aspectos fisiopatológicos, o estresse mental pode desencadear episódios de infarto do miocárdio transitório em pacientes suscetíveis à doença arterial coronariana, e esses episódios são preditores significativos de eventos cardíacos fatais e não fatais.[108,109] A diminuição do tônus vagal e aumento do tônus simpático e da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal podem diminuir a variabilidade da frequência cardíaca e aumentar os níveis de catecolaminas e cortisol que, por sua vez, aumentam o consumo de oxigênio miocárdico, o tônus basal da artéria coronária, diminuem o limiar de fibrilação cardíaca e alteram a trombogênese.[110–112] Alterações nos receptores de serotonina nas plaquetas e aumento dos níveis de catecolaminas e serotonina também podem promover o acúmulo de plaquetas e subsequente trombose.[113] A depressão também pode influenciar as doenças cardiovasculares através de associação com fatores de risco cardíaco conhecidos, incldluindo o abuso do tabaco[85], sedentarismo[87] e dieta inadequada[114]. Além disso outros mecanismos alternativos são descritos por Penninx, 2017[22]: "hipótese de confusão residual" como mecanismo que liga a depressão à desfechos cardiovasculares; efeitos iatrogênicos relacionados aos antidepressivos; e fatores que influenciam paralelamente tanto o risco

cardiovascular quanto o risco de depressão, mas potencialmente independentemente um do outro.

2.5. Mortalidade em idosos com depressão e câncer

Em meta-análise publicada em 2010, os estudos que incluíram amostras com diagnóstico de depressão antes do desenvolvimento do câncer não demonstraram uma associação ou demonstraram uma fraca associação entre depressão e mortalidade em pacientes com câncer.[115] Meta-análise publicada em 2009 apresentou evidências razoáveis de que a depressão prediz mortalidade (RR=1,39; IC 95% 1,10-1,89; P = 0,03), mas não progressão (RR=1,23; IC 95% 0,85-1,77; P = 0,28), em pacientes com câncer.[116]

A relação entre depressão e aumento de mortalidade relacionada ao câncer tem sido sugerida por alguns mecanismos que são descritos a seguir. Parece existir um aumento significativo na incidência de câncer em portadores de depressão, uma vez que o estresse relacionado à depressão pode ter um efeito negativo em processos celulares envolvidos no reparo de DNA danificado.[23,117] Esse mecanismo ainda pode acelerar o crescimento de células tumorais e promover a migração tumoral e sua capacidade invasiva[118] o que, subsequentemente, resulta em desfechos desfavoráveis do câncer[119].

2.6. Mortalidade em idosos com depressão e suicídio

O excesso de mortalidade em transtornos psiquiátricos tem sido hipotetizado como sendo causado pelo aumento das taxas de suicídio.[120] Depressão é o distúrbio psiquiátrico mais comum em pessoas que morrem por suicídio.[121] Em meta-análise realizada em 2000 estimou-se o risco de óbito por

suicídio em 2,2% ao longo da vida entre os deprimidos e 0,5% na população geral.[122] Além disso, no grupo de deprimidos, o suicídio é mais incidente entre os homens do que entre as mulheres[61] e mais em idosos do que em jovens[123].

Em revisão sistemática que avaliou a mortalidade em pessoas com depressão (população geral e em doenças especificas) foi observado que o suicídio representou menos de 1% das mortes.[55] Assim, o suicídio pode explicar uma pequena parte do excesso mortalidade entre deprimidos, no entanto, parece pouco provável que o aumento do risco de mortalidade no grupo deprimido possa ser completamente explicado por um aumento de mortes relacionadas a suicídios.[21]

2.7. Encadeamento (Linkage) de banco de dados em estudos epidemiológicos

Muitos estudos longitudinais que investigam a associação de depressão com mortalidade utilizam a técnica de encadeamento de banco de dados ou linkage para constituir sua base de dados de seguimento. Essa técnica permite integração de informações de duas fontes de dados independentes.[124] No linkage, os registros de cada uma das fontes, tidos como relacionados a um mesmo indivíduo, são pareados de forma a poderem ser tratados como um registro único para aquele indivíduo, permitindo o estabelecimento de um banco de dados único, contendo variáveis dos diferentes bancos de dados.[124]

No setor da saúde, o encadeamento de arquivos pode ser usado para permitir a reutilização de bases de dados secundários para finalidades diferentes daquelas para as quais o banco foi criado e, com isso, diminuir os custos na aquisição de dados para pesquisa.[124] Alguns exemplos do uso de

encadeamento de arquivos em estudos de saúde pública: acompanhamento de nascidos-vivos e óbitos por causas gerais e específicas; na construção, manutenção e uso de registros administrativos de saúde; na recuperação de dados sobre a história clínica de pacientes; em estudos ecológicos e dos custos dos cuidados de saúde.[125]

Os procedimentos de relacionamento de registros podem ser determinísticos, probabilísticos ou uma combinação de ambos os métodos. No linkage determinístico, ligam-se pares de registros em bases diferentes através de identificadores específicos. A ausência de um identificador unívoco limita a utilização dessa técnica no Brasil.[126] Por sua vez, é possível utilizar identificadores comuns às duas bases de dados que permitem identificar e classificar os registros comparados como pares ou não-pares.[127] Para isso, a escolha das variáveis deve ser feita com cuidado e critério. Algumas variáveis utilizadas para linkage determinístico são: nome, nome da mãe, sexo, data de nascimento e documentos oficiais, entre outros.[124] No linkage determinístico ainda é possível utilizar as funções de “similaridade” e de “igualdade”. A função de similaridade, normalmente utilizada para nomes, pode variar no intervalo [0,1], onde 1 (um) representa palavras iguais. Já a função de igualdade não permite nenhum grau de discrepância entre as variáveis e é utilizada normalmente para datas e números de documento.[127] Uma crítica a esse método é que pode não refletir a incerteza possível para pares potenciais, podendo ser selecionados dois pares potenciais formados com uma concordância cada.[127] Exemplificando, deve-se selecionar um par verdadeiro entre dois pareamentos, para um, há concordância na variável sexo e discordância no nome do indivíduo; para o outro, há discordância em sexo e

concordância em nome. Dessa maneira, em alguns casos pode envolver decisões subjetivas ou a elaborações de critérios definidos previamente.[127]

Uma alternativa ao método determinístico é o método probabilístico, que utiliza probabilidades para determinar se um par de registros refere-se a um mesmo indivíduo.[128] Esse método baseia-se na utilização de campos identificadores comuns presentes nas bases. Esses identificadores são usados conjuntamente para o cálculo de um escore que traduz o grau de concordância entre os registros de cada par formado e aplica-se um ponto de corte para determinar quais são os pares verdadeiros.[129] O linkage probabilístico é o método indicado quando: não há informação confiável, há um número insuficiente de identificadores, ou por outras razões ligadas ao tipo de identificador utilizado.[130]

Em um estudo que buscou avaliar a acurácia entre os dois métodos de linkage, determinístico e probabilístico, nos registros de tuberculose no período de 2009 a 2011 no estado do Rio de janeiro, observou-se que a acurácia variou de 87,2% a 95,2% para sensibilidade e 99,8% a 99,9% para especificidade para as técnicas probabilística e determinística, respectivamente.[131] Foi considerado que as duas técnicas apresentaram uma alta concordância para a classificação como par. Apesar de a técnica determinística ter identificado mais registros duplicados que a probabilística, a segunda recuperou registros não identificados pela primeira. Os autores ainda concluem que a experiência do pesquisador deve ser considerada para a escolha da técnica utilizada.[131]

Por fim, independente da técnica utilizada busca-se evitar o relacionamento incorreto dos bancos de dados a fim de evitar viés de informação.[132] Quando ocorre o relacionamento ou pareamento de dois

registros que não são iguais, o fato é denominado “falso positivo” e quando não ocorre o pareamento de dois registros iguais denomina-se “falso negativo”, essas ocorrências podem comprometer substancialmente o encadeamento e comprometer a finalidade a que se propôs esse procedimento.(127)

3. Justificativa

Depressão e sintomas depressivos são importantes problemas clínicos. Suas altas taxas de prevalência e sua associação com mortalidade podem gerar um grande impacto na saúde pública.[20] O conhecimento de condições clínicas associados à sobrevida em populações de idosos, em especial a depressão e os sintomas depressivos, permite ao sistema de saúde o desenvolvimento de políticas públicas de prevenção e possíveis intervenções orientadas para essa população.[28] Apesar de existirem diversos estudos internacionais sobre a relação de depressão/sintomas depressivos e mortalidade, há ainda uma escassez de estudos de amostras de base populacional em países de baixa e média renda e em populações de baixo nível socioeconômico.[18,53] Corroboram para essa afirmativa revisões sistemáticas de estudos de base populacional em que artigos de países de baixa e média renda representam um quantitativo pequeno dos artigos incluídos.[18,53]

As populações idosas de países de baixa e média renda vivem em condições sociais adversas, com dificuldades com moradia, alimentação e outras necessidades.[3] Também têm acesso muito limitado aos cuidados de saúde, incluindo tratamento adequado para condições crônicas, como diabetes, doenças cardiovasculares e doenças mentais, incluindo depressão.[26,133] Portanto, é possível que a associação entre depressão e mortalidade entre os idosos que vivem em países de baixa e média renda possa ser ainda mais forte do que a estimada para países de alta renda. A possibilidade de realizar uma revisão sistemática e meta-análise sobre a relação de depressão e mortalidade em idosos de países de baixa e média renda poderá contribuir para identificar as

características dos estudos sobre o tema nesses países e ainda contribuir para evidenciar se a força dessa associação difere da de países de alta renda.

Além disso, a existência de um grande volume de dados em saúde sendo produzidos continuamente nos diversos sistemas de informação possibilita uma infinidade de utilidades para a pesquisa em saúde, uma vez que possibilita o uso de uma informação para uma finalidade diferente daquela pensada anteriormente.[124] A possibilidade de encadeamento dos dados do São Paulo Ageing and Health Study (SPAH) com um banco de dados secundário de mortalidade amplia a possibilidade de construção de novas investigações epidemiológicas para uma pesquisa original sobre a associação de depressão/sintomas depressivos e mortalidade no Brasil.

4. Objetivos

4.1. Objetivo Geral

Aprofundar o conhecimento acerca da associação entre depressão e mortalidade em idosos.

4.2. Objetivos específicos

1. Investigar, através de uma revisão sistemática e meta-análise, a associação entre depressão/sintomas depressivos e mortalidade em idosos de países de baixa e média renda;
2. Investigar, através de uma pesquisa epidemiológica, a associação de depressão/sintomas depressivos e mortalidade por todas as causas e causas específicas em uma população de idosos.

5. Depressão e excesso de mortalidade em idosos residentes em países de baixa e média renda: revisão sistemática e meta-análise

5.1. Método

Foi desenvolvido um protocolo da revisão sistemática que orientou as etapas de elaboração do estudo (anexo A). Buscou-se relatar o estudo seguindo os itens propostos pelo Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA).[134]

5.1.1. Estratégia de busca

Foi realizada pesquisa em 30 de junho de 2017 nas seguintes bases de dados: Pubmed, Embase, Web of Science, Lilacs e PsycInfo. Quatro grupos de descritores foram combinados utilizando operadores booleanos “OR” e “AND” da seguinte maneira: (“mortalidade” AND “depressão” AND “estudos longitudinais” AND “países de baixa e média renda”). Combinamos termos que indicam mortalidade (sobrevivência, morte), depressão (humor deprimido, transtorno depressivo, depressão), estudos longitudinais (estudos prospectivos, seguimento, coorte) e países de baixa e média renda (baixa renda, países em desenvolvimento, nome dos países, entre outros). Estratégia detalhada da busca pode ser observada no anexo B.

Foram analisadas ainda as referências de 9 artigos de revisão sistemática que examinaram a associação entre depressão e mortalidade em população geral (anexo C). Além disso, foram revisadas as referências dos artigos incluídos

na referida revisão sistemática. Essas estratégias complementares objetivaram a inclusão de artigos que não foram encontrados na estratégia de busca.

5.1.2. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão dos artigos foram: apresentar resultados de estudos longitudinais de base populacional; ter sido realizado em países de baixa e média renda segundo classificação do Banco Mundial e que tenham permanecido como baixa e média renda em, pelo menos, 1/3 da série histórica entre 1987 a 2016[135]; contemplar população acima de 60 anos; depressão ter sido examinada no início do estudo mediante instrumento padronizado de avaliação ou mediante uma entrevista diagnóstica por profissional da equipe de pesquisa; mortalidade identificada durante o seguimento a partir de registros locais ou nacionais de mortalidade ou visitas de seguimento; ter sido publicado em revistas revisadas por pares; idioma da publicação: em inglês, espanhol ou português.

Os critérios de exclusão foram: ausência de dados para calcular as taxas de mortalidade em participantes com e sem depressão; diagnóstico de depressão autorrelatado ou apenas indicado pelo uso de antidepressivos; população abaixo de 18 anos ou que não contemplem população acima de 60 anos; estudos de intervenção, cartas, editoriais, artigos de opinião e resumos de congresso.

Foi utilizada a definição de idoso como indivíduo acima de 60 anos, uma vez que, em países em desenvolvimento, é considerado idoso aquele que tem

60 ou mais anos de idade, segundo recomendação da Organização Mundial de Saúde.[6]

5.1.3. Extração dos dados dos artigos

A leitura dos títulos e resumos, dos artigos completos e a extração dos dados foram feitas de maneira independente pelos revisores Diego José Brandão e Leonardo Ferreira Fontenelle. As discordâncias foram resolvidas por consenso entre os revisores e, quando necessário, foi acionado um terceiro revisor (Simone Almeida da Silva).

As informações dos artigos incluídos foram extraídas através de uma planilha padronizada com entrada dupla que permitiu a observação de inconsistências entre a extração dos dados dos dois revisores e posterior checagem nos artigos originais. Os seguintes dados foram extraídos dos artigos incluídos: nome do autor, ano de publicação, país, população do estudo, faixa etária, instrumento para definição de depressão, número de participantes, prevalência de depressão, tempo de seguimento, óbitos entre os deprimidos, óbitos entre os não deprimidos, medida de efeito e variáveis de ajustamento.

5.1.4. Avaliação de qualidade dos artigos

A avaliação de qualidade foi feita utilizando a adequação às diretrizes para a publicação de artigos observacionais STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology)[136] que contém uma lista de 22 itens essenciais que devem ser descritos no artigo. Foi atribuída uma pontuação por cada item avaliado (em caso de não ser aplicado não se pontua). A pontuação para cada item poderia ser de 0 a 1, sendo que, 0 = Não cumpre

com o item em nenhuma parte; 1= cumpre com o item na totalidade; 0 a 1= cumpre parcialmente para cada item presente. Cada revisor fez a avaliação do item de forma independente e uma média foi realizada entre a pontuação atribuída pelos revisores para cada item, sendo esta a nota final do item. Os itens das diretrizes STROBE pode ser observado no anexo D.

5.1.5. Análise estatística

Embora os estudos tenham utilizado uma variedade de medidas de efeito (hazard ratio, risco relativo, odds ratio), para a presente análise estatística usamos o risco relativo (RR) como medida de efeito. Calculamos o RR não ajustado para todos os artigos. Todas as demais análises foram realizadas apenas com RR não ajustado. Usamos na análise geral e de subgrupo um modelo de efeitos aleatórios para avaliar a estimativa do efeito agrupado e seu intervalo de confiança de 95%. O modelo de efeitos aleatórios é a análise apropriada quando se espera heterogeneidade entre os estudos.[137]

Para avaliar a heterogeneidade, calculamos a estatística I^2 com seu intervalo de confiança de 95 %.[138] Um I^2 próximo a 0% indica ausência de heterogeneidade entre os estudos, próximo a 25% indica baixa heterogeneidade, próximo a 50% indica heterogeneidade moderada e próximo a 75 % indica alta heterogeneidade.[138] Para testar se a heterogeneidade foi significativa, calculamos a Q statistic. Fizemos as análises de subgrupos para identificar a heterogeneidade entre os estudos de acordo com os seguintes subgrupos: país de estudos, dados de óbitos, seguimento, prevalência de depressão, qualidade do estudo e variáveis ajustadas.

Para investigar viés de publicação, usamos o funnel plot e o procedimento Duval & Tweedie's trim-and-fill.[139] Usamos o Egger's test para avaliar a significância do funnel plot.[140]

Para análise estatística utilizou-se o software Stata 13.0.[141] Utilizamos os comandos metan, heterogi, metabias e metatrim do Stata para realizar a meta-análise.

5.2. Resultados

5.2.1. Identificação e seleção dos artigos

Foi examinado um total de 4.517 resumos (3.417 após serem removidos os resumos duplicados), 58 artigos foram selecionados para leitura completa e destes foram excluídos 49 artigos por não adequação ao protocolo da pesquisa (figura 1). Ao final, 10 artigos obtiveram critérios para a inclusão, sendo que 1 destes artigos foi extraído das revisões sistemáticas analisadas.

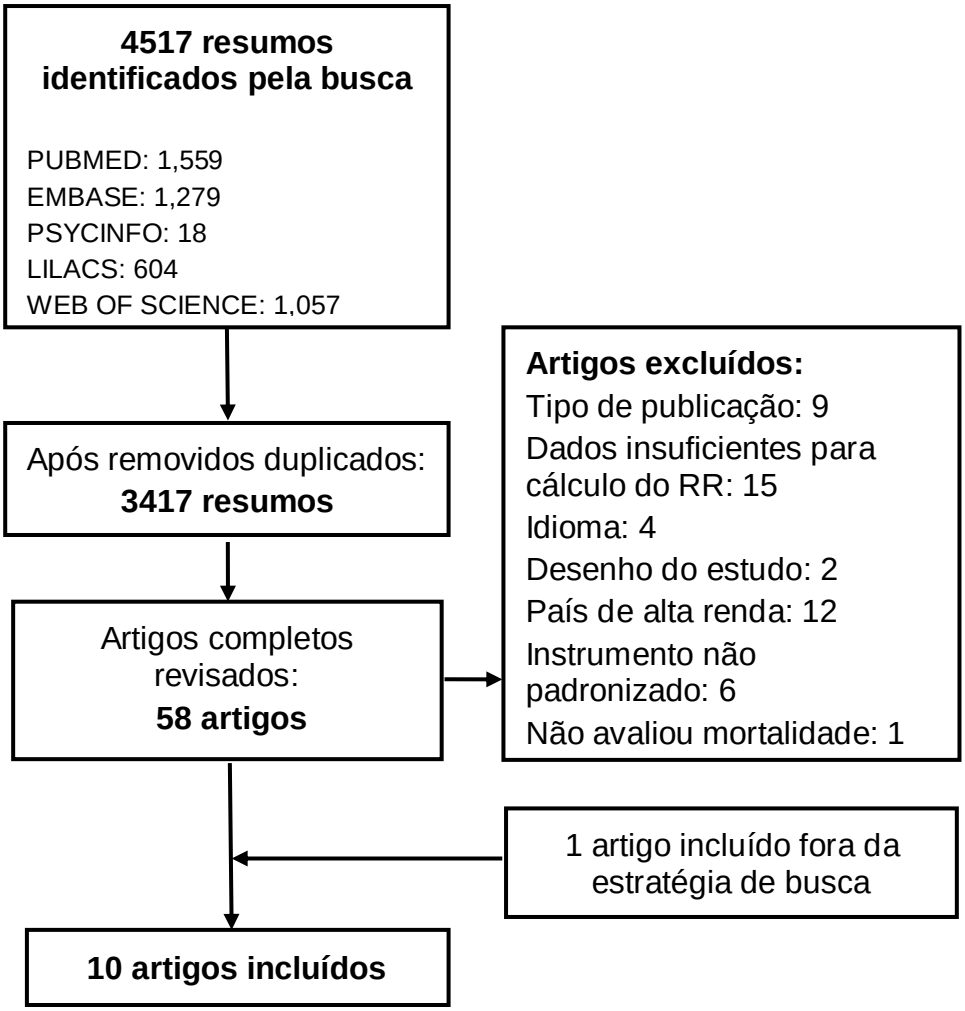

Figura 1. Diagrama de identificação e seleção de artigos da revisão sistemática

5.2.2. Características dos artigos

Entre os 10 artigos incluídos, um total de 13.828 participantes foram acompanhados, dos quais 2.402 (17,34%) apresentaram depressão no início do estudo e 11.426 (82,66%) estavam sem depressão.

Os estudos foram conduzidos nos seguintes países de baixa e média renda: Brasil (4 artigos), China (2 artigos), Botsuana (1 artigo), Índia (1 artigo),

África do Sul (1 artigo) e Coréia do Sul (1 artigo). Houve grande variabilidade entre as amostras, nos estudos selecionados tivemos amostras variando de população de alto nível socioeconômico (1 artigo) até população de baixo nível socioeconômico (2 artigos), e apenas 1 artigo foi uma amostra representativa nacional. O período de acompanhamento mostrou alta variabilidade, variando de 0,7 a 15 anos. Em 4 artigos, a informação sobre estado vital foi adquirida apenas por linkage com sistemas de informação governamental (local/nacional ou base de dados de segurança), nos outros 6 artigos foram adquiridos com visitas de acompanhamento ou com visitas e sistemas de mortalidade locais/nacionais.

Houve grande variabilidade de instrumentos utilizados para avaliar a depressão, o GMS (2 artigos) e o GDS-15 (2 artigos) foram os mais utilizados. Houve também uma grande variabilidade na prevalência de depressão, variando entre 4,3% e 38,5%.

Tabela 1 – Sumário dos artigos incluídos na revisão sistemática.

Autor e Ano	País	População de estudo e Característica da amostra	Idade Média	Definição depressão *	Seguimento (anos)	Amostra (Seguimento)	Informação de óbito	Depressão (%)	Medida de efeito	Medida de efeito bruto (IC 95%)	Variáveis de ajustamento
Maciel et al., 2008[142]	Brasil	>60 anos População com baixo nível sócio econômico	73,7 anos	GDS-15	4,4 anos	310 (279)	Visita de seguimento e cartório local	27,24%	Hazard Ratio	Sem Informação	Sem Informação
Chen et al., 2014 [143]	China	> 60 anos População de zona rural >65 População de zona urbana	71,8 anos	GMS	5,6 anos	3336 (2978)	Visita de seguimento. Coorte urbana, foi consultado sistema local de mortalidade	4,30%	Hazard Ratio	2,07 (1,49-2,89) $	Idade, sexo, zona urbana-rural, nível educação, ocupação, renda familiar, IMC, fuma, etilismo, estado civil, rede social, hipertensão, diabetes, Doença coração e AVC
Clausen et al., 2007 [144]	Botsuana	>60 anos Amostra populacional do país	73,5 anos	MADRS	0,7 ano	372 (265)	Visita de seguimento Parentes ou vizinhos	6,79%	OR	3,6 (0,9-14)	Idade
Diniz et al., 2014 [145]	Brasil	>60 anos População com baixo nível sócio econômico	69,6 anos em deprimidos 68,6 anos em não deprimidos	GHQ-12	10 anos	1606 (1508)	Visita de seguimento e Sistema Nacional de Mortalidade	38,53%	Hazard Ratio	1,56 (1,3-1,88)	Sexo, idade, renda, estado civil, uso de psicotrópicos, aposentadoria, escolaridade, atividades de vida diária, MEEM, uso de álcool e tabaco, hipertensão, diabetes, infarto do miocárdio, doença de chagas, atividade física, IMC
Ferreira et al., 2015 [146]	Brasil	>60 anos Amostra populacional da cidade de Amparo/SP	75,2 anos	GDS-15	7 anos	2209 (2174)	Sistema Nacional de Mortalidade	34,18%	OR	2,395 (1,912-3,000)	Sem Informação

continuação

Autor e Ano	País	População de estudo e Característica da amostra	Idade Média	Definição depressão *	Seguimento (anos)	Amostra (Seguimento)	Informação de óbito	Depressão (%)	Medida de efeito	Medida de efeito bruto (IC 95%)	Variáveis de ajustamento
Jotheeswaran et al., 2010[147]	Índia	>65 anos População de zona urbana	71,4 anos	GMS	4 anos	1005 (748)	Visita de seguimento	3,84%	Hazard Ratio	2,2 (1,1-4,5) $	Idade e sexo
Lima et al., 2009[148]	Brasil	>65 anos População com alto nível sócio econômico	82,76 anos em deprimidos 81,25 anos em não deprimidos	SPES	15 anos	1667 (1639)	Sistema Estadual de Mortalidade	21,10%	OR	1,41 (1,09-1,81)	Sem informação
Yu et al., 1998 [149]	China	>65 anos População do distrito Jing-An em Shanghai	Sem informação	CES-D	5,4 anos	3149 (3094)	Sistema local de mortalidade	11,63%	RR	65-74 anos 1,71 (1,25-2,34) >75 anos 1,82 (1,37-2,41)	Nível de educação, rede social, boas práticas em saúde, fuma, etilismo, deficiência auditiva, acuidade visual, visitas ao médico, asma, doença cardíaca, diabetes, doença renal, câncer, acidente vascular cerebral, tuberculose, hipertensão, insuficiência arterial e venosa, úlceras, hepatite B doença do fígado, anemia e doença de Parkinson.
Ben-Arie et al., 1990[150]	África do Sul	>65 anos População com baixo nível sócio econômico	Sem informação	CATEGO	3,5 anos	150 (143)	Visita de seguimento	15,33%	Sem Informação	Sem Informação	Sem informação
Jeong et al., 2013[151]	Coreia do Sul	>65 anos Cidade de Seongnam	76,34 anos	Entrevista Clínica	4,6 anos	1000 (1000)	Sistema nacional de informação	10,3%	Hazard Ratio	Depressão menor 2,64 (1,61-4,32) Depressão maior 1,68 (0,95-2,98)	Idade, nível de escolaridade, função cognitiva, uso de álcool e tabagismo

* - GDS-15 (Geriatric Depression Scale); GMS (Geriatric Mental State); MADRS (Montgomery and Aasberg Depression Rating Scale); GHQ-12 (General Health Questionnaire-12); SPES (Short Psychiatric Evaluation Schedule); CES-D (Center for Epidemiological Scale-Depression); CATEGO (Present State Examination - Catego System)

$ - Considera na avaliação da associação com mortalidade as categorias: sem depressão, subcaso de depressão e depressão.

5.2.3. Avaliação de qualidade dos estudos

Os escores de qualidade baseados no STROBE variaram de 12,30 a 21,60, ou seja, de 58,57% a 98,18% do escore máximo de 22 pontos (Tabela 2). Sendo que os itens com menor pontuação total foram aqueles relacionados a observação de viés, informações sobre tamanho amostral e dados descritivos dos estudos.

Ben-Arie et al., 1990[150] teve um escore particularmente baixo, tendo sido publicado como um brief report em 1990, portanto, antes do período de padronização do instrumento para redação científica.

Tabela 2 - Avaliação da qualidade de estudos aplicando o checklist do Strength of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)

Autor e ano	Itens Checklist Strobe†																							
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	TOTAL	%‡
Maciel et al., 2008	0,75	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,75	1,00	0,75	1,00	1,00	0,70	0,90	0,75	1,00	0,65	NA	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	19,25	91,67
Chen et al., 2014	0,75	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,80	0,90	0,85	0,00	1,00	0,80	1,00	0,75	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	19,85	90,23
Clausen et al., 2007	0,75	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,75	1,00	0,85	0,30	1,00	0,60	1,00	0,70	1,00	0,83	NA	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	18,78	89,44
Diniz et al., 2014	0,90	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,90	1,00	1,00	0,90	1,00	0,90	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	21,60	98,18
Ferreira et al., 2015	0,75	1,00	1,00	1,00	0,75	1,00	0,60	0,60	0,00	0,75	1,00	0,80	0,42	0,50	1,00	0,90	NA	1,00	0,75	0,75	0,75	1,00	16,32	77,70
Jotheeswaran et al., 2010	1,00	1,00	1,00	1,00	0,80	1,00	0,75	1,00	0,75	1,00	1,00	1,00	1,00	0,75	1,00	1,00	NA	1,00	1,00	1,00	0,50	1,00	19,55	93,10
Lima et al., 2009	0,75	1,00	1,00	1,00	0,90	1,00	0,90	0,75	0,75	0,50	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	NA	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	19,55	93,10
Yu et al., 1998	0,90	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,50	1,00	21,40	97,27
Ben-Arie et al., 1990	1,00	0,50	0,75	1,00	1,00	0,75	0,75	0,60	0,00	0,50	0,60	0,00	0,58	0,10	1,00	0,17	NA	1,00	0,50	1,00	0,50	0,00	12,30	58,57
Jeong et al., 2013	0,75	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,5	0,5	1,00	0,75	1,00	1,00	1,00	1,00	0,75	1,00	1,00	1,00	0	0,75	19,00	86,36

† 0 = Não cumpre com o item em nenhuma parte 1= cumpre com o item na totalidade 0 a 1= cumpre parcialmente; NA = não se aplica

‡ Porcentagem de cumprimento de todos do total de itens excluindo os não se aplica (NA)

5.2.4. Meta-análise

O RR não ajustado para a associação de depressão e mortalidade em idosos em países de baixa e média renda variou entre os estudos individuais de 0,34 a 3,17, com uma estimativa conjunta de 1,62 (IC 95%1,39-1,88; p <0,001) (Tabela 3; Figura 2). Houve grande heterogeneidade entre os estudos com I^2 = 66% (IC 95% 33-83; p = 0,002). Ben-Arie et al., 1990[150] foi um estudo fora da curva não apenas na qualidade do estudo, mas também no efeito estimado (RR = 0,34; IC 95% 0,09-1,33). Excluindo este estudo, no entanto, houve pouca influência no efeito estimado (RR = 1,64; IC 95% 1,42-1,89) ou na heterogeneidade entre os estudos (I^2 = 63%; IC 95% 24-82; p <0,01).

Tabela 3 - Meta-análise de risco relativo não ajustado e análise de subgrupos para mortalidade entre deprimidos e não deprimidos.

	N	RR	IC 95%	Heterogeneidade		
				I^2(%)	IC 95%	p§
Análise não ajustada						
Todos os estudos	10	1,62	1,39-1,88	66	33-83	0,002
Sem discrepante†	9	1,64	1,42-1,89	63	24-82	0,006
Análise de Subgrupo						
País do Estudo						
Brasil	4	1,60	1,25-2,06	84	56-94	<0,001
Outros países	6	1,65	1,37-2,00	31	0-72	0,205
Dados de óbito						
Visita de Seguimento	6	1,58	1,26-1,99	41	0-77	0,134
Sistemas de informação	4	1,65	1,29-2,09	83	58-93	<0,001
Seguimento						
Menor que 5 anos	4	1,57	0,83-2,98	61	0-87	0,054
Maior que 5 anos	6	1,60	1,37-1,87	74	40-88	0,002
Prevalência de Depressão						
Menor que 20%	6	1,65	1,37-2,00	31	0-72	0,205
Maior que 20%	4	1,60	1,25-2,06	84	59-94	<0,001
Avaliação de qualidade‡						
Menor que 90%	4	1,82	1,25-2,65	59	0-86	0,063
Maior que 90%	6	1,48	1,32-1,67	38	0-75	0,152
Variáveis de ajustamento						
Sim	4	1,58	1,42-1,76	0	0-75	0,437
Não	6	1,47	1,04-2,09	86	66-94	<0,001

† Ben-Arie et al., 1990
‡ De acordo com o a avaliação de adequação com o STROBE
§ p value para o Q statistic

Após o ajuste para o viés de publicação pelo procedimento Duval & Tweedie's trim-and-fill, o RR não ajustado foi de 1,60 (IC 95% 1,37-1,86; p <0,001). A inspeção do funnel plot sugere distribuição assimétrica dos estudos, porém o Egger's test (p = 0,691) não demonstrou significância estatística de viés de publicação.

Várias análises de subgrupos foram realizadas, entre elas, a qualidade do estudo pela adequação ao STROBE. Estudos que atendem a mais de 90% dos itens do STROBE tiveram um RR de 1,48 (IC 95% 1,32-1,67; p <0,001),

enquanto aqueles com menor concordância tiveram um RR de 1,82 (IC 95% 1,25-2,65; p = 0,002).

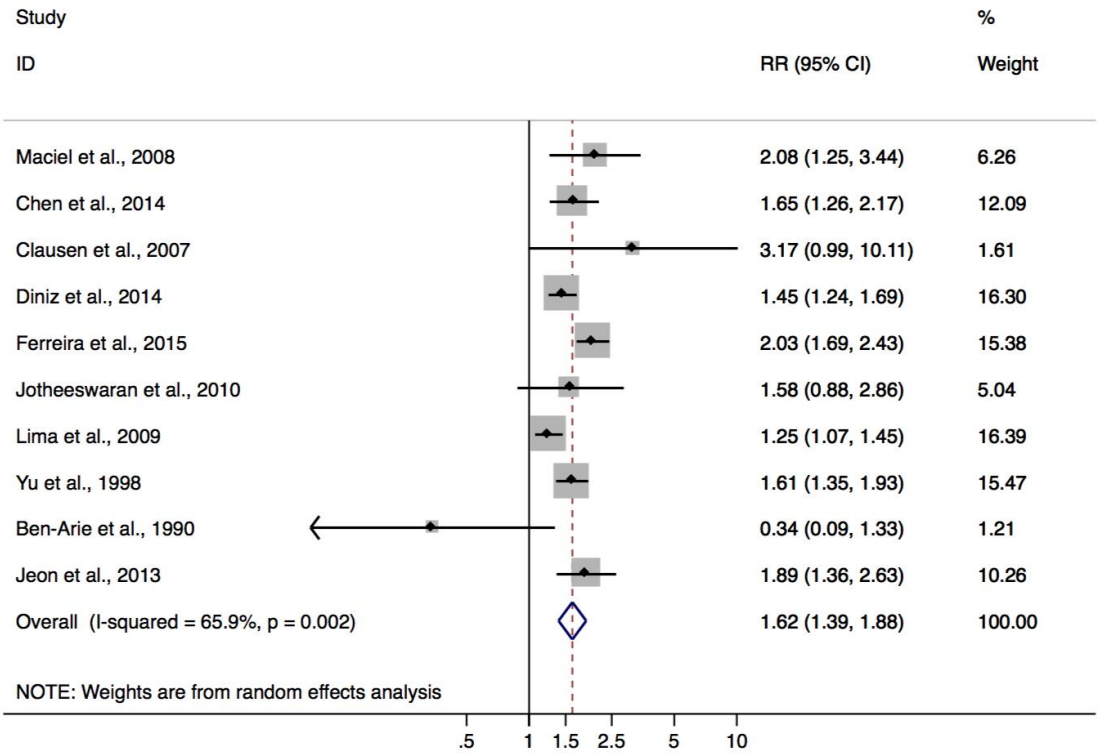

Figura 2 – Forest plot do risco relativo não ajustado dos estudos incluídos

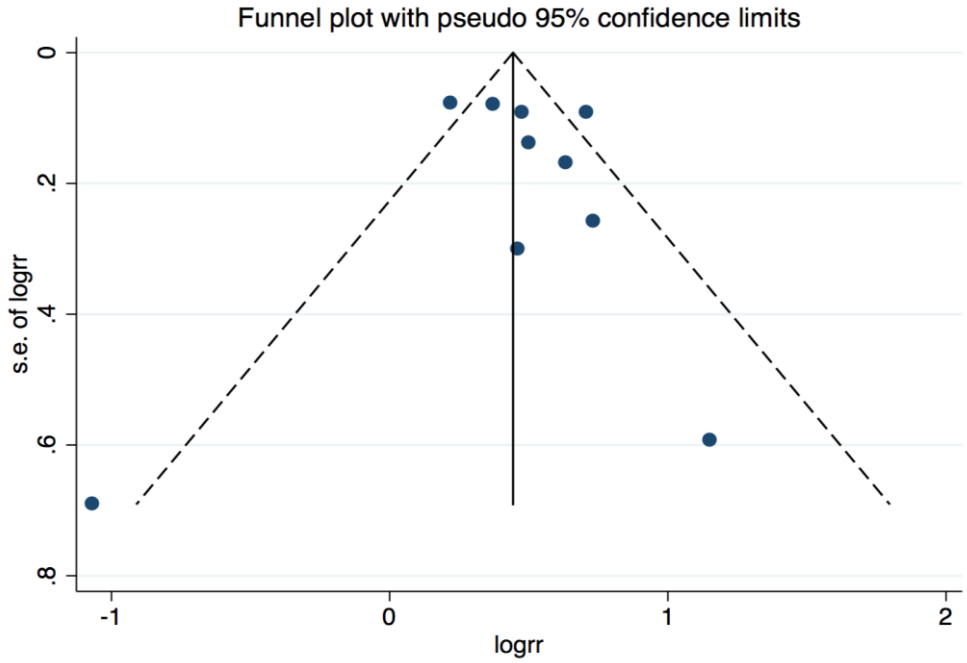

Figura 3 - Funnel Plot para detecção de viés de publicação

5.3. Discussão

Este estudo incluiu 10 artigos sobre a associação entre depressão e mortalidade em países de baixa e média renda. Encontramos 9 artigos através da estratégia de busca que não foram incluídos em revisões sistemáticas publicadas anteriormente. Apenas 1 artigo foi encontrado pesquisando outras referências de revisões sistemáticas. Este fato, e o pequeno número de artigos identificados na estratégia de busca, atestam a escassez de produção científica sobre o assunto nesses países.[28]

A identificação de mais artigos de países de baixa e média renda do que em revisões sistemáticas anteriores provavelmente se deveu à inclusão do banco de dados regional do Lilacs e dos idiomas elegíveis (inglês, português e espanhol). É claro que, para obter revisões sistemáticas destinadas a incorporar estudos realizados nesses países, é imperativo buscar bases de dados regionais e outros idiomas além do inglês. Em uma publicação que buscou identificar métodos para realizar revisões sistemáticas em países de baixa e média renda, 15% dos artigos elegíveis estavam em chinês, espanhol, francês, português e russo.[152]

Neste estudo, a associação entre depressão e mortalidade por todas as causas em pessoas que vivem em países de baixa e média renda foi evidente. A magnitude da associação (RR 1,62; IC 95% 1,39-1,88) foi próxima àquelas encontradas em outras revisões sistemáticas com artigos principalmente de idosos residentes na comunidade em países de alta renda: 1,81 (IC 95% 1,58-2,07)[18] e 1,59 (IC 95% 1,47-1,71)[17].

As razões pelas quais a depressão leva ao excesso de mortalidade não são bem definidas. Uma explicação é que mudanças nos padrões de

comportamento devido à depressão podem induzir fatores de risco biológicos e consequente desenvolvimento e piora de condições clínicas associadas à mortalidade.[19] Pessoas deprimidas são mais sedentárias[32], fumam mais[84], bebem mais[86] e tendem a ter um IMC mais alto[45]. Elas também tendem a aderir menos aos tratamentos[88], o que pode aumentar a suscetibilidade à morbidade e mortalidade.

Fatores relacionados ao aumento de mortalidade geral, tais como idade, sexo, desigualdade social, comportamentos não saudáveis, acesso a serviços de saúde, rede social e incapacidade podem funcionar como confundidores e, portanto, alteram a medida de efeito da associação entre depressão e mortalidade.[19,153] Essas variáveis fornecem indícios sobre os mecanismos pelos quais a depressão exerce o seu efeito sobre a mortalidade. Dessa maneira, compreender os fatores relacionados à mortalidade geral em países de baixa e média renda pode ajudar a identificar fatores confundidores da associação de depressão e mortalidade nessas populações. Cabe salientar que os artigos elegíveis, em sua maioria, não realizaram ajustamento para variáveis consideradas importantes nessa associação.

Os resultados nos diferentes subgrupos não diferiram substancialmente do RR da amostra agrupada, com exceção da avaliação de qualidade dos estudos em que os estudos de melhor qualidade apresentaram uma RR menor, 1,48 e 1,82, respectivamente. Isso leva a crer que estudos de pior qualidade possam superestimar a associação de depressão e mortalidade. Porém pela quantidade reduzida de estudos (n=10) e pela grande heterogeneidade (I^2=66%) estes resultados devem ser analisados com cautela.

Apesar de os estudos terem sido realizados em países de baixa e média renda, o que permitiria inferir semelhanças entre as pesquisas, existiram grande diferenças entre os números de sujeitos, cenário de pesquisa, desenho da coorte, período de seguimento, instrumento para definição da ausência ou presença de depressão. Quanto aos instrumentos de definição de depressão foram observados 7 instrumentos diferentes nos artigos incluídos. Existe uma grande variação na sensibilidade e na especificidade entre os diversos instrumentos utilizados para definição de caso de depressão variando entre 67% a 99% e de 40% a 95%, respectivamente.[154] A diversidade de instrumentos utilizados, aliada às diferenças entre os cenários de pesquisa, pode justificar a variação na prevalência de depressão observada entre os estudos (4,30%-38,53%).

Este estudo tem pontos fortes e limitações. A força principal deste estudo foi seu foco em países de baixa e média renda. No entanto, identificamos pelo menos cinco limitações neste estudo. Primeiro, buscamos apenas um banco de dados regional (Lilacs) e restringimos nossa busca a três idiomas, possivelmente perdendo artigos relevantes indexados em outros bancos de dados nacionais ou regionais e em outros idiomas, como o chinês. Segundo, identificamos apenas 10 estudos, limitando o poder estatístico e, portanto, a interpretação dos resultados da meta-análise. Terceiro, só pudemos examinar os RRs brutos de mortalidade em indivíduos deprimidos sem ajuste para variáveis como comorbidades, estilo de vida, gênero e idade, o que pode explicar a associação entre depressão e mortalidade, como mostramos acima. Quarto, embora os artigos tenham sido realizados em países de baixa e média renda, há uma heterogeneidade socioeconômica entre as amostras, incluindo amostras de alto

nível socioeconômico, o que pode ter contribuído para a falta de diferença da literatura existente que, principalmente é proveniente de países de alta renda. Quinto, há sempre a possibilidade de viés de publicação, mesmo que o RR agrupado tenha sido essencialmente o mesmo após o procedimento Duval & Tweedie's trim-and-fill e o Egger’s test, sugerindo que a meta-análise não foi significativamente afetada pelo viés de publicação.

6. Sobrevida em idosos com depressão/sintomas depressivos e baixo nível socioeconômico: 10 anos de seguimento do São Paulo Ageing and Health Study (SPAH)

6.1. Método

6.1.1. Delineamento do estudo

Essa pesquisa utiliza dados do “São Paulo Ageing & Health Study” (SPAH), um estudo epidemiológico de base populacional, que teve por objetivo avaliar os determinantes de saúde, incluindo transtornos mentais, em uma população de idosos.[155]

A avaliação inicial dos participantes do SPAH aconteceu entre 2003 e 2005 (etapa transversal). Todos os participantes foram revisitados entre 2005 e 2007 (etapa de seguimento) e o mesmo protocolo de pesquisa foi realizado naqueles que foram contatados. Uma entrevista com um informante foi realizada para os que vieram a óbito. Os procedimentos metodológicos e análises estatísticas utilizadas na etapa transversal e no seguimento do SPAH estão descritos em diversas publicações.[155–157]

A presente investigação é um estudo longitudinal utilizando dados da etapa transversal do SPAH e seguimento de 10 anos (2003 a 2013) a partir de linkage de dados secundários de mortalidade.

6.1.2. População do estudo e amostra

A cidade de São Paulo possui uma população estimada de 11,2 milhões de habitantes, segundo o censo demográfico de 2010, e uma população acima

de 65 anos de 915 mil habitantes.[5] A população estimada para 2017 é de aproximadamente 12 milhões de habitantes.[158]

A presente investigação foi realizada na região da subprefeitura do Butantã, nos distritos do Butantã, Rio Pequeno e Raposo Tavares. Em 2000 essa região possuía 377.576 residentes, 3,6% da população de São Paulo, dos quais 6,2% tinham 65 anos ou mais de idade e 13,0% viviam em favelas.[159]

A área de abrangência do estudo incluiu todos os moradores das residências de 66 setores censitários (áreas administrativas menores), cobrindo uma população de aproximadamente 63.000 pessoas, representando 17,0% do total da população dos distritos Butantã, Rio Pequeno e Raposo Tavares.[159] A seleção dos setores censitários baseou-se em áreas com favelas e/ou cobertas por equipes da Estratégia Saúde da Família (ESF). Optou-se por incluir todos os moradores dos setores censitários para poder utilizar as informações coletadas pelo censo sobre essa população. Dessa maneira a população incluída no presente estudo também abrangeu pessoas com melhores condições socioeconômicas e não registradas na ESF.

Os participantes do estudo foram identificados entre os moradores com 65 anos ou mais, através de arrolamento de todos os domicílios existentes nos 66 setores censitários selecionados. Indivíduos institucionalizados não foram incluídos. Para fins desse estudo, considerou-se idosa a pessoa com idade de 65 anos ou mais, uma vez que a o SPAH fez parte de uma pesquisa multicêntrica internacional sobre demência e existe uma baixa prevalência da doença na população menor de 65 anos.

Foram identificados 2266 potenciais participantes do estudo e todos foram convidados a participar do estudo. Destes, 180 (8,0%) recusaram-se a participar

do estudo e 14 (0,6%) não puderam ser contatados/avaliados. A amostra final do SPAH foi constituída por 2072 idosos com 65 anos ou mais. Para cada participante, um informante também foi identificado. Os informantes eram corresidentes com idades acima de 16 anos, ou um parente ou amigo que fosse familiarizado com a história de vida do participante.

Para o presente estudo foram selecionados aqueles participantes que, no início do seguimento, não apresentaram diagnóstico de demência definido pelo protocolo 10/66 Dementia Research Group para estudos populacionais em países em desenvolvimento.[160] Optou-se por essa estratégia pois os diagnósticos de saúde mental foram hierarquizados não havendo concomitância dos diagnósticos de demência, depressão e sintomas depressivo, ou seja, casos de depressão em participantes com demência não poderiam ser classificados como caso depressão. Dessa forma, totalizou uma amostra final do presente estudo de 1.967 participantes

6.1.3. Procedimentos e coleta de dados da etapa transversal

Entrevistadores foram treinados para o uso do protocolo de pesquisa no mês anterior ao início da coleta de dados, que teve seu início em 2003 e término em 2005, correspondendo à etapa transversal do estudo.

Antes do início da coleta de dados, os auxiliares de pesquisa realizaram entrevistas com idosos internados no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, na Unidade de Idosos do Centro de Atenção Integral à Saúde Mental da Santa Casa de São Paulo e treinaram outras etapas da coleta de dados (arrolamento domiciliar, utilização do consentimento informado, marcação das

entrevistas e entrevistas com idosos e informantes) com moradores de setores censitários que não faziam parte da área geográfica delimitada para o estudo. Após o início da coleta de dados, foram realizadas reuniões semanais com os assistentes da pesquisa para sanar dúvidas relacionadas à aplicação do instrumento de pesquisa.

No domicílio, o entrevistador perguntava a idade de todos os moradores e solicitava documento de identificação para as pessoas com 60 anos ou mais. Caso fosse confirmada a presença de um ou mais moradores com 65 anos ou mais de idade, completados até o último dia do mês anterior ao do arrolamento, uma ficha de identificação para cada idoso era preenchida com nome, sexo, idade, endereço e telefone. Os objetivos e procedimentos do estudo eram explicados aos idosos e familiares, que eram então convidados a participar da pesquisa. Nesse momento, o informante ou cuidador principal era também identificado e convidado a participar do estudo, respondendo questões relativas ao idoso.

As entrevistas foram agendadas na casa dos participantes uma semana após o arrolamento e, quando possível, conduzidas simultaneamente por dois entrevistadores. As entrevistas com os idosos e os informantes duravam aproximadamente 90 e 20 minutos, respectivamente.

Os dados coletados na etapa transversal do SPAH foram digitados duas vezes e revisão de consistência foi realizada, evitando possíveis erros de digitação.

6.1.4. Linkage

Foi firmado acordo de cooperação técnica (anexo E) em dezembro de 2014 entre o Departamento de Medicina Preventiva da USP e a Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE) para disponibilização de banco de dados dos óbitos ocorridos no estado de São Paulo entre 2003 e 2013.

A primeira etapa do procedimento de linkage foi a identificação de variáveis que estavam contidas no banco de dados do SPAH e que poderiam ser utilizadas para encadeamento de dados com os arquivos da Fundação SEADE. As variáveis escolhidas foram: nome; sexo; número de documento; cidade, estado e país de nascimento; data nascimento; data informada do óbito para o seguimento 2005 a 2007. Estes dados foram pareados com dados de declaração de óbito de residentes no estado de São Paulo.

O procedimento de encadeamento de dados e de pareamento realizado pela Fundação SEADE utiliza técnicas de linkage determinístico. Um tratamento do banco de dados para padronização das variáveis é realizado através de rotinas automatizadas. Em seguida, elaboram-se critérios para formar pares que podem ser de dois tipos, por igualdade e por semelhança. Na comparação por igualdade, esses critérios possuem preenchimento idênticos nas duas bases, enquanto na comparação por semelhança, é verificado se a semelhança no preenchimento do campo foi igual ou superior a 80%. Esse procedimento é realizado de maneira automática.[161] Para este tipo de vinculação, a presença de variáveis “nome”, “nome da mãe” e “data de nascimento” são de grande importância, infelizmente na base de dados do SPAH não havia o “nome da mãe”, entretanto havia outras variáveis que puderam ser utilizadas para

minimizar a ausência dessa variável, como sexo, data do óbito, número do documento e estado de nascimento.

A segunda etapa consistiu na identificação manual de pares verdadeiros da base de dados pareada através de critérios definidos pelos pesquisadores. Um maior número de variáveis semelhantes possibilita maior certeza do pareamento verdadeiro. Consideramos um grau de confiabilidade máxima nos pares no qual a semelhança é total em: nome, data de nascimento, sexo, data do óbito, número do documento e estado de nascimento. Consideramos um grau de confiabilidade aceitável nos pares no qual a semelhança é total em: nome e data de nascimento e que apresente ao menos outras duas variáveis concordantes. Para os casos duvidosos um segundo pesquisador foi acionado para a julgamento do pareamento verdadeiro conforme os critérios acima.

A terceira etapa do processo de linkage foi avaliar a confiabilidade dos dados. Para isso foi utilizada a etapa de seguimento do SPAH entre 2005 e 2007. Nesse período, foram constatados 209 óbitos enquanto que no procedimento de linkage foram pareados 198 óbitos, concordância de 94,75%. Dos 11 óbitos não identificados no linkage, 2 aconteceram no estado de São Paulo e foram localizados manualmente na base do SEADE, e 9 ocorreram em outros estados da federação. Como a base de dados do SEADE é estadual não foi possível serem linkados no procedimento.

Após essas três etapas foi constituída uma base de dados com informações pareadas entre a base de dados do SPAH e as informações contidas nas declarações de óbitos daqueles participantes que vieram a óbito no seguimento 2003 a 2013.

6.1.5. Seguimento

Para fins de análise de seguimento dos participantes do estudo, o início do seguimento foi considerado como a data da entrevista realizada na etapa transversal do estudo. O fim do seguimento foi a data de óbito informada na declaração de óbito entre aqueles que foram a óbito no período de 2003 a 2013 e, dos que não foram a óbito, o fim do seguimento foi o dia 31 de dezembro de 2013. Com isso, o tempo de seguimento, a depender do período de entrada no estudo, foi de aproximadamente 10 anos.

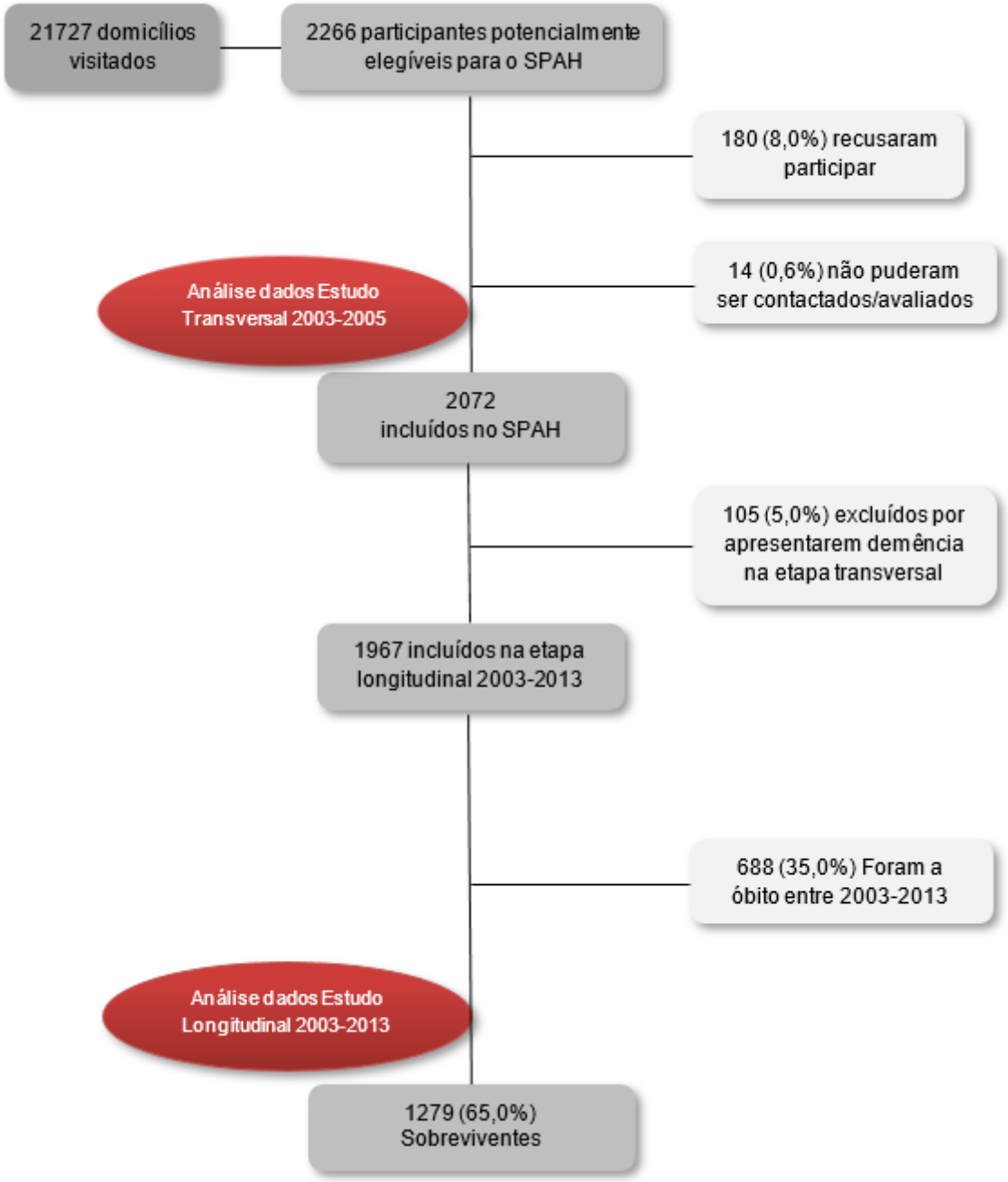

Figura 4 - Diagrama dos participantes elegíveis e amostra do estudo. SPAH 2003-2013

6.1.6. Variáveis do estudo

6.1.6.1. Depressão e sintomas depressivos

1) Depressão: foi avaliada utilizando os instrumentos GMS e o NPI. Esses instrumentos possuem itens que possibilitam o diagnóstico segundo os critérios da CID-10.[162] O GMS foi validado em países em desenvolvimento e apresentou sensibilidade entre 70% e 90% para o diagnóstico de sintomas depressivos clinicamente significativos em idosos.[163] No SPAH foi utilizada a versão reduzida A3, desenvolvida para estudos em comunidade. O GMS é composto por seções com questões que investigam os diversos sintomas dos transtornos mentais. Os sintomas são considerados presentes pelo entrevistador quando são persistentes, causam incomodo significativo e têm duração mínima de duas semanas dentro do último mês. O GMS gera seus diagnósticos a partir de um algoritmo computadorizado denominado Automed Geriatric Examination for Computed Taxonomy (AGECAT), que opera em dois estágios. No estágio 1 os sintomas pontuados como presentes são reunidos em oito grupamentos diagnósticos: demência, esquizofrenia, mania, depressão, transtorno obsessivo, fobia, hipocondria e ansiedade. A cada síndrome é atribuído um “nível de confiança” que varia de 0 a 5. Os níveis de confiança 3 ou mais são considerados “casos”, pois do ponto de vista clínico necessitariam de alguma intervenção; e os níveis de confiança 1 ou 2 são considerados “subcasos”, com sintomas isolados que não preenchem critérios para “casos”. No estágio 2, o AGECAT utiliza uma abordagem hierárquica para indicar uma única síndrome como diagnóstico primário.[163,164] Dessa forma, se o idoso recebe os diagnósticos de demência e depressão no estágio 1, no estágio 2 o diagnóstico será demência.

O NPI é um instrumento aplicado ao idoso para investigar a presença de distúrbios psicológicos, problemas de comportamento e sua gravidade.[165] Todos os sintomas de depressão, exceto humor deprimido, foram investigados exclusivamente pelo GMS. A avaliação de humor deprimido, utilizando-se os critérios da CID-10, foi avaliado com o NPI. Por esse motivo, utilizamos tanto o GMS/AGECAT como o NPI para a avaliação de caso de depressão.

2) Sintomas depressivos: foram identificados nos pacientes que apresentaram nível de confiança 3 ou mais no diagnóstico de depressão do estágio 1 do AGECAT e não apresentaram demência ou depressão. Esse critério foi utilizado, pois mesmo sem preencher os critérios diagnósticos da CID-10 para depressão, os sintomas depressivos são passíveis de tratamento e, dessa forma, podem ser considerados como caso.

6.1.6.2. Dados demográficos e socioeconômicos

Na fase de inclusão dos participantes foi utilizado um questionário padronizado para obter informações demográficas e socioeconômicas como sexo, idade, estado civil, escolaridade, ocupação e renda.

6.1.6.3. Morbidades físicas

A avaliação de morbidades físicas foi feita com a aplicação de um questionário de morbidade física autorreferida, que se constitui de uma lista de doenças comuns, incluindo: problemas cardíacos, derrame e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Para cada um destes problemas de saúde, era perguntado se o participante tinha ou não o problema. Diagnóstico de DPOC foi feita quando a pessoa respondia “sim” para a questão “No inverno, você

frequentemente, assim que acorda, tosse catarro do seu pulmão?" e, após, respondia à questão "Geralmente isso acontece durante quantos meses no ano?" como sendo 3 meses ou mais. Diabetes melitos (DM) foi avaliado através da glicemia de jejum ≥126mg/dl ou uso atual de hipoglicemiante oral ou insulina. Similarmente, HAS foi definida como pressão diastólica ≥90mmHg ou pressão sistólica ≥140mmHg, em aferição padronizada, ou tratamento atual com anti-hipertensivos. Todas as morbidades físicas foram categorizadas em "sim" ou "não", caso o participante apresentasse ou não a morbidade.

6.1.6.4. Estilo de vida

Para avaliação do estilo de vida avaliou-se o tabagismo diário em algum momento da vida e a ingesta diária de bebidas alcoólicas alguma vez na vida. As variáveis foram classificadas como "sim" ou "não".

6.1.7. Variável de desfecho – Óbito

A observação da variável de desfecho corresponde à etapa longitudinal do presente estudo que se deu pela obtenção de informações sobre óbito no período de 2003 e 2013 de todos os participantes da pesquisa da etapa transversal a partir de dados do Fundação SEADE. Informações referentes à data e causas do óbito segundo CID-10, além de outras informações, foram obtidas por meio da declaração de óbito.

Para fins de análise de causa geral de mortalidade, os óbitos identificados entre 2005-2007 e que não foram identificados no linkage por terem ido a óbito fora do estado de São Paulo foram incluídos na análise.

Para fins de análise de causa específica de óbito utilizamos como referência os seguintes CIDs: Câncer (C00-C97); Problemas respiratório crônicos (J40-J47); Pneumonia (J10-J18); Demência (G30 e F03); Diabetes (E10-E14); Doença Cardiovascular (I00-I09, I11, I13, I20-I51, I60-I69, I10, I12, I15), Causas externas (S00-Y99).

6.1.8. Análise estatística

O teste de qui-quadrado foi empregado na análise bivariada para avaliar associação com significância estatística entre variáveis categóricas do estudo e a ausência de depressão, sintomas depressivos e depressão no período de inclusão do estudo. Modelo de regressão de Cox foi utilizado para obter hazard risk (HR) brutos e ajustados por covariáveis e seus intervalos de confiança (IC) de 95% de mortalidade por todas as causas e causas específicas associadas à variável independente. Método de Kaplan-Meier foi utilizado para construção de curva de sobrevida no período de seguimento.[166] Taxas de mortalidade foram calculadas como 1000 pessoas/ano. Valor de $p<0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises foram feitas utilizando o Stata 13™.[141]

6.1.9. Aspectos éticos

Os participantes do SPAH forneceram consentimento informado por escrito. Aqueles considerados incapazes de consentir por incapacidade física ou mental foram recrutados com base no consentimento do informante. Quando os

participantes eram não alfabetizados, as informações e consentimento eram lidos e o consentimento verbal era obtido (anexo F).

O SPAH recebeu aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número 257/02 (anexo G) e do Comitê em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, sob o número 362/03 (anexo H). Além disso, houve aprovação do Comitê Nacional de Ética e Pesquisa (CONEP-Brasil), por fazer parte do estudo multicêntrico entre Brasil e Cuba, sobre prevalência de demência em idosos. O estudo seguiu as diretrizes da Declaração de Helsinque de 1964.

A presente investigação recebeu aprovação da CAPPesq da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número 101/15 (anexo I).

6.2. Resultado

Dos 1.967 participantes observados no seguimento de 10 anos, 1.434 (72,90%) não apresentavam depressão, 443 (22,52%) apresentavam sintomas depressivos e 90 (4,58%) apresentavam diagnóstico de depressão no início do seguimento. O tempo de seguimento médio foi de 7,93 anos (mínimo de 0,01 ano e máximo de 10,65 anos). No total foram observadas 15.594 pessoas/ano. Dos 1.967 participantes incluídos no estudo 1.279 (65,02%) não foram a óbito e 688 (34,98%) participantes foram a óbito no seguimento. Taxa de mortalidade foi de 44,12 por 1.000 pessoas/ano (IC 95% 40,94-47,54). Entre os não deprimidos foram observados 472 (32,91%) óbitos, entre os participantes com sintomas depressivos 171 (38,60%), e entre os deprimidos 45 (50,00%). A figura

5 apresenta a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier dos participantes sem depressão, com sintomas depressivos e com depressão.

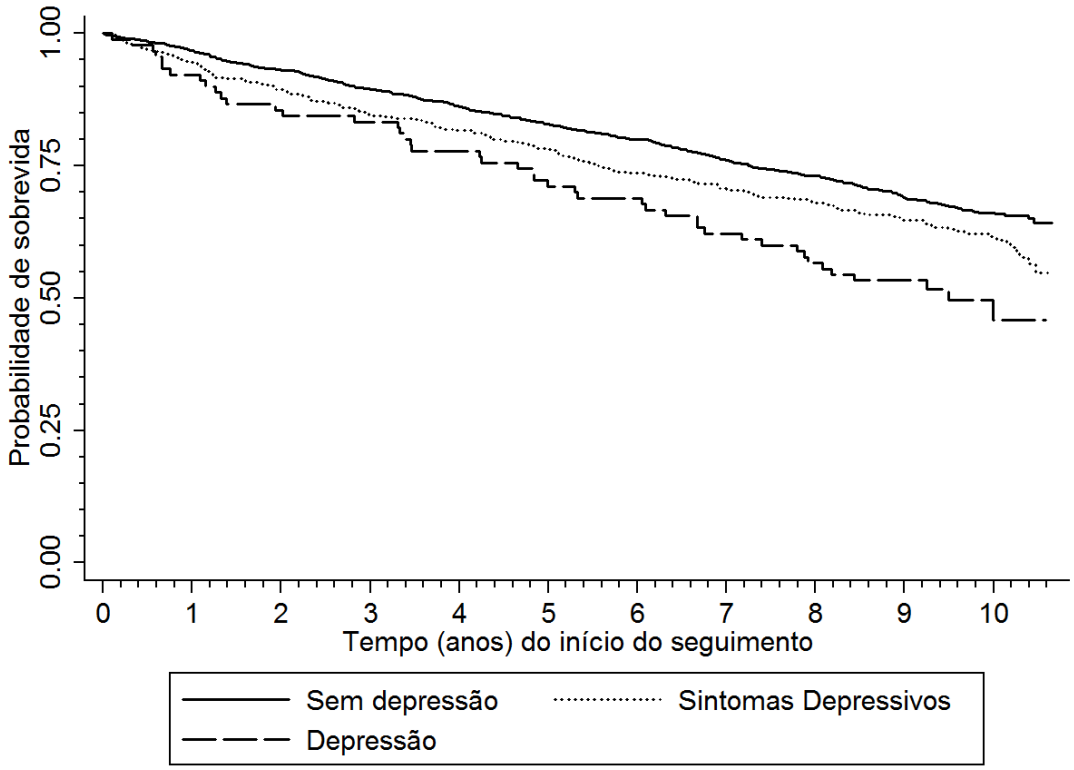

Figura 5 – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier dos participantes sem depressão, com sintomas depressivos e com depressão. SPAH 2003-2013.

A idade média no início do seguimento foi de 71,94 anos (DP=±6,07), entre os participantes sem depressão 71,69 anos (DP=±5,84), sintomas depressivos 72,57 anos (DP=±6,67) e entre os que apresentaram depressão 72,80 anos (DP=±6,19). Quando comparados com participantes sem depressão, participantes com sintomas depressivos foram significativamente: mais mulheres; menos casados; menos educados; mais pobres, fumaram menos; beberam menos; tiveram mais hipertensão; tiveram mais derrames; apresentavam mais doença no coração (p<0,5). (Tabelas 4 e 5) Muitas dessas

características também foram encontradas em pacientes com depressão. No entanto, algumas diferenças foram significativamente estatísticas quando comparadas com não deprimidos: mais DPOC e problemas no coração (p<0,5). (Tabelas 4 e 5) Considerando a proporção de óbitos, existiu diferença significativa entre os participantes com sintomas depressivos (p=0,028) e deprimidos (p=0,001) em relação a não deprimidos. (Tabela 6)

Tabela 4 – Características demográficas e socioeconômicas no início do seguimento dos participantes do SPAH 2003-2013 de acordo com o status depressivo.

Características	Total 1.967 N (%)	Sem depressão 1.434 (72,90%) N (%)	Sintomas Depressivos 443 (22,52%) N (%)	p (vs sem depressão)	Depressão 90 (4,58%) N (%)	p (vs sem depressão)
Idade (anos) média ± DP	71,94 (±6,07)	71,69 (±5,84)	72,57 (±6,67)	-	72,80 (±6,19)	-
Sexo				0,000		0,182
Feminino	1.187 (60,35)	789 (55,02)	342 (77,20)		56 (62,22)	
Masculino	780 (39,65)	645 (44,98)	101 (22,80)		34 (37,78)	
Faixa etária (anos)				0,105		0,057
65-69	869 (44,17)	646 (45,05)	186 (41,99)		37 (41,11)	
70-74	545 (27,71)	410 (28,59)	117 (26,41)		18 (20,00)	
75-79	319 (16,22)	224 (15,62)	75 (16,93)		20 (22,22)	
>80	234 (11,90)	154 (10,74)	65 (14,67)		15 (16,67)	
Estado Civil				0,000		0,672
Solteiro/divorciado	368 (18,71%)	267 (18,62)	81 (18,28)		20 (22,22)	
Casado/coabita	918 (46,67%)	714 (49,79)	160 (36,12)		44 (48,89)	
Viúvo	681 (34,62%)	453 (31,59)	202 (45,60)		26 (28,89)	
Escolaridade				0,000		0,121
Nunca estudou	734 (37,32%)	497 (34,66)	198 (44,70)		39 (43,33)	
1-3	1.039 (52,82%)	782 (54,53)	211 (47,63)		46 (51,11)	
>4	194 (9,86%)	155 (10,81)	34 (7,67)		5 (5,56)	
Renda				0,000		0,055
0-240	588 (29,89%)	399 (27,82)	156 (35,21)		33 (36,67)	
241-360	376 (19,12%)	256 (17,85)	99 (22,35)		21 (23,33)	
361-700	501 (25,47%)	372 (25,94)	109 (24,60)		20 (22,22)	
> 701[§]	502 (25,52%)	407 (28,39)	79 (17,84)		16 (17,78)	

§ - Salário mínimo em reais no período; DP – Desvio padrão

Tabela 5 – Características de estilo de vida e comorbidades no início do seguimento dos participantes do SPAH 2003-2013 de acordo com o status depressivo.

Características	Total 1.967 N (%)	Sem depressão 1.434 (72,90%) N (%)	Sintomas Depressivos 443 (22,52%) N (%)	p (vs sem depressão)	Depressão 90 (4,58%) N (%)	p (vs sem depressão)
Fumo				0,007		0,419
Não	879 (44,69)	620 (43,24)	224 (50,56)		35 (38,89)	
Sim	1,088 (55,31)	814 (56,76)	219 (49,44)		55 (61,11)	
Álcool[a]				0,000		0,717
Não	1.248 (68,72)	890 (66,32)	300 (77,12)		58 (68,24)	
Sim	568 (31,28)	452 (33,68)	89 (22,88)		27 (31,76)	
Hipertensão[b]				0,045		0,151
Não	412 (21,38)	320 (22,70)	78 (18,14)		14 (16,09)	
Sim	1.515 (78,62)	1.090 (77,30)	352 (81,86)		73 (83,91)	
Diabetes[c]				0,445		0,469
Não	1.447 (77,55)	1.066 (78,10)	319 (76,32)		62 (74,70)	
Sim	419 (22,45)	299 (21,90)	99 (23,68)		21 (25,30)	
Derrame				0,037		0,073
Não	1.809 (91,97)	1.332 (92,89)	398 (89,84)		79 (87,78)	
Sim	158 (8,03)	102 (7,11)	45 (10,16)		11 (12,22)	
DPOC[d]				0,316		0,001
Não	1.856 (94,45)	1.362 (95,11)	416 (93,91)		78 (86,67)	
Sim	109 (5,55)	70 (4,89)	27 (6,09)		12 (13,33)	
Doença Cardíaca				0,002		0,000
Não	1.535 (78,04)	1.158 (80,75)	327 (73,81)		50 (55,56)	
Sim	432 (21,96)	276 (19,25)	116 (26,19)		40 (44,44)	

a-151 valores perdidos; b-40 valores perdidos; c-101 valores perdidos; d-2 valores perdidos

Tabela 6 – Óbito no seguimento dos participantes do SPAH 2003-2013 de a acordo com o status depressivo.

	Total 1.967 N (%)	Sem depressão 1.434 (72,90%) N (%)	Sintomas Depressivos 443 (22,52%) N (%)	p (vs sem depressão)	Depressão 90 (4,58%) N (%)	p (vs sem depressão)
Óbito				0,028		0,001
Não	1.279 (65,02)	962 (67,09)	272 (61,40)		45 (50,00)	
Sim	688 (34,98)	472 (32,91)	171 (38,60)		45 (50,00)	

Presença de sintomas depressivos (HR=1,23; IC 95% 1,03-1,46; p=0,022) e depressão (HR=1,75; IC 95% 1,29-2,37; p<0,001) no início do seguimento esteve positivamente associada à mortalidade por todas as causas. Essas condições foram responsáveis por uma taxa de mortalidade por 1000 pessoas/ano de 50,23 (IC 95% 43,24-58,36) e 71,04 (IC 95% 53,04-95,15), respectivamente. Na análise ajustada por possíveis variáveis confundidoras, persistiu, mesmo no modelo 3, associação significativa entre sintomas depressivos e mortalidade (HR=1,26; IC 95% 1,04-1,53; p=0,018). Por outro lado, a presença de depressão no início do seguimento foi consideravelmente atenuada e perdeu significância estatística ao adicionar no modelo 3 variáveis relacionadas a comorbidades (HR=1,20; IC 95% 0,85-1,67; p=0,296). (Tabela 7)

Tabela 7 - Modelos de regressão de Cox que examinaram a associação entre sintomas depressivos e depressão e mortalidade por todas as causas. SPAH 2003-2013.

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Sintomas Depressivos	1,23	1,03-1,47	0,025	1,30	1,08-1,57	0,006	1,26	1,04-1,53	0,018
Depressão	1,51	1,11-2,06	0,009	1,44	1,05-1,98	0,024	1,20	0,85-1,67	0,296
Sexo									
Masculino	1,74	1,45-2,08	0,000	1,60	1,29-1,98	0,000	1,70	1,36-2,13	0,000
Faixa etária (anos)									
70-74	1,44	1,17-1,77	0,001	1,43	1,15-1,77	0,001	1,47	1,18-1,84	0,001
75-79	2,44	1,97-3,02	0,000	2,47	1,97-3,09	0,000	2,48	1,97-3,14	0,000
>80	3,97	3,18-4,95	0,000	4,09	3,26-5,14	0,000	4,13	3,26-5,23	0,000
Estado Civil									
Casado/coabita	0,84	0,67-1,04	0,118	0,85	0,67-1,07	0,177	0,81	0,63-1,03	0,082
Viúvo	1,03	0,83-1,28	0,780	1,11	0,88-1,39	0,375	1,07	0,85-1,35	0,571
Escolaridade									
1-3	0,92	0,78-1,09	0,368	0,94	0,79-1,11	0,469	0,89	0,74-1,06	0,186
>4	1,22	0,93-1,62	0,149	1,43	1,07-1,92	0,015	1,32	0,97-1,80	0,075
Renda									
241-360	1,01	0,82-1,25	0,889	1,00	0,80-1,24	0,996	0,98	0,79-1,23	0,890
361-700	0,74	0,60-0,91	0,006	0,73	0,58-0,91	0,005	0,74	0,59-0,93	0,011
> 701	0,73	0,58-0,92	0,007	0,69	0,54-0,89	0,003	0,68	0,53-0,87	0,003
Fumo									
Sim				1,38	1,16-1,65	0,000	1,35	1,12-1,62	0,001
Álcool									
Sim				0,99	0,82-1,20	0,934	1,01	0,83-1,23	0,886
Hipertensão									
Sim							0,99	0,79-1,24	0,937
Diabetes									
Sim							1,50	1,25-1,80	0,000
Derrame									
Sim							1,65	1,29-2,11	0,000
DPOC									
Sim							1,53	1,15-2,05	0,004
Doença Cardíaca									
Sim							1,65	1,37-1,98	0,000

Referência: Status depressivo(Sem depressão), sexo(Feminino), faixa etária(65-69), Estado Civil (solteiro/divorciado), Escolaridade(nunca estudou), Renda(0-240), Fumou (Não), Álcool (Não), Hipertensão (Não), Diabetes (Não), Derrame(não), DPOC (Não), Doença Cardíaca(Não).

Modelo 1 - N 1967, óbitos 688; Modelo 2 - N 1816, óbitos 637; Modelo 3 - N 1726, Óbitos 600; DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica; HR=hazard ratio; IC=Intervalo de confiança

Quando analisamos as causas especificas de óbitos, observamos associação positiva e significância em participantes com sintomas depressivos no início do seguimento e mortalidade por causas cardiovasculares (HR=1,48; IC 95% 1,12-195; p=0,006). Além disso, observamos também associação positiva e significância em participantes com depressão no início do seguimento e mortalidade por câncer (HR=2,26; IC 95% 1,17-4,36; p=0,015). (Tabelas 8 e 9)

Tabela 8 - Causas da morte específicas de acordo com o status depressivos. SPAH 2003-2013

Causas de Óbito	N (%) Sem depressão 469 (69,07)	Sintomas depressivos 168 (24,74)	Depressão 42 (6,19)	p*
Câncer	81 (17,27)	29 (17,26)	10 (23,81)	0,560
Respiratória (baixa crônica)	44 (9,38)	11 (6,55)	4 (9,52)	0,524
Pneumonia	32 (6,82)	9 (5,36)	2 (4,76)	0,728
Demência	13 (2,77)	3 (1,79)	1 (2,38)	0,781
Diabetes	24 (5,12)	4 (2,38)	1 (2,38)	0,265
Doença Cardiovascular	162 (34,55)	71 (42,26)	14 (33,33)	0,186
Causas Externas	23 (4,90)	3 (1,79)	0 (0,00)	0,080
Outras Causas	90 (19,19)	38 (22,62)	10 (23,81)	0,540

* x^2 test; N = 679 (9 dados perdidos) CID-10 - Câncer (C00-C97); Respiratória (baixa crônica)(J40-J47); Pneumonia (J10-J18); Demência (G30,F03); Diabetes (E10-E14); Doença Cardiovascular (I00-I09, I11, I13, I20-I51, I60-I69, I10, I12, I15). Causas externas (S00-Y99)

Tabela 9 - HR da relação do status depressivo e mortalidade específica. SPAH 2003-2013

Causas de Óbito	Sintomas depressivos			Depressão		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Câncer	1,21	0,79-1,85	0,374	2,26	1,17-4,36	0,015
Respiratória (baixa crônica)	0,85	0,44-1,65	0,680	1,65	0,59-4,61	0,638
Pneumonia	0,95	0,45-1,99	0,892	1,17	0,28-4,91	0,824
Demência	0,80	0,22-2,81	0,730	1,45	0,19-11,11	0,719
Diabetes	0,56	0,20-1,63	0,293	0,77	0,10-5,66	0,794
Doença Cardiovascular	1,48	1,12-1,95	0,006	1,58	0,92-2,73	0,100

Sem depressão = Referência; N = 679 (9 dados perdidos); HR=Hazard Risk; CID10 - Câncer (C00-C97); Respiratória (baixa crônica) (J40-J47); Pneumonia (J10-J18); Demência (G30 e F03); Diabetes (E10-E14); Doença Cardiovascular (I00-I09, I11, I13, I20-I51, I60-I69, I10, I12, I15)

6.3. Discussão

6.3.1. Síntese dos principais resultados

A população da presente investigação foi composta em sua maioria por mulheres e por idosos na menor faixa etária do estudo, que apresentavam baixa escolaridade e renda e residiam na cidade de São Paulo. Essa composição da amostra constitui um perfil único entre os estudos que investigaram a associação de depressão e mortalidade no Brasil.[145,146,148] Lima et al, 2009[148] buscaram investigar essa associação na cidade de São Paulo, porém sua amostra era constituída prioritariamente por idosos com alto nível sócio econômico.

Foi encontrado, no presente estudo, excesso de mortalidade geral relacionado a depressão (HR=1,23) e sintomas depressivos (HR=1,75). Essa associação também foi observada em outros estudos no Brasil.[145,146,148] Diniz et al., 2014[145] investigaram a presença de sintomas depressivos em idosos na cidade de Bambuí/MG e observaram uma mortalidade estimada de HR=1,56 (IC

95% 1,3-1,88; p<0,001). Ferreira et al., 2015[146], em uma amostra na cidade de Amparo/SP, encontraram um resultado estimado de HR=2,395 (IC 95% 1,912-3,000; p<0,001) entre a associação de sintomas depressivos e mortalidade. O presente estudo foi original nessa investigação pois, entre os estudos de que temos ciência realizados no Brasil, foi o único que utilizou um critério para definição de caso de depressão a partir do diagnóstico do CID-10. Dessa maneira, foi possível comparar o gradiente de gravidade entre a presença de sintomas depressivos e depressão e a relação com a mortalidade. Em revisão sistemática sobre diferença de taxas de mortalidade entre participantes com depressão e com sintomas depressivos foram incluídos apenas 7 estudos de amostras de comunidade e nenhum estudo foi realizado em países de baixa e média renda.[20]

Outro ponto importante do presente estudo foi a possibilidade de realizar ajustamento dessa associação por potenciais variáveis confundidoras consideradas importantes para a associação estudada, entre elas variáveis socioeconômicas, comportamentos não saudáveis e comorbidades. Essa análise ajustada permitiu observar que sintomas depressivos, mesmo após ajustamento no modelo com todos os grupos de variáveis, persistiram associados à mortalidade (HR=1,26; IC 95% 1,04-1,53; p=0,018). Por outro lado, depressão perdeu significância estatística após ajustamento no modelo por todas as variáveis confundidoras. Atribuímos esse resultado ao baixo número de casos de depressão e, consequentemente, perda de poder estatístico.

Já na análise de mortalidade por causas específicas, sintomas depressivos apresentaram associação significativa entre a mortalidade por doenças cardiovasculares (HR=1,48; IC 95% 1,12-195; p=0,006) e depressão foi

associada a mortalidade por câncer (HR=2,26; IC 95% 1,17-4,36; p=0,015). Esses resultados corroborando com a hipótese de que sintomas depressivos e depressão não só aumentam o risco global de mortalidade, mas também, apresentam mecanismos que aumentam a mortalidade por causas específicas.[17]

6.3.2. Aspectos metodológicos

6.3.2.1. Variável de exposição – Depressão e sintomas depressivos

A definição de depressão e sintomas depressivos é abrangente e os estudos têm utilizado critérios variados de classificação e, por sua vez, uma grande variabilidade na prevalência do agravo de acordo com os instrumentos utilizados.[42]

Nos últimos anos, estudos têm investigado e destacado a importância de um número significativo de idosos que apresentam sintomas depressivos, sem preencher os critérios diagnósticos para depressão da CID ou DSM. Esses sintomas também causam prejuízos no dia a dia, na qualidade de vida e na morbimortalidade dos idosos, podendo levar a uma parcela de incapacidade funcional tão grande quanto a depressão.[29,167] A avaliação de sintomas depressivos em três países de baixa e média renda com o instrumento EURO-D, utilizado em estudos na Europa, mostrou prevalências entre 23,0% e 24,1%.[41] Estudos internacionais que usaram o GMS para avaliar o quadro tiveram taxas de prevalência entre 12,3% e 21,3%.[38–40] No Brasil, a prevalência de sintomas depressivos encontrada em idosos foi de 18,1% e 38,5%.[43,168]

Depressão é um problema comum entre os idosos, tendo uma forte associação com morbidades físicas, diminuição da qualidade de vida, aumento na utilização dos serviços de saúde e aumento da mortalidade.[169,170] Existe uma grande variação na sensibilidade e na especificidade entre os diversos instrumentos utilizados para definição de caso de depressão variando entre 67% a 99% e de 40% a 95%, respectivamente.[154]

Estudos que utilizaram critérios diagnósticos de depressão da CID-10 ou DSM-IV para idosos encontraram prevalências entre 1,2% e 4,0%.[170,171] A prevalência de depressão CID-10, em um estudo em sete países de baixa e média renda, variou entre 0,7% na China e 13,8% na República Dominicana.[8]

No Brasil, a prevalência de depressão CID-10 na população acima dos 18 anos varia de 5,0% a 10,0%, e em pessoas com 65 anos ou mais varia em torno de 4,0%.[172–174]

No presente estudo, a prevalência de sintomas depressivos (22,52%) e de depressão (4,58%) não pareceu destoar de estudos em países de baixa e média renda utilizando instrumentos padronizados para definição dos agravos.

A definição de sintomas depressivos e de depressão pelos critérios da CID-10 nos idosos foi realizado de forma criteriosa e utilizou instrumentos validados no Brasil. Esses instrumentos fizeram parte do protocolo de pesquisa desenvolvido pelo 10/66 Dementia Research Group.[160,175] Além disso, os instrumentos utilizados para fazer o diagnóstico de depressão e sintomas depressivos (GMS/AGECAT e NPI) possibilitou que os mesmos fossem classificados de forma hierarquizada. Os participantes do estudo classificados como depressão não foram classificados como tendo sintomas depressivos. Apesar dos procedimentos realizados para definição das variáveis de exposição,

erro de classificação diferencial tipo 1 pode ter existido na definição do status depressivo, entretanto, se essa classificação foi inadequada, levou a uma subestimação da força de associação entre depressão e mortalidade

É importante mencionar que, no presente estudo, apenas foi avaliada a presença da variável de exposição na etapa transversal 2003-2005. Estudos que analisaram a mudança de estados depressivos têm observado que a depressão persistente está associada a mortalidade, mas eventos depressivos incidentes durante o seguimento também conferem aumento no risco de mortalidade.[176,177] Além disso, parece existir um pior prognóstico de novos eventos em homens em relação a mulheres.[178] Possíveis mudanças no status não foram avaliadas no presente estudo e, portanto, não foi possível avaliar se eventuais mudanças influenciaram de alguma forma o risco de mortalidade na amostra.

6.3.2.2. Variável de desfecho – Óbito

As informações referentes ao óbito foram extraídas a partir das declarações de óbito fornecidas pelo Instituto SEADE através de um procedimento de linkage de dados com os dados da etapa transversal do SPAH.

A realização desse encadeamento depende da qualidade dos dados que serão pareados a fim de evitar viés de informação.[132] Os registros de mortalidade constituem um banco de dados secundário muito utilizado para pesquisas pelos serviços de saúde e instituições acadêmicas.[179] Por sua vez, nem sempre as informações fornecidas são confiáveis.[180] Fatores que contribuem para deficiências no sistemas de registro em países em desenvolvimento incluem: cobertura incompleta, registro tardio, dados ausentes, e erros ao reportar ou classificar o causa da morte.[180] Os possíveis erros em

base de dados de mortalidade relativos à acurácia (exatidão dos dados), precisão (correspondência dos dados ao valor real), completitude (grau de valores não nulos) ou confiabilidade (grau de confiança nos dados) causam distorções na qualidade de registros de dados vitais.[124]

Observa-se uma melhoria da qualidade dos dados de mortalidade no Brasil, sendo que o país tem sido classificado como nível intermediário em pesquisas sobre cobertura e completude de eventos vitais.[181] Dessa forma, a qualidade do dado de informação de óbito pode inferir em erro classificação não diferencial para o desfecho óbito. Esse erro implicaria diretamente na análise de causas específicas de óbito e, portanto, pode tender a minimizar a diferença entre os grupos de causa com menos chance de diferença significativa entre os grupos.

6.3.2.3. Tempo de seguimento

O período necessário para seguimento dos participantes de uma coorte relaciona-se principalmente com o tempo de latência do agravo à saúde em investigação.[182] No grupo de pessoas idosas a mortalidade é um evento esperado, tendo em vista que a chance de mortalidade tende a aumentar com a idade.[183,184]

A idade média dos participantes do estudo foi de 71,94 anos (DP=±0,13 anos). A expectativa de vida do brasileiro aos 65 anos de idade no início do estudo em 2003 era de 18,1 anos e para aqueles com 80 anos ou mais essa estimativa foi de 9,2 anos.[185] A faixa etária de 65-69 anos representava 44,17% dos idosos da amostra, enquanto a faixa etária acima de 80 anos representou 11,90%. Em estudo realizado na Índia, com 1005 participantes acompanhados

por 3 anos, as faixas etárias de 70 a 74, 75 a 79 e 80 anos ou mais (65 a 69 anos faixa etária de referência), apresentaram respectivamente um HR para mortalidade de 1,5, 2,2 e 3,5.[147] No presente estudo o risco de óbito por todas as causas nessas faixas etárias (65 a 69 anos faixa etária de referência) foi respectivamente, 1,4, 2,5 e 4,5.

Dessa maneira, o presente estudo pode ter utilizado um tempo de seguimento inferior ao necessário para observação do desfecho óbito na presente amostra, principalmente para a faixa etária de 65-69 anos. Por outro lado, o tempo de seguimento foi superior ao da maioria dos estudos de coorte que avaliaram a associação de depressão com mortalidade em idosos.[17] Em revisão sistemática com 209 artigos sobre associação de depressão e mortalidade em idosos, apenas 13% dos artigos tiveram um tempo de seguimento maior do que 10 anos, sendo que a maior proporção de tempo de seguimento variou entre 3 a 5 anos (28,7%).[17]

6.3.2.4. Perda de seguimento

Em estudos de coorte, a perda de seguimento caracteriza-se como a maior possibilidade de viés, uma vez que, quase sempre, existe uma maior chance de observar o desfecho na população na qual o seguimento foi perdido.[182,186] Dessa maneira, o efeito esperado da perda de seguimento seria subestimar a associação entre a exposição e o desfecho. Algumas características do presente estudo devem ser mencionadas considerando a possibilidade de perda de seguimento. Entre o estudo transversal e o seguimento de 2005-2007 temos uma estimativa mais precisa dessa perda de seguimento a partir da visita de campo, com uma taxa de recusa de 8,0% e 0,6%

que não puderam ser contatados. Por sua vez na análise longitudinal de 2003-2013 o seguimento foi realizado a partir de linkage de dados da etapa transversal e os dados de mortalidade estadual do instituto SEADE. Esse desenho metodológico pode gerar a perda de seguimento de indivíduos que, porventura, migraram do estado de São Paulo. Podemos inferir, a partir de dados da literatura, a migração estimada de idosos e, portanto, a perda de seguimento que possivelmente seria observada, sem, contudo, conseguir precisar a perda real de seguimento e o possível efeito nos resultados do estudo.

Sobre a possibilidade de migração, a idade é um dos componentes que mais afeta esse efeito.[187] A propensão de um indivíduo mudar está estritamente ligada ao momento de ciclo de vida que ele atravessa.[188] É observado um pequeno pico migratório, em relação a outros momentos do ciclo de vida, entre a população de 65 anos, normalmente ligado à aposentadoria, embora, muitas vezes, esteja relacionado a necessidades: financeiras, física ou mental.[188]

No censo do IBGE em 2000, no Brasil, a porcentagem de migrantes acima de 60 anos foi de 5,07% e, destes, 73,88% mudaram para a mesma macrorregião dentro de um estado ou para outra macrorregião dentro de um mesmo estado.[189] Considerando a região metropolitana de São Paulo, no censo IBGE 2000, houve uma emigração de população idosa de 6,95%.[189] Desta maneira podemos considerar que a provável perda de seguimento decorrente de efeitos migratórios foi abaixo da perda de seguimento (recusa e não contatados) encontrada na etapa longitudinal do SPAH 2005-2007 (8,6%).[155–157] Porém, esse efeito migratório pode ter sido minimizado no seguimento 2003-2013 pela possibilidade considerável de mobilidade dentro do estado São Paulo. Outro fato importante de mencionar é que ao utilizarmos dados oficiais de

mortalidade do estado de São Paulo talvez tenham sido identificados possíveis óbitos ocorridos em São Paulo entre aqueles que recusaram ou não foram contatados na etapa de seguimento do SPAH 2005-2007.

6.3.3. Associação de depressão e sintomas depressivos com mortalidade por todas as causas

O estudo evidencia que sintomas depressivos e depressão estão associados à mortalidade por todas as causas em uma população de baixo nível econômico na região oeste de São Paulo/Brasil (HR=1,23 e HR=1,75, respectivamente). Os resultados dessa pesquisa são similares aos da revisão sistemática recente que analisou sintomas depressivos e depressão e associação por mortalidade por todas as causas: HR=1,33 e HR=1,58, respectivamente.[20] Apesar de um maior risco óbito estar relacionado à presença de depressão, existe uma maior prevalência de sintomas depressivos e, por esse motivo, o impacto na fração atribuída à população pode ser comparável entre as duas condições.[20] A fração atribuída na população em meta-analise prévia sugeriu um impacto na mortalidade similar entre os dois agravos com uma redução na mortalidade estimada de 6,5% para sintomas depressivos e 7,2% para depressão.[20] Apesar da grande prevalência desses agravos e do provável benefício do tratamento, políticas para o enfrentamento desses agravos ainda não são prioritárias em países de baixa e média renda.[190]

Os modelos de análise demonstraram que, mesmo controlados por variáveis socioeconômicas, hábitos e comorbidades, sintomas depressivos ainda se mantiveram positivamente associados à mortalidade por todas as

causas (modelo 3 - HR=1,26; IC 95% 1,04-1,53; p=0,018). Esse estudo contradiz evidências prévias que não encontraram associação ente sintomas depressivos e mortalidade.[191,192] Porém, corrobora diversos estudos que encontraram associação positiva entre sintomas depressivos e mortalidade.[45,193–195]

Depressão não resistiu ao ajustamento por variáveis relacionadas a comorbidades (modelo 3), esse fato corrobora a ideia de que grande parte da associação entre depressão e mortalidade pode ser explicada pelo aumento das comorbidades clínicas que, por sua vez, são muito prevalentes em idosos.[19,196] Por outro lado, observamos que o pequeno número de casos de depressão pode ter diminuído o poder estatístico dessa análise, subestimando a associação quando ajustada por variáveis confundidoras. É pouco provável que o excesso de mortalidade em idosos com depressão esteja relacionado exclusivamente a mecanismos de comorbidades especificas, é mais provável que seja por mecanismos mais gerais como alterações fisiopatológicas e fatores comportamentais.[17] Alterações relacionadas ao hipotálamo-hipófise-adrenal[97], desregulação imunoinflamatória[103] e metabólica[104] tem sido relacionadas com o excesso de mortalidade em pessoas com depressão. Fatores comportamentais, que são mais frequentes neste grupo, também podem explicar esse aumento de mortalidade como tabagismo[84], alcoolismo[86], sedentarismo[32], e baixa adesão ao tratamento[88].

6.3.4. Associação de depressão e sintomas depressivos com causas específicas de óbito

Considerando causas especificas de óbitos, as doenças cardiovasculares apresentaram associação significativa com sintomas depressivos (HR=1,48; IC 95% 1,12-1,95; p=0,006) e não significativa com depressão (HR=1,58; IC 95% 0,92-2,73; p=0,100). Estudos prévios têm sugerido que a presença de depressão é um preditor de óbito por doenças cardiovasculares.[98,197]

Uma possível explicação para a associação entre depressão e excesso de mortalidade por doenças cardiovasculares é que, na vigência de sofrimento psíquico, existe desregulação neuroendócrina e inflamatórias, que, juntamente com as alterações fisiopatológicas de doença cardíaca, causam mais mortalidade por doença cardiovascular.[22,98] Outra possível explicação é a grande presença de fatores comportamentais não saudáveis em pessoas com depressão, como: tabagismo, sedentarismo, consumo de álcool e má aderência a tratamentos; os quais poderiam contribuir para eventos cardiovasculares desfavoráveis.[22,98]

Ainda considerando causas especificas, depressão apresentou associação com causa de óbito por câncer (HR=2,26; IC 95% 1,17-4,36; p=0,015). Parece existir um aumento significativo na incidência de câncer em portadores de depressão.[23] Por sua vez, o prognóstico pode estar relacionado a mecanismos psicofisiológicos que incluem desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, alteração na função imune e a variação diurna em cortisol e melatonina.[24]

6.3.5. Implicações dos resultados encontrados para o cuidado em saúde, políticas públicas e pesquisa

A presente investigação evidencia a necessidade de que os transtornos depressivos, pelo seu potencial de desfechos desfavoráveis como o óbito, sejam priorizados pelos provedores de cuidados em saúde, em especial os de nível primário, pelos tomadores de decisão de políticas de saúde e pelos pesquisadores.

Estima-se que se os efeitos danosos da depressão e dos sintomas depressivos pudessem ser completamente bloqueados (fração atribuída na população) existiria uma redução da mortalidade geral de 13,7%.[20] Por sua vez, esses agravos não são identificados por prestadores de cuidados em saúde. Estudo utilizando os dados do SPAH demonstrou uma taxa muito baixa de detecção de depressão (4,8%), em hipertensos e diabéticos, por profissionais de saúde da ESF.[198] Estima-se que, em países de baixa e média renda, apenas 15 a 25% daqueles indivíduos com sintomas depressivos graves recebam tratamento.[199] Essa situação pode ser ainda pior no Brasil, estudo utilizando dados da Pesquisa Nacional de Saúde evidencia que cerca de 80% dos participantes com sintomas clinicamente relevantes de depressão não recebem nenhum tratamento.[200] Dessa forma esses resultados contribuem para sensibilizar os prestadores de cuidados em saúde, em especial os do nível primário, da importância de identificar e tratar essas condições clínicas.

Os transtornos depressivos exercem um papel fundamental na carga das doenças e aumentam consideravelmente os YLLs.[94] São condições potencialmente preveníveis e tratáveis e, portanto, deveriam ser priorizadas nas políticas públicas na área de saúde.[201] Infelizmente, o enfrentamento aos

problemas de saúde mental não é priorizado entre os tomadores de decisão das políticas públicas de saúde.[26,201] Esse estudo corrobora a necessidade de fomento a políticas públicas na área de saúde mental pois identifica que óbitos são mais incidentes em portadores de transtorno depressivo do que aqueles sem depressão.

Essa pesquisa ainda demonstra a necessidade de realizar pesquisa original sobre depressão e mortalidade na população idosa no Brasil. Por sua vez, são necessários estudos de alta qualidade com amostras regionais ou representativas dos países, usando instrumentos diagnósticos de depressão validados, ou diagnósticos clínicos, incluindo a avaliação da persistência ou não ao longo do tempo do diagnóstico de depressão. Outro ponto muito relevante no contexto brasileiro é entender como os determinantes sociais da saúde influenciam na incidência de problemas de saúde mental na população idosa vulnerável e, portanto, podem ter impacto em desfechos como a mortalidade prematura.

6.3.6. Síntese dos pontos fortes e limitações

Existem ao menos duas forças no presente estudo. Primeiro, este é um estudo de base populacional com quase 2,000 participantes seguidos por 10 anos realizado em país de baixa e média renda e em região de vulnerabilidade. Segundo, foi utilizado instrumento padronizado (GMS/AGECAT) para definição de sintomas depressivos e depressão, o que, em associação com o NIP, permitiu o diagnóstico de depressão segundo critérios do CID-10.

Por outro lado, existe uma série de limitações, e, por esse motivo, o estudo deve ser interpretado com cautela. Sintetizamos as limitações do presente estudo que já foram citadas na metodologia e na discussão. Primeiro, o status depressivo foi avaliado apenas no período de inclusão do estudo, logo mudanças nesse status não foram avaliadas e, portanto, talvez não reflita o diagnóstico durante todo o curso de seguimento. Segundo, erro de classificação pode ter existido na definição do status depressivo, entretanto, se essa classificação foi inadequada, levou a uma subestimação da força de associação entre depressão e mortalidade. Terceiro, o pequeno número de casos com depressão e múltiplas comparações estatísticas nas análises nos modelos de ajustamento podem não estimar adequadamente os resultados dessa associação. Quarto, óbitos ocorridos em outros estados que não São Paulo podem não ter sido identificados. Quinto, as causas de morte foram baseadas nas certidões de óbito e, portanto, existe uma chance potencial de classificação incorreta de óbito.

7. Considerações finais

Esta tese buscou atingir o objetivo proposto de aprofundar o conhecimento acerca da associação entre depressão e mortalidade em idosos e de: 1) investigar, através de uma revisão sistemática e meta-análise, a associação entre depressão/sintomas depressivos e mortalidade em idosos de países de baixa e média renda; 2) Investigar, através de uma pesquisa epidemiológica, a associação de depressão/sintomas depressivos e mortalidade por todas as causas e causas específicas em uma população de idosos.

Foram descritos os métodos, resultados e a discussão de dois produtos que foram desenvolvidos durante o doutorado. O capitulo “Depressão e excesso de mortalidade em idosos residentes em países de baixa e média renda: revisão sistemática e meta-análise”**,** refere-se ao primeiro objetivo específico dessa tese. O capítulo “Sobrevida em idosos com Depressão/Sintomas depressivos e baixo nível socioeconômico: 10 anos de seguimento do São Paulo Ageing and Health Study (SPAH)”**,** refere-se ao segundo objetivo específico dessa tese.

Abaixo as considerações finais da presente tese.

Depressão está associada a excesso de mortalidade por todas as causas em países de baixa e média renda. Essa associação não parece diferir das encontradas em países de alta renda. Porém, a revisão sistemática sobre o tema apresentada nessa tese enfatiza a discrepância entre a produção científica entre esses grupos de países. Com isso, destaca-se a necessidade de expandir a pesquisa original em países de média e baixa renda. Por sua vez, a produção nesse campo deve priorizar estudos de alta qualidade com estudos populacionais e representativos de regiões ou países, devendo ser estudos que utilizem instrumentos diagnósticos validados ou diagnósticos clínicos e analisem

a persistência de depressão nas visitas de acompanhamento. Outro ponto relevante é entender como os fatores sociais interferem nos problemas de saúde mental e podem impactar nos desfechos relacionados a depressão.

Tanto sintomas depressivos quanto depressão estiveram associados ao aumento de mortalidade em artigo original apresentado nesta tese: Depressão/Sintomas depressivos e baixo nível socioeconômico: 10 anos de seguimento do São Paulo Ageing and Health Study (SPAH). Por sua vez, sintomas depressivos persistiram associados à mortalidade após ajustamento por variáveis confundidoras relacionadas a comorbidades, já depressão perdeu associação nesse ajustamento. Apesar desse achado contradizer a plausibilidade biológica, acreditamos que esse resultado é decorrente da falta de poder estatístico da presente amostra de participantes com depressão. Considerando as causas específicas de óbitos, sintomas depressivos estiveram associados a causas de óbito por doenças cardiovasculares, enquanto depressão esteve associada a óbitos por cânceres. Dado que sintomas depressivos e depressão aumentam o risco de óbito, um melhor entendimento sobre essa relação e estratégias de provisão de serviços de saúde mental, em especial em países de média e baixa renda, são necessários já que essas condições clínicas modificáveis muitas vezes não são reconhecidas ou tratadas adequadamente.

8. Anexos

ANEXO A - Protocolo de Revisão Sistemática da associação entre depressão/sintomas depressivos e mortalidade em idosos de países de baixa e média renda.

Pergunta Chave

Qual a associação entre depressão/sintomas depressivos e mortalidade em idosos de países de baixa e média renda?

Estratégia para construção de pergunta Chave de pesquisa - PICOS

Pacientes – População idosa maior de 60 anos vivendo em países de baixa e média renda

Exposição – Depressão e sintomas depressivos

Controle - Deprimidos e não deprimidos

Desfecho – Óbito

Desenho do Estudo – Estudo Longitudinal

Estratégia de busca

Bases de dados: Pubmed, Embase, LILACS, PsycInfo, Web of Science
Delineamento: estudos longitudinais

População: idosos maiores de 60 anos vivendo em países de baixa e média renda

Depressão: utilizado instrumento validado ou entrevista diagnóstico

Idioma: Português, Inglês e espanhol

Período da publicação: até 30 de junho 2017

Busca manual: Serão incluídos artigos que não foram encontrados nessa estratégia de busca mas que porventura estejam na lista de referências de artigos de revisão e nas referências dos artigos incluídos nesta revisão sistemática.

Conceitos Chaves: mortalidade; depressão; Estudos longitudinais; países de baixa e média renda

Os descritores serão combinados da seguinte maneira:

(“mortalidade” AND “depressão” AND “Estudos longitudinais” AND “Países de Baixa e média renda”)

Serão registrados o número de artigos encontrados em cada base de dados; o número total de artigos; número de duplicados.

Critérios de inclusão

Os artigos deverão preencher os seguintes critérios de inclusão: estar em conformidade com os objetivos da presente pesquisa; apresentando resultados de estudos longitudinais de base populacional; ter sido realizado em países de baixa e média renda segundo classificação do Banco Mundial e que tenham permanecido como baixa e média renda em, pelo menos, 1/3 da série histórica entre 1987 a 2016 (http://data.worldbank.org/about/country-and-lending-groups); contemplar população acima de 60 anos; depressão foi examinada no início do estudo mediante instrumento padronizado de avaliação, ou mediante uma entrevista diagnóstica por profissional da equipe de pesquisa; mortalidade recolhida durante o seguimento a partir de registros de mortalidade ou visitas de seguimento; publicados em revistas revisadas por pares; idioma da publicação: em inglês, espanhol ou português .

Critérios de Exclusão

Os artigos serão excluídos se apresentarem: dados insuficientes para calcular as taxas de mortalidade em participantes com e sem depressão; diagnóstico de depressão autorrelatado ou indicado pelo uso de antidepressivos; população

abaixo de 18 anos ou que não contemplem população acima de 60 anos; estudos de intervenção, cartas, editoriais, artigos de opinião e resumos de congresso.

Definir a seleção inicial de artigos

Será realizada a estratégia de busca nas bases de dados. Os artigos serão exportados para o Endnote, ou programa semelhante, e excluídos os artigos duplicados. Dois pesquisadores independentes farão a leitura dos títulos e abstracts e farão uma pré-seleção dos artigos elegíveis. As discordâncias serão resolvidas por consenso entre os pesquisadores ou, se necessário, por um terceiro pesquisador. Para os artigos potencialmente elegíveis serão obtidos os artigos completos.

Aplicar os Critérios e Inclusão e Exclusão

Serão aplicados por dois pesquisadores independentes os critérios de inclusão e exclusão nos artigos completos e justificadas as exclusões.

Definição dos artigos selecionados

Será feita uma reunião para definição dos artigos selecionados e os casos duvidosos e as discordâncias serão resolvidas por consenso entre os pesquisadores ou, se necessário, por um terceiro pesquisador.

Extração de dados

A extração dos dados será feita de maneira independente por dois pesquisadores permitindo a detecção de erros e correção a partir de nova consulta aos artigos originais. As divergências serão definidas por consenso entre os pesquisadores ou, se necessário, por um terceiro pesquisador.

Os seguintes dados serão extraídos dos estudos: nome do autor, ano de publicação, país, população do estudo, faixa etária, instrumento para definição de depressão, número de participantes, prevalência de depressão, tempo de

seguimento, óbitos entre os deprimidos, óbitos entre os não deprimidos, medida de efeito, variáveis de ajustamento.

Para estudos sem a descrição completa dos procedimentos ou dados faltosos os autores serão contatados por e-mail para obtenção destas informações.

Avaliação de qualidade

Para avaliar a qualidade dos artigos selecionados serão utilizadas as diretrizes para a publicação de artigos observacionais STROBE (STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology)[1] que contém uma lista de 22 itens essenciais que devem ser descritos na publicação. Atribuiremos uma pontuação por cada item avaliado (em caso de não ser aplicado não se pontua). A pontuação para cada item poderá ser de 0 a 1, sendo que, 0 = Não cumpre com o item em nenhuma parte; 1= cumpre com o item na totalidade; 0 a 1= cumpre parcialmente para cada item presente. Cada autor fará sua avaliação de maneira independente e será feito uma média entre a pontuação avaliada pelos autores para cada item, sendo esta a nota final do item. Dessa forma em nenhum caso pode ser superada a pontuação máxima do item.

Síntese dos dados coletados

Será realizada uma síntese dos dados coletados em forma de tabela informando características, entre elas: população do estudo, faixa etária, critério para definição de depressão, número de participantes, prevalência de depressão, medida de desfecho, valor da medida de desfecho, seguimento, país em que a pesquisa foi realizada e avaliação de qualidade.

Apresentação dos Resultados

Será utilizado para a descrição da revisão sistemática o instrumento Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies (PRISMA).[2]

Referências

1 - Malta M., Cardoso L.O., Bastos F.I., Magnanini M.M.F., Silva C.M.F.P., Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. Rev. Saúde Pública [Internet]. 2010 June [cited 2016 July 17] ; 44(3): 559-565. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102010000300021&lng=en. http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102010000300021.

2 - Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. Epidemiol. Serv. Saúde [Internet]. 2015 June [cited 2016 July 17] ; 24(2): 335-342. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222015000200335&lng=en.http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017.

ANEXO B - Detalhamento de Estratégia de busca

1 . PUBMED

Mortalidade

(("mortality"[subheading] OR "mortality" OR "mortality"[mesh terms]) OR ("death"[mesh terms] OR "death") OR ("survival" OR "survival"[mesh terms]))

AND

Depressão

(("depressive disorder"[mesh terms]) OR ("depressive" and "disorder") OR "depressive disorder" OR "depression" OR "depression"[mesh terms])

AND

Estudos Longitudinais

("Longitudinal Studies"[Mesh] OR "Prospective Studies"[Mesh] OR "Longitudinal Stud*" OR "Prospective Stud*" OR “follow-up” OR prospective OR survive OR prognostic OR cohort)

AND

Países de média e baixa renda

(((developing OR less developed OR under developed OR underdeveloped OR middle income OR low income OR lower income) AND (countr* OR nation* OR population* OR world)) OR ((transitional OR developing OR less developed OR lesser developed OR under developed OR underdeveloped OR middle income OR low income OR lower income) AND (economy OR economies)) OR ((low*) AND (gdp OR gnp OR gross domestic OR gross national)) OR (lmic OR lmics OR lamics OR lamic OR “third world” OR “lami countries” OR lami country) OR (“transitional country” OR “transitional countries”) OR (“developing countries”[mesh] OR “developing countries”) OR (Afghanistan OR Albania OR Algeria OR Angola OR Antigua OR Barbuda OR Argentina OR Armenia OR Armenian OR Aruba OR Azerbaijan OR Bangladesh OR Benin OR Byelarus OR Byelorussian OR Belarus OR Belorussian OR Belorussia OR Belize OR Bhutan OR Bolivia OR Bosnia OR Herzegovina OR Hercegovina OR Botswana OR Brazil OR Bulgaria OR Burkina Faso OR “Burkina Fasso” OR “Upper Volta” OR

Burundi OR Urundi OR Cambodia OR “Khmer Republic” OR Kampuchea OR Cameroon OR Cameroons OR Cameron OR Camerons OR “Cape Verde” OR “Central African Republic” OR Chad OR Chile OR China OR Colombia OR Comoros OR “Comoro Islands” OR Comores OR Mayotte OR Congo OR Zaire OR “Costa Rica” OR “Cote d’Ivoire” OR “Ivory Coast” OR Croatia OR Cuba OR Czechoslovakia OR “Czech Republic” OR Slovakia OR “Slovak Republic” OR Djibouti OR “French Somaliland” OR Dominica OR “Dominican Republic” OR “East Timor” OR “East Timur” OR “Timor Leste” OR Ecuador OR Egypt OR “El Salvador” OR Eritrea OR Estonia OR Ethiopia OR Fiji OR Gabon OR “Gabonese Republic” OR Gambia OR Gaza OR “Georgia Republic” OR “Georgian Republic” OR Ghana OR “Gold Coast” OR Grenada OR Guatemala OR Guinea OR Guam OR Guiana OR Guyana OR Haiti OR Honduras OR India OR Maldives OR Indonesia OR Iran OR Iraq OR Jamaica OR Jordan OR Kazakhstan OR Kazakh OR Kenya OR Kiribati OR Korea OR Kosovo OR Kyrgyzstan OR Kirghizia OR Kyrgyz OR Kirghiz OR Kirgizstan OR Lao PDR OR Laos OR Latvia OR Lebanon OR Lesotho OR Basutoland OR Liberia OR Libya OR Lithuania OR Macedonia OR Madagascar OR Malagasy OR Malaysia OR Malaya OR Malay OR Sabah OR Sarawak OR Malawi OR Nyasaland OR Mali OR “Marshall Islands” OR Mauritania OR Mauritius OR “Agalega Islands” OR Mexico OR Micronesia OR “Middle East” OR Moldova OR Moldovia OR Moldovian OR Mongolia OR Montenegro OR Morocco OR Ifni OR Mozambique OR Myanmar OR Myanma OR Burma OR Namibia OR Nepal OR “Netherlands Antilles” OR “New Caledonia” OR Nicaragua OR Niger OR Nigeria OR “Mariana Islands” OR Oman OR Muscat OR Pakistan OR Palau OR Palestine OR Panama OR Paraguay OR Peru OR Philippines OR Philipines OR Phillipines OR Phillippines OR Romania OR Rumania OR Roumania OR Russia OR Russian OR Rwanda OR Ruanda OR “Saint Kitts” OR “St Kitts” OR Nevis OR “Saint Lucia” OR “St Lucia” OR “Saint Vincent” OR “St Vincent” OR Grenadines OR Samoa OR “Samoan Islands” OR “Navigator Island” OR “Navigator Islands” OR “Sao Tome” OR Senegal OR Serbia OR Montenegro OR Seychelles OR “Sierra Leone” OR Slovenia OR “South Africa” OR “Sri Lanka” OR Ceylon OR “Solomon Islands” OR Somalia OR Somaliland OR “South Africa” OR Sudan OR Suriname OR Surinam OR Swaziland OR Syria OR Tajikistan OR Tadzhikistan OR Tadjikistan OR Tadzhik

OR Tanzania OR Thailand OR Togo OR Togolese OR Tonga OR Trinidad OR Tobago OR Tunisia OR Turkey OR Turkmenistan OR Turkmen OR Uganda OR Ukraine OR Uruguay OR USSR OR “Soviet Union” OR “Union of Soviet Socialist Republics” OR Uzbekistan OR Uzbek OR Vanuatu OR “New Hebrides” OR Venezuela OR Vietnam OR “Viet Nam” OR “West Bank” OR “Cisjordan” OR Yemen OR Yugoslavia OR Zambia OR Zimbabwe OR Rhodesia OR “American Samoa” OR “Equatorial Guinea” OR Hungary OR Malta OR “Papua Nova Guinea” OR Poland))

2. EMBASE

Mortalidade

'mortality'/exp OR 'mortality' OR 'death'/exp OR 'death' OR 'survival'/exp OR 'survival'

AND

Depressão

'depression'/exp OR 'depression' OR 'depressive disorder' OR ('depressive' AND 'disorder')

AND

Estudos Longitudinais

'longitudinal study'/exp OR ('longitudinal' AND 'stud*') OR 'prospective study'/exp OR ('prospective' AND 'stud*') OR 'follow up'/exp OR ('follow' AND 'up') OR 'survive' OR 'prognostic' OR 'prospective' OR 'cohort'

AND

Países de média e baixa renda

developing OR less AND developed OR under AND developed OR underdeveloped OR middle AND income OR low AND income OR lower AND income AND (countr* OR nation* OR population* OR world) OR (transitional OR developing OR less AND developed OR lesser AND developed OR under AND developed OR underdeveloped OR middle AND income OR low AND income OR lower AND income AND (economy OR economies)) OR (low* AND (gdp OR gnp

OR gross AND domestic OR gross) AND national) OR (lmic OR lmics OR lamics OR lamic OR 'third world' OR 'lami countries' OR lami AND country) OR 'transitional country' OR 'transitional countries' OR 'developing countries' OR (afghanistan OR albania OR algeria OR angola OR antigua OR barbuda OR argentina OR armenia OR armenian OR aruba OR azerbaijan OR bangladesh OR benin OR byelarus OR byelorussian OR belarus OR belorussian OR belorussia OR belize OR bhutan OR bolivia OR bosnia OR herzegovina OR hercegovina OR botswana OR brazil OR bulgaria OR burkina AND faso OR 'burkina fasso' OR 'upper volta' OR burundi OR urundi OR cambodia OR 'khmer republic' OR kampuchea OR cameroon OR cameroons OR cameron OR camerons OR 'cape verde' OR 'central african republic' OR chad OR chile OR china OR colombia OR comoros OR 'comoro islands' OR comores OR mayotte OR congo OR zaire OR 'costa rica' OR 'cote d ivoire' OR 'ivory coast' OR croatia OR cuba OR czechoslovakia OR 'czech republic' OR slovakia OR 'slovak republic' OR djibouti OR 'french somaliland' OR dominica OR 'dominican republic' OR 'east timor' OR 'east timur' OR 'timor leste' OR ecuador OR egypt OR 'el salvador' OR eritrea OR estonia OR ethiopia OR fiji OR gabon OR 'gabonese republic' OR gambia OR gaza OR 'georgia republic' OR 'georgian republic' OR ghana OR 'gold coast' OR grenada OR guatemala OR guinea OR guam OR guiana OR guyana OR haiti OR honduras OR india OR maldives OR indonesia OR iran OR iraq OR jamaica OR jordan OR kazakhstan OR kazakh OR kenya OR kiribati OR korea OR kosovo OR kyrgyzstan OR kirghizia OR kyrgyz OR kirghiz OR kirgizstan OR lao AND pdr) OR laos OR latvia OR lebanon OR lesotho OR basutoland OR liberia OR libya OR lithuania OR macedonia OR madagascar OR malagasy OR malaysia OR malaya OR malay OR sabah OR sarawak OR malawi OR nyasaland OR mali OR 'marshall islands' OR mauritania OR mauritius OR 'agalega islands' OR mexico OR micronesia OR 'middle east' OR moldova OR moldovia OR moldovian OR mongolia OR morocco OR ifni OR mozambique OR myanmar OR myanma OR burma OR namibia OR nepal OR 'netherlands antilles' OR 'new caledonia' OR nicaragua OR niger OR nigeria OR 'mariana islands' OR oman OR muscat OR pakistan OR palau OR palestine OR panama OR paraguay OR peru OR philippines OR philipines OR phillipines OR phillippines OR romania OR rumania OR roumania OR russia OR russian OR

rwanda OR ruanda OR 'saint kitts' OR 'st kitts' OR nevis OR 'saint lucia' OR 'st lucia' OR 'saint vincent' OR 'st vincent' or grenadines or samoa or 'samoan islands' or 'navigator island' or 'navigator islands' OR 'sao tome' OR senegal OR serbia OR montenegro OR seychelles OR 'sierra leone' OR slovenia OR 'sri lanka' OR ceylon OR 'solomon islands' OR somalia OR somaliland OR 'south africa' OR sudan OR suriname OR surinam OR swaziland OR syria OR tajikistan OR tadzhikistan OR tadjikistan OR tadzhik OR tanzania OR thailand OR togo OR togolese OR tonga OR trinidad OR tobago OR tunisia OR turkey OR turkmenistan OR turkmen OR uganda OR ukraine OR uruguay OR ussr OR 'soviet union' OR 'union of soviet socialist republics' OR uzbekistan OR uzbek OR vanuatu OR 'new hebrides' OR venezuela OR vietnam OR 'viet nam' OR 'west bank' OR 'cisjordan' OR yemen OR yugoslavia OR zambia OR zimbabwe OR rhodesia OR 'american samoa' OR 'equatorial guinea' OR hungary OR malta OR 'papua nova guinea' OR poland

3. Web of Science

Mortalidade

(mortality or death or survival)

AND
Depressão
(depression OR 'depressive disorder')

AND
Estudos Longitudinais
('longitudinal stud*' OR 'prospective stud*' OR 'follow up' OR survive OR prognostic OR prospective OR cohort)

AND
Países de Baixa e média renda
(((developing OR less developed OR under developed OR underdeveloped OR middle income OR low income OR lower income) AND (countr* OR nation* OR population* OR world)) OR ((transitional OR developing OR less developed OR

lesser developed OR under developed OR underdeveloped OR middle income OR low income OR lower income) AND (economy OR economies)) OR ((low*) AND (gdp OR gnp OR gross domestic OR gross national)) OR (lmic OR lmics OR lamics OR lamic OR “third world” OR “lami countries” OR lami country) OR (“transitional country” OR “transitional countries”) OR (“developing countries” OR “developing countries”) OR (Afghanistan OR Albania OR Algeria OR Angola OR Antigua OR Barbuda OR Argentina OR Armenia OR Armenian OR Aruba OR Azerbaijan OR Bangladesh OR Benin OR Byelarus OR Byelorussian OR Belarus OR Belorussian OR Belorussia OR Belize OR Bhutan OR Bolivia OR Bosnia OR Herzegovina OR Hercegovina OR Botswana OR Brazil OR Bulgaria OR Burkina Faso OR “Burkina Fasso” OR “Upper Volta” OR Burundi OR Urundi OR Cambodia OR “Khmer Republic” OR Kampuchea OR Cameroon OR Cameroons OR Cameron OR Camerons OR “Cape Verde” OR “Central African Republic” OR Chad OR Chile OR China OR Colombia OR Comoros OR “Comoro Islands” OR Comores OR Mayotte OR Congo OR Zaire OR “Costa Rica” OR “Cote d’Ivoire” OR “Ivory Coast” OR Croatia OR Cuba OR Czechoslovakia OR “Czech Republic” OR Slovakia OR “Slovak Republic” OR Djibouti OR “French Somaliland” OR Dominica OR “Dominican Republic” OR “East Timor” OR “East Timur” OR “Timor Leste” OR Ecuador OR Egypt OR “El Salvador” OR Eritrea OR Estonia OR Ethiopia OR Fiji OR Gabon OR “Gabonese Republic” OR Gambia OR Gaza OR “Georgia Republic” OR “Georgian Republic” OR Ghana OR “Gold Coast” OR Grenada OR Guatemala OR Guinea OR Guam OR Guiana OR Guyana OR Haiti OR Honduras OR India OR Maldives OR Indonesia OR Iran OR Iraq OR Jamaica OR Jordan OR Kazakhstan OR Kazakh OR Kenya OR Kiribati OR Korea OR Kosovo OR Kyrgyzstan OR Kirghizia OR Kyrgyz OR Kirghiz OR Kirgizstan OR Lao PDR OR Laos OR Latvia OR Lebanon OR Lesotho OR Basutoland OR Liberia OR Libya OR Lithuania OR Macedonia OR Madagascar OR Malagasy OR Malaysia OR Malaya OR Malay OR Sabah OR Sarawak OR Malawi OR Nyasaland OR Mali OR “Marshall Islands” OR Mauritania OR Mauritius OR “Agalega Islands” OR Mexico OR Micronesia OR “Middle East” OR Moldova OR Moldovia OR Moldovian OR Mongolia OR Montenegro OR Morocco OR Ifni OR Mozambique OR Myanmar OR Myanma OR Burma OR Namibia OR Nepal OR “Netherlands Antilles” OR “New Caledonia” OR Nicaragua OR Niger OR Nigeria

OR “Mariana Islands” OR Oman OR Muscat OR Pakistan OR Palau OR Palestine OR Panama OR Paraguay OR Peru OR Philippines OR Philipines OR Phillipines OR Phillippines OR Romania OR Rumania OR Roumania OR Russia OR Russian OR Rwanda OR Ruanda OR “Saint Kitts” OR “St Kitts” OR Nevis OR “Saint Lucia” OR “St Lucia” OR “Saint Vincent” OR “St Vincent” OR Grenadines OR Samoa OR “Samoan Islands” OR “Navigator Island” OR “Navigator Islands” OR “Sao Tome” OR Senegal OR Serbia OR Montenegro OR Seychelles OR “Sierra Leone” OR Slovenia OR “South Africa” OR “Sri Lanka” OR Ceylon OR “Solomon Islands” OR Somalia OR Somaliland OR “South Africa” OR Sudan OR Suriname OR Surinam OR Swaziland OR Syria OR Tajikistan OR Tadzhikistan OR Tadjikistan OR Tadzhik OR Tanzania OR Thailand OR Togo OR Togolese OR Tonga OR Trinidad OR Tobago OR Tunisia OR Turkey OR Turkmenistan OR Turkmen OR Uganda OR Ukraine OR Uruguay OR USSR OR “Soviet Union” OR “Union of Soviet Socialist Republics” OR Uzbekistan OR Uzbek OR Vanuatu OR “New Hebrides” OR Venezuela OR Vietnam OR “Viet Nam” OR “West Bank” OR “Cisjordan” OR Yemen OR Yugoslavia OR Zambia OR Zimbabwe OR Rhodesia OR “American Samoa” OR “Equatorial Guinea” OR Hungary OR Malta OR “Papua Nova Guinea” OR Poland))

4. Lilacs

Mortalidade

(mh:("/mortality")) OR (tw:(mortality)) OR (tw:(survival)) OR (tw:(death))

AND

Depressão

(mh:("depression")) OR (tw:(depression)) OR (tw:(depression disorder))

AND

Estudos longitudinais

(mh:(Longitudinal Studies)) OR (tw:(follow up)) OR (tw:(longitudinal Studies)) OR (tw:(prospective studies) OR (tw:(Cohort)))

AND

Paises de Baixa e média renda

(tw:((((developing OR less developed OR under developed OR underdeveloped OR middle income OR low income OR lower income) AND (countr* OR nation* OR population* OR world)) OR ((transitional OR developing OR less developed OR lesser developed OR under developed OR underdeveloped OR middle income OR low income OR lower income) AND (economy OR economies)) OR ((low*) AND (gdp OR gnp OR gross domestic OR gross national)) OR (lmic OR lmics OR lamics OR lamic OR "third world" OR "lami countries" OR lami country) OR ("transitional country" OR "transitional countries") OR ("developing countries" OR "developing countries") OR (Afghanistan OR Albania OR Algeria OR Angola OR Antigua OR Barbuda OR Argentina OR Armenia OR Armenian OR Aruba OR Azerbaijan OR Bangladesh OR Benin OR Byelarus OR Byelorussian OR Belarus OR Belorussian OR Belorussia OR Belize OR Bhutan OR Bolivia OR Bosnia OR Herzegovina OR Hercegovina OR Botswana OR Brazil OR Bulgaria OR Burkina Faso OR "Burkina Fasso" OR "Upper Volta" OR Burundi OR Urundi OR Cambodia OR "Khmer Republic" OR Kampuchea OR Cameroon OR Cameroons OR Cameron OR Camerons OR "Cape Verde" OR "Central African Republic" OR Chad OR Chile OR China OR Colombia OR Comoros OR "Comoro Islands" OR Comores OR Mayotte OR Congo OR Zaire OR "Costa Rica" OR "Cote d'Ivoire" OR "Ivory Coast" OR Croatia OR Cuba OR Czechoslovakia OR "Czech Republic" OR Slovakia OR "Slovak Republic" OR Djibouti OR "French Somaliland" OR Dominica OR "Dominican Republic" OR "East Timor" OR "East Timur" OR "Timor Leste" OR Ecuador OR Egypt OR "El Salvador" OR Eritrea OR Estonia OR Ethiopia OR Fiji OR Gabon OR "Gabonese Republic" OR Gambia OR Gaza OR "Georgia Republic" OR "Georgian Republic" OR Ghana OR "Gold Coast" OR Grenada OR Guatemala OR Guinea OR Guam OR Guiana OR Guyana OR Haiti OR Honduras OR India OR Maldives OR Indonesia OR Iran OR Iraq OR Jamaica OR Jordan OR Kazakhstan OR Kazakh OR Kenya OR Kiribati OR Korea OR Kosovo OR Kyrgyzstan OR Kirghizia OR Kyrgyz OR Kirghiz OR Kirgizstan OR Lao PDR OR Laos OR Latvia OR Lebanon OR Lesotho OR Basutoland OR Liberia OR Libya OR Lithuania OR Macedonia OR Madagascar OR Malagasy OR Malaysia OR Malaya OR Malay OR Sabah OR Sarawak OR Malawi OR Nyasaland OR Mali OR "Marshall Islands" OR Mauritania OR Mauritius OR

"Agalega Islands" OR Mexico OR Micronesia OR "Middle East" OR Moldova OR Moldovia OR Moldovian OR Mongolia OR Montenegro OR Morocco OR Ifni OR Mozambique OR Myanmar OR Myanma OR Burma OR Namibia OR Nepal OR "Netherlands Antilles" OR "New Caledonia" OR Nicaragua OR Niger OR Nigeria OR "Mariana Islands" OR Oman OR Muscat OR Pakistan OR Palau OR Palestine OR Panama OR Paraguay OR Peru OR Philippines OR Philipines OR Phillipines OR Phillippines OR Romania OR Rumania OR Roumania OR Russia OR Russian OR Rwanda OR Ruanda OR "Saint Kitts" OR "St Kitts" OR Nevis OR "Saint Lucia" OR "St Lucia" OR "Saint Vincent" OR "St Vincent" OR Grenadines OR Samoa OR "Samoan Islands" OR "Navigator Island" OR "Navigator Islands" OR "Sao Tome" OR Senegal OR Serbia OR Montenegro OR Seychelles OR "Sierra Leone" OR Slovenia OR "South Africa" OR "Sri Lanka" OR Ceylon OR "Solomon Islands" OR Somalia OR Somaliland OR "South Africa" OR Sudan OR Suriname OR Surinam OR Swaziland OR Syria OR Tajikistan OR Tadzhikistan OR Tadjikistan OR Tadzhik OR Tanzania OR Thailand OR Togo OR Togolese OR Tonga OR Trinidad OR Tobago OR Tunisia OR Turkey OR Turkmenistan OR Turkmen OR Uganda OR Ukraine OR Uruguay OR USSR OR "Soviet Union" OR "Union of Soviet Socialist Republics" OR Uzbekistan OR Uzbek OR Vanuatu OR "New Hebrides" OR Venezuela OR Vietnam OR "Viet Nam" OR "West Bank" OR "Cisjordan" OR Yemen OR Yugoslavia OR Zambia OR Zimbabwe OR Rhodesia OR "American Samoa" OR "Equatorial Guinea" OR Hungary OR Malta OR "Papua Nova Guinea" OR Poland))))

5. PsycInfo

Mortalidade

Death or mortality or survival

AND

Depressão

depression or depression disorder

AND

Estudos Longitudinais

("Longitudinal Stud*" OR "Prospective Stud*" OR " follow-up" OR prospective OR survive OR prognostic OR cohort)

AND

Países de Baixa e média renda

(((developing OR less developed OR under developed OR underdeveloped OR middle income OR low income OR lower income) AND (countr* OR nation* OR population* OR world)) OR ((transitional OR developing OR less developed OR lesser developed OR under developed OR underdeveloped OR middle income OR low income OR lower income) AND (economy OR economies)) OR ((low*) AND (gdp OR gnp OR gross domestic OR gross national)) OR (lmic OR lmics OR lamics OR lamic OR “third world” OR “lami countries” OR lami country) OR (“transitional country” OR “transitional countries”) OR (“developing countries” OR “developing countries”) OR (Afghanistan OR Albania OR Algeria OR Angola OR Antigua OR Barbuda OR Argentina OR Armenia OR Armenian OR Aruba OR Azerbaijan OR Bangladesh OR Benin OR Byelarus OR Byelorussian OR Belarus OR Belorussian OR Belorussia OR Belize OR Bhutan OR Bolivia OR Bosnia OR Herzegovina OR Hercegovina OR Botswana OR Brazil OR Bulgaria OR Burkina Faso OR “Burkina Fasso” OR “Upper Volta” OR Burundi OR Urundi OR Cambodia OR “Khmer Republic” OR Kampuchea OR Cameroon OR Cameroons OR Cameron OR Camerons OR “Cape Verde” OR “Central African Republic” OR Chad OR Chile OR China OR Colombia OR Comoros OR “Comoro Islands” OR Comores OR Mayotte OR Congo OR Zaire OR “Costa Rica” OR “Cote d’Ivoire” OR “Ivory Coast” OR Croatia OR Cuba OR Czechoslovakia OR “Czech Republic” OR Slovakia OR “Slovak Republic” OR Djibouti OR “French Somaliland” OR Dominica OR “Dominican Republic” OR “East Timor” OR “East Timur” OR “Timor Leste” OR Ecuador OR Egypt OR “El Salvador” OR Eritrea OR Estonia OR Ethiopia OR Fiji OR Gabon OR “Gabonese Republic” OR Gambia OR Gaza OR “Georgia Republic” OR “Georgian Republic” OR Ghana OR “Gold Coast” OR Grenada OR Guatemala OR Guinea OR Guam OR Guiana OR Guyana OR Haiti OR Honduras OR India OR Maldives OR Indonesia OR Iran OR Iraq OR Jamaica OR Jordan OR Kazakhstan OR Kazakh OR Kenya OR Kiribati OR Korea OR

Kosovo OR Kyrgyzstan OR Kirghizia OR Kyrgyz OR Kirghiz OR Kirgizstan OR Lao PDR OR Laos OR Latvia OR Lebanon OR Lesotho OR Basutoland OR Liberia OR Libya OR Lithuania OR Macedonia OR Madagascar OR Malagasy OR Malaysia OR Malaya OR Malay OR Sabah OR Sarawak OR Malawi OR Nyasaland OR Mali OR “Marsh Islands” OR Mauritania OR Mauritius OR “Agalega Islands” OR Mexico OR Micronesia OR “Middle East” OR Moldova OR Moldovia OR Moldovian OR Mongolia OR Montenegro OR Morocco OR Ifni OR Mozambique OR Myanmar OR Myanma OR Burma OR Namibia OR Nepal OR “Netherlands Antilles” OR “New Caledonia” OR Nicaragua OR Niger OR Nigeria OR “Mariana Islands” OR Oman OR Muscat OR Pakistan OR Palau OR Palestine OR Panama OR Paraguay OR Peru OR Philippines OR Philipines OR Phillipines OR Phillippines OR Romania OR Rumania OR Roumania OR Russia OR Russian OR Rwanda OR Ruanda OR “Saint Kitts” OR “St Kitts” OR Nevis OR “Saint Lucia” OR “St Lucia” OR “Saint Vincent” OR “St Vincent” OR Grenadines OR Samoa OR “Samoan Islands” OR “Navigator Island” OR “Navigator Islands” OR “Sao Tome” OR Senegal OR Serbia OR Montenegro OR Seychelles OR “Sierra Leone” OR Slovenia OR “South Africa” OR “Sri Lanka” OR Ceylon OR “Solomon Islands” OR Somalia OR Somaliland OR “South Africa” OR Sudan OR Suriname OR Surinam OR Swaziland OR Syria OR Tajikistan OR Tadzhikistan OR Tadjikistan OR Tadzhik OR Tanzania OR Thailand OR Togo OR Togolese OR Tonga OR Trinidad OR Tobago OR Tunisia OR Turkey OR Turkmenistan OR Turkmen OR Uganda OR Ukraine OR Uruguay OR USSR OR “Soviet Union” OR “Union of Soviet Socialist Republics” OR Uzbekistan OR Uzbek OR Vanuatu OR “New Hebrides” OR Venezuela OR Vietnam OR “Viet Nam” OR “West Bank” OR “Cisjordan” OR Yemen OR Yugoslavia OR Zambia OR Zimbabwe OR Rhodesia OR “American Samoa” OR “Equatorial Guinea” OR Hungary OR Malta OR “Papua Nova Guinea” OR Poland))

ANEXO C - Revisões Sistemáticas sobre a associação depressão e mortalidade em população geral

- Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Differential mortality rates in major and subthreshold depression: meta-analysis of studies that measured both. Br J Psychiatry. 2013;202(1):22-7.
- Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. J Affect Disord. 2002;72(3):227-36.
- Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. Am J Psychiatry. 2014;171(4):453-62.
- Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Is excess mortality higher in depressed men than in depressed women? A meta-analytic comparison. Journal of affective disorders. 2014;161:47-54.
- Hermens MLM, van Hout HPJ, Terluin B, van der Windt DAWM, Beekman ATF, van Dyck R, et al. The prognosis of minor depression in the general population: a systematic review. General hospital psychiatry. 2004;26(6):453-62.
- Saz P, Dewey ME. Depression, depressive symptoms and mortality in persons aged 65 and over living in the community: a systematic review of the literature. Int J Geriatr Psychiatry. 2001;16(6):622-30.
- Schulz R, Drayer RA, Rollman BL. Depression as a risk factor for non-suicide mortality in the elderly. Biological Psychiatry. 2002;52(3):205-25.
- Van den Akker M, Schuurman AG, Ensinck KTJL, Buntinx F. Depression as a risk factor for total mortality in the community: a meta-analysis. Arch Public Health. 2003(61):313-32.
- Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. Psychosomatic medicine. 1999;61(1):6-17.

ANEXO D - STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) Statement—checklist

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(*a*) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract
		(*b*) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(*a*) *Cohort study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up *Case-control study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls *Cross-sectional study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants

		(*b*) *Cohort study*—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed *Case-control study*—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(*a*) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding
		(*b*) Describe any methods used to examine subgroups and interactions
		(*c*) Explain how missing data were addressed
		(*d*) *Cohort study*—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed *Case-control study*—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed *Cross-sectional study*—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy

		(*e*) Describe any sensitivity analyses
Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed
		(b) Give reasons for non-participation at each stage
		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
		(c) *Cohort study*—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	*Cohort study*—Report numbers of outcome events or summary measures over time
		Case-control study—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure
		Cross-sectional study—Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(*a*) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included
		(*b*) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		(*c*) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period

Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

Fonte: Strobe Statement - STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology. STROBE checklists. https://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_combined.doc Acessado 9 de junho de 2018.

ANEXO E – Acordo de cooperação técnica entre SEADE e Departamento de Medicina Preventiva da USP

MEDICINA
USP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA
Av. Dr. Arnaldo, 455 – 2º andar
Cep 01246-903 – São Paulo

EXPEDIENTE SEADE N° 215/2014
Processo USP n° _____/2014

ACORDO DE COOPERAÇÃO TÉCNICO- CIENTÍFICA QUE ENTRE SI CELEBRAM A FUNDAÇÃO SISTEMA ESTADUAL DE ANÁLISE DE DADOS - SEADE E A UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA

Pelo presente instrumento, de um lado a FUNDAÇÃO SISTEMA ESTADUAL DE ANÁLISE DE DADOS - SEADE, denominada FUNDAÇÃO SEADE, CNPJ. n°51.169.555/0001-00, Inscrição Estadual n.° 110.199.886.112, com sede à Avenida Cásper Líbero, 464 - Luz, nesta Capital autorizada pela Lei n.° 1.866/78 e Decreto n.°13. 161/79, que aprovou seus estatutos, representada neste ato por sua diretora executiva, **Dra. Maria Helena Guimarães de Castro**, e de outro lado a UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA CNPJ. n.° 63.025.530/0018-52 com sede à Rua Dr. Arnaldo, 455 – 2º andar, neste ato representada pelo Prof. **Paulo Rossi Menezes**, brasileiro, casado, portador do RG n° 6868690 SSP/SP e inscrito no CPF sob n° 037.062.408-06 têm entre si justo e contratado o presente acordo que se regera pelas cláusulas e condições seguintes:

CLÁUSULA I - OBJETO DO ACORDO

Constitui objeto do presente Acordo a Cooperação Técnica com vistas a realização de investigação epidemiológica de base populacional sobre a mortalidade em idosos, residentes na zona oeste da cidade de São Paulo e sua associação com condições socioeconômicas, morbidades físicas e psiquiátricas, incapacidade funcional, a partir do levantamento de causa de óbitos processados pela Fundação SEADE.

FUNDAÇÃO SEADE VISTO CHEFIA DE PROJETOS
FUNDAÇÃO SEADE VISTO GERÊNCIA JURÍDICA

MEDICINA
USP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA
Av. Dr. Arnaldo, 455 – 2º andar
Cep 01246-903 – São Paulo

CLÁUSULA II - DO PLANO DE TRABALHO

Para consecução do objetivo definido na Cláusula Primeira, caberá às instituições parceiras executar, acompanhar e avaliar as atividades de pesquisa a serem desenvolvidas elaborando a documentação técnica a elas relacionadas.

I - Caberá especificamente a USP/DMP:

- Enviar ao SEADE a lista com a identificação dos idosos presentes na base de dados da pesquisa objeto do presente Acordo. Essa base de dados contém as seguintes variáveis de identificação: nome completo, data de nascimento, local de nascimento, documento identidade;
- Participar das atividades de análise dos casos vinculados de óbitos deste base de dados, a ser realizada com dupla verificação para selecionar os pares verdadeiros, visando atingir os objetivos desse Acordo;
- Realizar reuniões técnicas para avaliar e solucionar dúvidas sobre a mortalidade nessa base de dados processada na Fundação Seade, contribuindo para a qualidade dessas informações no banco de óbitos produzido anualmente por esta instituição;
- Responder pelos custos relativos ao envolvimento ou deslocamento de seus pesquisadores, devidamente justificados em função do bom cumprimento deste acordo.

II - Caberá especificamente à Fundação Seade:

- Realizar levantamento de dados de mortalidade da base de dados apresentada a posteriori, para os municípios do Estado de São Paulo, de 2003 até o presente, com base nos bancos de dados produzidos pela Fundação SEADE;
- Realizar tratamento e processamento das informações necessárias à vinculação das bases de dados e dos óbitos, para atingir os objetivos deste Acordo de cooperação. Ciente de que a inexistência da variável "nome da mãe" reduz a probabilidade de identificação dos pares verdadeiros;
- Organizar as bases de dados com os casos vinculados, para serem analisados pela instituição parceira, visando à formação de pares verdadeiros;
- Realizar reuniões técnicas para avaliar e solucionar dúvidas sobre a mortalidade processada na Fundação Seade, contribuindo para a qualidade dessas informações no banco de óbitos produzido anualmente por esta instituição;
- Responder pelos custos relativos ao envolvimento ou deslocamento de seus técnicos e pesquisadores, devidamente justificados em função do bom cumprimento deste Acordo

MEDICINA
USP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA
Av. Dr. Arnaldo, 455 – 2° andar
Cep 01246-903 – São Paulo

CLÁUSULA III - FORMAS DE RELACIONAMENTO

Os entendimentos técnico-administrativos necessários ao bom cumprimento das disposições do Acordo, bem como aqueles indispensáveis ao estabelecimento das condições específicas e a coordenação de cada serviço ajustado, serão mantidos por meio de representantes das partes, especialmente designados.

CLÁUSULA IV - SEGURANÇA, SIGILO E PROPRIEDADE DAS INFORMAÇOES RESULTANTES DOS TRABALHOS

As partes manterão estrito sigilo escrito e verbal acerca dos documentos e informações de caráter confidencial e da intimidade e da vida privada dos pacientes, obtidos e/ou fornecidos para o desenvolvimento dos trabalhos, objeto deste acordo.
Parágrafo Primeiro - Deverá constar de forma expressa em todo material de divulgação de trabalhos, que a fonte de dados originários é a Fundação SEADE.
Parágrafo Segundo - As publicações e outros produtos resultantes deste acordo poderão ser colocados à disposição da comunidade científica e demais interessados, constando sempre a menção do referido Acordo firmado entre a Fundação SEADE e a USP/DMP.
Parágrafo Terceiro - As partes obrigam-se a guardar o sigilo a que estiver sujeita a documentação recebida e manipulada, assim como, no caso de publicação ou divulgação dos resultados, citar a fonte.

CLÁUSULA V - PRAZO DE VIGÊNCIA

O presente Acordo tem prazo, a contar da data de sua assinatura por 24 (vinte e quatro) meses, podendo ser prorrogado mediante acordo de ambas as partes, observado o limite de 60 meses.

Parágrafo Único - O presente Acordo poderá ser rescindido, durante o prazo de vigência, por mútuo consentimento, ou por denúncia de qualquer dos partícipes, manifestada com antecedência mínima de 30 (trinta) dias.

CLÁUSULA VI - DAS DESPESAS

As despesas decorrentes das obrigações assumidas não envolvem transferência de recursos entre as partes, que arcarão cada qual, com as mesmas.

FUNDAÇÃO SEADE VISTO
FUNDAÇÃO SEADE VISTO

MEDICINA
USP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA
Av. Dr. Arnaldo, 455 – 2º andar
Cep 01246-903 – São Paulo

CLÁUSULA VII - SOLUÇÃO DE DÚVIDAS

Para dirimir as dúvidas que por ventura surjam durante a execução deste Acordo, é competente a Justiça Federal da Cidade de São Paulo, com renúncia expressa de qualquer outro, por mais privilegiado que seja.

E por estarem de pleno acordo com as cláusulas e condições aqui estabelecidas, as partes firmam o presente Acordo na presença das testemunhas abaixo assinadas, ficando duas vias para cada parte.

São Paulo, 10 de dezembro de 2014.

MARIA HELENA GUIMARÃES DE CASTRO
Diretora Executiva
Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados - SEADE

Prof. Dr. PAULO ROSSI MENEZES
Professor Titular do Departamento de Medicina Preventiva da
Universidade de São Paulo
Coordenador da Pós-Graduação do Departamento de Medicina Preventiva
da Universidade de São Paulo

Testemunhas

Nome NEUSA R. FRANCISQUINI
Carteira de Identidade RG nº 20.235.862-3

Nome
Carteira de Identidade RG nº

FUNDAÇÃO SEADE VISTO ESCRIT. DE PROJETOS
FUNDAÇÃO SEADE VISTO ASSESSORIA JURÍDICA

MEDICINA
USP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA
Av. Dr. Arnaldo, 455 – 2º andar
Cep 01246-903 – São Paulo

1 – DESCRIÇÃO DO PROJETO

Título do Projeto	Período de Execução	
	Início	Término
ACORDO DE COOPERAÇÃO TÉCNICO- CIENTÍFICA ENTRE FUNDAÇÃO SISTEMA ESTADUAL DE ANÁLISE DE DADOS - SEADE E A UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA	A contar da assinatura do convênio	24 meses

Identificação do Objeto

Constitui objeto do presente Acordo a Cooperação Técnica com vistas a realização de investigação epidemiológica de base populacional sobre a mortalidade em idosos, residentes na zona oeste da cidade de São Paulo e sua associação com condições sócio-econômicas, morbidades físicas e psiquiátricas, incapacidade funcional, a partir do levantamento de causa de óbitos processados pela Fundação SEADE

Justificativa da Proposição

Dados empíricos em estudos populacionais sobre fatores preditores de mortalidade em idosos são ainda relativamente escassos no Brasil. Identificar fatores associados à mortalidade em idosos não é apenas uma questão essencial para os pacientes e as famílias, que devem planejar os cuidados médicos no final da vida, mas também para os gestores públicos, no sentido de prever o crescente impacto da morbimortalidade em população idosos no sistema de saúde.

Conforme as populações envelhecem, um dos maiores desafios na política de saúde é encontrar um equilíbrio entre o apoio para o autocuidado, o apoio informal (cuidados de familiares e amigos) e formal (saúde e serviços sociais). O apoio formal exigirá um planejamento inovador e reformas políticas substanciais em países desenvolvidos e em países em transição, a maioria dos quais ainda não têm políticas abrangentes sobre envelhecimento. No plano das políticas de saúde a Atenção Primária a Saúde torna-se um espaço privilegiado de intervenções de promoção da saúde, de prevenção das condições crônicas e de manejo dessas condições.

O "São Paulo Ageing and Health Study" (SPAH) é uma investigação epidemiológica de base populacional sobre a saúde de idosos de baixa renda, residentes na zona oeste da cidade de São Paulo. Os dados obtidos no SPAH permitem examinar o nível de e sua associação com condições sócio-econômicas, morbidades físicas e psiquiátricas, incapacidade funcional e sua relação com a mortalidade.

FUNDAÇÃO SEADE VISTO ASSESSORIA JURÍDICA

FUNDAÇÃO SEADE VISTO ASSESSORIA JURÍDICA

ANEXO F - Termo de consentimento livre e esclarecido para os participantes do SPAH

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 - SÃO PAULO - BRASIL

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

. NOME DO PACIENTE:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: M F

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO..... Nº..... APTO: .....

BAIRRO:..... CIDADE.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

. RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:..... SEXO: M F

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº..... APTO: .....;.....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

II. DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **A epidemiologia da demência e doença de Izheimer em populações miscigenadas no Brasil e em Cuba**

PESQUISADOR: Paulo Rossi Menezes

CARGO/FUNÇÃO: **professor doutor** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 43.248

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Medicina Preventiva

AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO ■ RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

DURAÇÃO DA PESQUISA: 3 anos

III. REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa:

Demência é um problema que afeta principalmente pessoas idosas, e causa problemas com a memória, concentração e atividades da vida diária. O número de idosos em países como o Brasil está aumentando rapidamente, mas ainda se sabe pouco sobre quantas pessoas são afetadas pela doença, quais as causas da doença e como ela afeta a vida das pessoas com a doença e suas famílias.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Será realizada uma entrevista com perguntas sobre sua saúde e experiências de vida pelas quais o Sr. (Sra.) tem passado. Essa entrevista durará cerca de 90 minutos. Posteriormente, um(a) enfermeiro(a) virá retirar uma amostra de sangue do Sr. (Sra.), e checar seu peso, altura e pressão arterial. Também gostaríamos de entrevistar um familiar ou amigo do Sr. (Sra.) que o(a) conheça bem, por cerca de uma hora. Às vezes as informações de outras pessoas são úteis para saber como está a vida de uma pessoa idosa. O sangue será usado para investigar genes que possam aumentar a chance das pessoas terem demência. Como esse tipo de exame não ajuda a saber se o Sr. (Sra.) ou seus familiares irão ter a doença, os resultados serão confidenciais e não poderemos dar informação sobre os mesmos.

3. Desconfortos e riscos esperados:

Não há riscos relacionados aos procedimentos do estudo. A retirada do sangue é simples como qualquer exame de sangue.

4. Benefícios que poderão ser obtidos:

Não há benefícios imediatos para quem participar do estudo. Esperamos que essa pesquisa possa gerar conhecimentos úteis para pessoas com demência e seus familiares no futuro. Estaremos à disposição para discutir sua avaliação com o Sr. (Sra.), se o Sr. (Sra.) assim o desejar.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:

Não se aplica

IV. ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas. **SIM**

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência. **SIM**

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade. **SIM**

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa. **SIM**

5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa. **NÃO SE APLICA**

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS

Prof. Dr. Paulo Rossi Menezes ou Dra. Marcia Scazufca
Hospital Universitário USP EPIDEMIOLOGIA
Av. Profº Lineu Prestes, 2565 Sala 08 3º andar Cep 05508-900 Tel: 3039-9241
Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Av. Dr. Arnaldo, 455. CEP 01246-903. Tel: 3066-7089

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de 20

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

ANEXO G - Aprovação do SPAH pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HOSPITAL DAS CLINICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL 3677
SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 12.06.02, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº *257/02*, intitulado: "**A epidemiologia da demência e Doença de Alzheimer em populações miscigenadas no Brasil e em Cuba**", do Departamento de MEDICINA PREVENTIVA, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: PROF. DR. PAULO ROSSI MENEZES

CAPPesq, 12 de Junho de 2002.

PROF. DR. JORGE KALIL FILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: *Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").*

ANEXO H - Aprovação do SPAH pelo Comitê em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo

Fls. nº 65
Rubrica

Hospital Universitário
Universidade de São Paulo

São Paulo, 6 de junho de 2005.

Ilmo(a). Sr(a).
Dra. Márcia Scazufca
Departamento de Psiquiatria
Faculdade de Medicina
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa "Incidência e demência e declínio cognitivo em idosos de baixa renda de São Paulo: estudo de coorte" - Registro CEP: 511/04**

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária de 3 de junho de 2005, analisou o projeto de pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como, seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê relatórios anuais (parciais ou final, em função da duração da pesquisa), de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 196 de 10-10-1996, item VII.13.d.. O **primeiro relatório** está previsto para **3 de junho de 2006.**

Atenciosamente,

Dra. Maria Teresa Zolini da Costa
Coordenadora
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
Avenida Professor Lineu Prestes, 2565 - Cidade Universitária - 05508-900 - São Paulo - SP
Tels.: 3091-9457 ou 3091-9479 - Email: cep@hu.usp.br

ANEXO I - Aprovação do presente estudo pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

MEDICINA
USP
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08/04/2015, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 101/15 intitulado: "ANÁLISE DE MORTALIDADE EM IDOSOS APÓS 10 ANOS DO "SÃO PAULO AGEING AND HEALTH STUDY" (SPAH)" apresentado pelo Departamento de MEDICINA PREVENTIVA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Paulo Rossi Menezes
Pesquisador (a) Executante: Diego José Brandão

CEP-FMUSP, 09 de Abril de 2015.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO J – Comprovante de submissão artigo - Depressão e excesso de mortalidade em idosos residentes em países de baixa e média renda: revisão sistemática e meta-análise e e-mail de aceite para revisão por pares.

International Journal of Geriatric Psychiatry

Depression and excess mortality in the elderly living in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis

Journal:	*International Journal of Geriatric Psychiatry*
Manuscript ID	GPS-18-0046
Wiley - Manuscript type:	Review Article
Date Submitted by the Author:	03-Feb-2018
Complete List of Authors:	Brandão, Diego; Universidade de Sao Paulo Faculdade de Medicina, Department of Preventive Medicine Fontenelle, Leonardo ; Universidade Vila Velha, Faculty of Medicine Silva, Simone ; University of the City of São Paulo Menezes, Paulo; Universidade de sao Paulo, Medicina Preventiva; University of Bristol, Community Based Medicine Pastor-Valero, Maria; Universidad Miguel Hernandez de Elche - Campus San Juan de Alicante
Keywords:	mortality, depression, low- and middle-income countries

SCHOLARONE™
Manuscripts

GPS-18-0046 - Decision on Manuscript

Yahoo/Entrada

Sube Banerjee <onbehalfof@manuscriptcentral.com>
Para: diegojbrandao@yahoo.com.br

31 de mai às 05:16

31-May-2018

Dear Mr Brandão,

Manuscript ID GPS-18-0046 entitled "Depression and excess mortality in the elderly living in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis" which you submitted to the International Journal of Geriatric Psychiatry has been reviewed. The comments of the reviewer(s) are included at the bottom of this email.

As you will see, the reviewers expressed some important concerns. Therefore, we are unable to accept your paper in its current form but invite you to respond to the reviewer comments and revise your manuscript.

When you resubmit your paper, please refer fully to the author guidelines: http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1099-1166/homepage/ForAuthors.html. Please also ensure to include between 3 and 10 key words, up to 4 key points, a structured abstract and page numbering.

Please note that submitting a revision of your manuscript does not guarantee eventual acceptance, and that your revision may be subject to re-review before a decision is rendered.

To submit your revised manuscript, log into https://mc.manuscriptcentral.com/gps and enter your Author Center. You will find your manuscript title listed under "Manuscripts with Decisions." Under "Actions," click on "Create a Revision." Your manuscript number has been appended to denote a revision. Please DO NOT upload your revised manuscript as a new submission.

You will be unable to make your revisions on the originally submitted version of the manuscript. Instead, revise your manuscript using a word processing program and save it on your computer. Please ensure you highlight the changes you make to your manuscript within the document by using the track changes mode in MS Word or by using bold or coloured text.

Once the revised manuscript is prepared, you can upload it and submit it through your Author Center. When submitting your revised manuscript, please ensure you include a point-by-point response to the comments made by the reviewer(s) in the space provided. You can use this space to document any changes you make to the original manuscript. In order to expedite the processing of the revised manuscript, please be as specific as possible in your response to the reviewer(s).

IMPORTANT: Your original files are available to you when you upload your revised manuscript. Please delete any redundant files before completing the submission.

Because we are trying to facilitate timely publication of manuscripts submitted to International Journal of Geriatric Psychiatry, your revised manuscript should be uploaded as soon as possible. If it is not possible for you to submit your revision in a reasonable amount of time, we may have to consider your paper as a new submission. If you feel that you will be unable to submit your revision within the time allowed please contact me to discuss the possibility of extending the revision time.

Once again, thank you for submitting your manuscript to International Journal of Geriatric Psychiatry and I look forward to receiving your revision.

With kind regards,

Professor Sube Banerjee
Editor-in-Chief, International Journal of Geriatric Psychiatry
IJGP@bsms.ac.uk

9. Referências

1. World Bank. Atlas of Sustainable Development Goals 2017 : From World Development Indicators. World Bank Atlas. 2017.

2. United Nations. Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). World Population Prospects: The 2015 Revision, custom data acquired via website. 2015.

3. United Nations. Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). World Population Prospects: The 2015 Revision, Key Findings and Advance Tables. Working Paper No. ESA/P/WP.241. 2015.

4. Brasil. Ministério do planejamento, orçamento e gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e estatística - IBGE . Projeção da população do Brasil por sexo e idade 1980-2050. : IBGE, n. 24, 2008. 93p.

5. Brasil. Ministério do planejamento, orçamento e gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e estatística - IBGE. Sinopse do Censo Demográfico 2010. Rio de Janeiro, 2011.

6. World Health Organization. Active Ageing: A Policy Framework. World Health Organization, Noncommunicable Disease Prevention and Health Promotion Department; 2002.

7. Mostafa G, van Ginneken JK. Trends in and determinants of mortality in the elderly population of Matlab, Bangladesh. Soc Sci Med. 2000 Mar;50(6):763–71.

8. Sousa RM, Ferri CP, Acosta D, Albanese E, Guerra M, Huang Y, et al. Contribution of chronic diseases to disability in elderly people in countries with low and middle incomes: a 10/66 Dementia Research Group population-based survey. Lancet. 2009 Nov 28;374(9704):1821–30.

9. World Health Organization. The Global Burden of disease: 2004 update. 2008.

10. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012 Dec 15;380(9859):2163–96.

11. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012 Dec 15;380(9859):2197–223.

12. Bassuk SS, Wypij D, Berkman LF. Cognitive impairment and mortality in the community-dwelling elderly. Am J Epidemiol. 2000 Apr 1;151(7):676–88.

13. Dewey ME, Saz P. Dementia, cognitive impairment and mortality in persons aged 65 and over living in the community: a systematic review of the literature. Int J Geriatr Psychiatry. 2001 Aug;16(8):751–61.

14. Haveman-Nies A, de Groot L, Burema J, Cruz JA, Osler M, van Staveren WA. Dietary quality and lifestyle factors in relation to 10-year mortality in older Europeans: the SENECA study. Am J Epidemiol. 2002 Nov 15;156(10):962–8.

15. Ceria CD, Masaki KH, Rodriguez BL, Chen R, Yano K, Curb JD. The relationship of psychosocial factors to total mortality among older Japanese-American men: the Honolulu Heart Program. J Am Geriatr Soc. 2001 Jun;49(6):725–31.

16. Zivin K, Yosef M, Miller EM, Valenstein M, Duffy S, Kales HC, et al. Associations between depression and all-cause and cause-specific risk of death: a retrospective cohort study in the Veterans Health Administration. J Psychosom Res. 2015 Apr;78(4):324–31.

17. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. Am J Psychiatry. 2014 Apr;171(4):453–62.

18. Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. J Affect Disord. 2002 Dec;72(3):227–36.

19. Schulz R, Drayer RA, Rollman BL. Depression as a risk factor for non-suicide mortality in the elderly. Biol Psychiatry. 2002 Aug 1;52(3):205–25.

20. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Differential mortality rates in major and subthreshold depression: meta-analysis of studies that measured both. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2013 Jan;202(1):22–7.

21. Cuijpers P, Schoevers RA. Increased mortality in depressive disorders: a review. Curr Psychiatry Rep. 2004 Dec;6(6):430–7.

22. Penninx BWJH. Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. Neurosci Biobehav Rev. 2017 Mar;74(Pt B):277–86.

23. Penninx BW, Guralnik JM, Pahor M, Ferrucci L, Cerhan JR, Wallace RB, et al. Chronically depressed mood and cancer risk in older persons. J Natl Cancer Inst. 1998 Dec 16;90(24):1888–93.

24. Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. Biol Psychiatry. 2003 Aug 1;54(3):269–82.

25. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. BMC Med. 2011 Jul 26;9:90.

26. Rathod S, Pinninti N, Irfan M, Gorczynski P, Rathod P, Gega L, et al. Mental Health Service Provision in Low- and Middle-Income Countries. Health Serv Insights. 2017;10:1178632917694350.

27. Wei F. Research capacity for mental health in low- and middle-income countries: results of a mapping project. Bull World Health Organ. 2008;86(11):908–908.

28. Sharan P, Gallo C, Gureje O, Lamberte E, Mari JJ, Mazzotti G, et al. Mental health research priorities in low- and middle-income countries of Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. Br J Psychiatry. 2009 Oct;195(4):354–63.

29. Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. J Gerontol Biol Sci Med Sci. 2003 Mar;58(3):249–65.

30. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV. 4 th ed. Washington DC: APA; 1994.

31. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington DC: APA; 2013.

32. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, Otte C, Moos R, Carney RM, et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. JAMA. 2008 Nov 26;300(20):2379–88.

33. Rucci P, Gherardi S, Tansella M, Piccinelli M, Berardi D, Bisoffi G, et al. Subthreshold psychiatric disorders in primary care: prevalence and associated characteristics. J Affect Disord. 2003 Sep;76(1–3):171–81.

34. Beekman ATF, Deeg DJH, Braam AW, Smit JH, Tilburg WV. Consequences of major and minor depression in later life: a study of disability, well-being and service utilization. Psychol Med. 1997 Nov;27(6):1397–409.

35. Barry LC, Allore HG, Bruce ML, Gill TM. Longitudinal Association Between Depressive Symptoms and Disability Burden Among Older Persons. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009 Dec;64A(12):1325–32.

36. Rapaport MH, Judd LL, Schettler PJ, Yonkers KA, Thase ME, Kupfer DJ, et al. A descriptive analysis of minor depression. Am J Psychiatry. 2002 Apr;159(4):637–43.

37. Hermens MLM, van Hout HPJ, Terluin B, van der Windt DAWM, Beekman ATF, van Dyck R, et al. The prognosis of minor depression in the general population: a systematic review. Gen Hosp Psychiatry. 2004 Dec;26(6):453–62.

38. Copeland JR, Beekman AT, Braam AW, Dewey ME, Delespaul P, Fuhrer R, et al. Depression among older people in Europe: the EURODEP studies. World Psychiatry. 2004 Feb;3(1):45–9.

39. Schoevers RA, Beekman AT, Deeg DJ, Jonker C, van Tilburg W. Comorbidity and risk-patterns of depression, generalised anxiety disorder and mixed anxiety-depression in later life: results from the AMSTEL study. Int J Geriatr Psychiatry. 2003 Nov;18(11):994–1001.

40. Chong MY, Tsang HY, Chen CS, Tang TC, Chen CC, Yeh TL, et al. Community study of depression in old age in Taiwan: prevalence, life events and socio-demographic correlates. Br J Psychiatry. 2001 Jan;178(1):29–35.

41. Guerra M, Ferri CP, Sosa AL, Salas A, Gaona C, Gonzales V, et al. Late-life depression in Peru, Mexico and Venezuela: the 10/66 population-based study. Br J Psychiatry. 2009 Dec;195(6):510–5.

42. Blay SL, Andreoli SB, Fillenbaum GG, Gastal FL. Depression morbidity in later life: prevalence and correlates in a developing country. Am J Geriatr Psychiatry. 2007 Sep;15(9):790–9.

43. Carvalhais SM, Lima-Costa MF, Peixoto SV, Firmo JO, Castro-Costa E, Uchoa E. The influence of socio-economic conditions on the prevalence of depressive symptoms and its covariates in an elderly population with slight income differences: the Bambui Health and Aging Study (BHAS). Int J Soc Psychiatry. 2008 Sep;54(5):447–56.

44. John PDS, Montgomery PR. Do depressive symptoms predict mortality in older people? Aging Ment Health. 2009 Sep 1;13(5):674–81.

45. Black SA, Markides KS. Depressive symptoms and mortality in older Mexican Americans. Ann Epidemiol. 1999 Jan;9(1):45–52.

46. Schulz R, Beach SR, Ives DG, Martire LM, Ariyo AA, Kop WJ. Association between depression and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med. 2000 Jun 26;160(12):1761–8.

47. Blazer DG, Hybels CF, Pieper CF. The association of depression and mortality in elderly persons: a case for multiple, independent pathways. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001 Aug;56(8):M505-509.

48. Gallo JJ, Bogner HR, Morales KH, Post EP, Have TT, Bruce ML. Depression, Cardiovascular Disease, Diabetes, and Two-Year Mortality Among Older, Primary-Care Patients. Am J Geriatr Psychiatry. 2005 Sep 1;13(9):748–55.

49. Fredman L, Magaziner J, Hebel JR, Hawkes W, Zimmerman SI. Depressive symptoms and 6-year mortality among elderly community-dwelling women. Epidemiol Camb Mass. 1999 Jan;10(1):54–9.

50. Roberts RE, Kaplan GA, Camacho TC. Psychological distress and mortality: evidence from the Alameda County Study. Soc Sci Med 1982. 1990;31(5):527–36.

51. Goldney RD, Fisher LJ, Dal Grande E, Taylor AW. Subsyndromal depression: prevalence, use of health services and quality of life in an Australian population. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2004 Apr;39(4):293–8.

52. Cuijpers P, Smit F, Oostenbrink J, de Graaf R, Ten Have M, Beekman A. Economic costs of minor depression: a population-based study. Acta Psychiatr Scand. 2007 Mar;115(3):229–36.

53. Saz P, Dewey ME. Depression, depressive symptoms and mortality in persons aged 65 and over living in the community: a systematic review of the literature. Int J Geriatr Psychiatry. 2001 Jun;16(6):622–30.

54. Van den Akker M, Schuurman AG, Ensinck KTJL, Buntinx F. Depression as a risk factor for total mortality in the community: a meta-analysis. Arch Public Health. 2003;(61):313–32.

55. Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. Psychosom Med. 1999 Feb;61(1):6–17.

56. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. Psychosom Med. 2004 Dec;66(6):802–13.

57. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. Jama. 2011 Sep 21;306(11):1241–9.

58. Lin EH, Heckbert SR, Rutter CM, Katon WJ, Ciechanowski P, Ludman EJ, et al. Depression and increased mortality in diabetes: unexpected causes of death. Ann Fam Med. 2009 Oct;7(5):414–21.

59. Voogd JN de, Wempe JB, Koëter GH, Postema K, Sonderen E van, Ranchor AV, et al. Depressive Symptoms as Predictors of Mortality in Patients With COPD. CHEST. 2009 Mar 1;135(3):619–25.

60. Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? Nat Clin Pr Oncol. 2008 Aug;5(8):466–75.

61. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Is excess mortality higher in depressed men than in depressed women? A meta-analytic comparison. J Affect Disord. 2014 Jun 1;161:47–54.

62. Kawamura T, Shioiri T, Takahashi K, Ozdemir V, Someya T. Survival rate and causes of mortality in the elderly with depression: a 15-year prospective study of a Japanese community sample, the Matsunoyama-Niigata suicide

prevention project. J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res. 2007 Apr;55(3):106–14.

63. Faller H, Störk S, Schowalter M, Steinbüchel T, Wollner V, Ertl G, et al. Depression and survival in chronic heart failure: does gender play a role? Eur J Heart Fail. 2007 Oct;9(10):1018–23.

64. Ahto Merja, Isoaho Raimo, Puolijoki Hannu, Vahlberg Tero, Kivelä Sirkka-Liisa. Stronger symptoms of depression predict high coronary heart disease mortality in older men and women. Int J Geriatr Psychiatry. 2006 Nov 29;22(8):757–63.

65. Crawford M. J., Prince M., Menezes P., Mann A. H. The recognition and treatment of depression in older people in primary care. Int J Geriatr Psychiatry. 1998 Dec 4;13(3):172–6.

66. Kim J-H, Lee SG, Shin J, Park E-C. Impact of the gap between socioeconomic stratum and subjective social class on depressive symptoms: Unique insights from a longitudinal analysis. Soc Sci Med. 2014 Nov 1;120:49–56.

67. Konttinen H, Kilpi F, Moustgaard H, Martikainen P. Socioeconomic Position and Antidepressant Use as Predictors of Coronary Heart Disease Mortality: A Population-Based Registry Study of 362,271 Finns. Psychosom Med. 2016 Mar;78(2):144–52.

68. Steinert C, Hofmann M, Kruse J, Leichsenring F. The prospective long-term course of adult depression in general practice and the community. A systematic literature review. J Affect Disord. 2014 Jan 1;152:65–75.

69. Licht-Strunk E, van der Windt DAWM, van Marwijk HWJ, de Haan M, Beekman ATF. The prognosis of depression in older patients in general practice and the community. A systematic review. Fam Pract. 2007 Apr;24(2):168–80.

70. Lorant V, Deliège D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Ansseau M. Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. Am J Epidemiol. 2003 Jan 15;157(2):98–112.

71. Bjerkeset O, Nordahl HM, Larsson S, Dahl AA, Linaker O. A 4-year follow-up study of syndromal and sub-syndromal anxiety and depression symptoms in the general population. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2008 Mar 1;43(3):192–9.

72. Eaton WW, Shao H, Nestadt G, Lee HB, Lee BH, Bienvenu OJ, et al. Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. Arch Gen Psychiatry. 2008 May;65(5):513–20.

73. Marmot M, Friel S, Bell R, Houweling TAJ, Taylor S, Commission on Social Determinants of Health. Closing the gap in a generation: health equity through

action on the social determinants of health. Lancet Lond Engl. 2008 Nov 8;372(9650):1661–9.

74. Lynch J, Smith GD, Harper S, Hillemeier M, Ross N, Kaplan GA, et al. Is income inequality a determinant of population health? Part 1. A systematic review. Milbank Q. 2004;82(1):5–99.

75. Ferri CP, Acosta D, Guerra M, Huang Y, Llibre-Rodriguez JJ, Salas A, et al. Socioeconomic factors and all cause and cause-specific mortality among older people in Latin America, India, and China: a population-based cohort study. PLoS Med. 2012 Feb;9(2):e1001179.

76. Sorlie PD, Backlund E, Keller JB. US mortality by economic, demographic, and social characteristics: the National Longitudinal Mortality Study. Am J Public Health. 1995 Jul;85(7):949–56.

77. Penninx BW, Geerlings SW, Deeg DJ, van Eijk JT, van Tilburg W, Beekman AT. Minor and major depression and the risk of death in older persons. Arch Gen Psychiatry. 1999 Oct;56(10):889–95.

78. Assari S, Moazen-Zadeh E, Lankarani MM, Micol-Foster V. Race, Depressive Symptoms, and All-Cause Mortality in the United States. Front Public Health [Internet]. 2016 [cited 2018 Jul 21];4. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2016.00040/full

79. Fuhrer R, Dufouil C, Antonucci TC, Shipley MJ, Helmer C, Dartigues JF. Psychological disorder and mortality in French older adults: do social relations modify the association? Am J Epidemiol. 1999 Jan 15;149(2):116–26.

80. Schneider B, Müller MJ, Philipp M. Mortality in affective disorders. J Affect Disord. 2001 Aug 1;65(3):263–74.

81. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. Eur Heart J. 2006 Dec;27(23):2763–74.

82. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. Int J Geriatr Psychiatry. 2007 Jul;22(7):613–26.

83. Glassman AH. Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. Am J Psychiatry. 1993 Apr;150(4):546–53.

84. Dierker LC, Avenevoli S, Stolar M, Merikangas KR. Smoking and depression: an examination of mechanisms of comorbidity. Am J Psychiatry. 2002 Jun;159(6):947–53.

85. Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, Mast EE, Giovino GA, Remington PL. Depression and the dynamics of smoking. A national perspective. JAMA. 1990 Sep 26;264(12):1541–5.

86. Holahan CJ, Moos RH, Holahan CK, Cronkite RC, Randall PK. Drinking to cope and alcohol use and abuse in unipolar depression: a 10-year model. J Abnorm Psychol. 2003 Feb;112(1):159–65.

87. Penninx BW, van Tilburg T, Boeke AJ, Deeg DJ, Kriegsman DM, van Eijk JT. Effects of social support and personal coping resources on depressive symptoms: different for various chronic diseases? Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc. 1998 Nov;17(6):551–8.

88. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. Arch Intern Med. 2000 Jul 24;160(14):2101–7.

89. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. Diabetes Care. 2008 Dec;31(12):2383–90.

90. Meng L, Chen D, Yang Y, Zheng Y, Hui R. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. J Hypertens. 2012 May;30(5):842–51.

91. Dong J-Y, Zhang Y-H, Tong J, Qin L-Q. Depression and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. Stroke. 2012 Jan;43(1):32–7.

92. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Arch Gen Psychiatry. 2010 Mar;67(3):220–9.

93. Cherbuin N, Kim S, Anstey KJ. Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2015 Dec 1;5(12):e008853.

94. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2015 Apr;72(4):334–41.

95. Takeshita J, Masaki K, Ahmed I, Foley DJ, Li YQ, Chen R, et al. Are depressive symptoms a risk factor for mortality in elderly Japanese American men?: the Honolulu-Asia Aging Study. Am J Psychiatry. 2002 Jul;159(7):1127–32.

96. Nemeroff CB, Vale WW. The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery. J Clin Psychiatry. 2005;66 Suppl 7:5–13.

97. Vreeburg SA, Hoogendijk WJG, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JCM, van Dyck R, et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. Arch Gen Psychiatry. 2009 Jun;66(6):617–26.

98. Penninx BW, Beekman AT, Honig A, Deeg DJ, Schoevers RA, van Eijk JT, et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. Arch Gen Psychiatry. 2001 Mar;58(3):221–7.

99. Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. Diabetologia. 2006 May;49(5):837–45.

100. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. Biol Psychiatry. 2010 Mar 1;67(5):446–57.

101. Cesari M, Penninx BWJH, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. Circulation. 2003 Nov 11;108(19):2317–22.

102. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. Lancet Lond Engl. 2010 Jan 9;375(9709):132–40.

103. Anisman H, Hayley S, Turrin N, Merali Z. Cytokines as a stressor: implications for depressive illness. Int J Neuropsychopharmacol. 2002 Dec;5(4):357–73.

104. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Diabetes Care. 2012 May;35(5):1171–80.

105. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010 Sep 28;56(14):1113–32.

106. Paz-Filho G, Wong M-L, Licinio J. The procognitive effects of leptin in the brain and their clinical implications. Int J Clin Pract. 2010 Dec;64(13):1808–12.

107. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. JAMA. 1999 Dec 8;282(22):2131–5.

108. Blumenthal JA, Jiang W, Babyak MA, Krantz DS, Frid DJ, Coleman RE, et al. Stress management and exercise training in cardiac patients with myocardial ischemia. Effects on prognosis and evaluation of mechanisms. Arch Intern Med. 1997 Oct 27;157(19):2213–23.

109. Jiang W, Babyak M, Krantz DS, Waugh RA, Coleman RE, Hanson MM, et al. Mental stress--induced myocardial ischemia and cardiac events. JAMA. 1996 Jun 5;275(21):1651–6.

110. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of Reduced Heart Rate Variability on Risk for Cardiac Events: The Framingham Heart Study. Circulation. 1996 Dec 1;94(11):2850–5.

111. Carney RM, Rich MW, teVelde A, Saini J, Clark K, Freedland KE. The relationship between heart rate, heart rate variability and depression in patients with coronary artery disease. J Psychosom Res. 1988;32(2):159–64.

112. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. Psychosom Med. 2011 Mar;73(2):114–26.

113. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S, et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. Am J Psychiatry. 1996 Oct;153(10):1313–7.

114. Sanhueza C, Ryan L, Foxcroft DR. Diet and the risk of unipolar depression in adults: systematic review of cohort studies. J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc. 2013 Feb;26(1):56–70.

115. Pinquart M, Duberstein PR. Depression and cancer mortality: a meta-analysis. Psychol Med. 2010 Nov;40(11):1797–810.

116. Satin JR, Linden W, Phillips MJ. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. Cancer. 2009 Nov 15;115(22):5349–61.

117. Kiecolt-Glaser JK, Stephens RE, Lipetz PD, Speicher CE, Glaser R. Distress and DNA repair in human lymphocytes. J Behav Med. 1985 Dec;8(4):311–20.

118. Yang EV, Glaser R. Stress-induced immunomodulation: Implications for tumorigenesis. Brain Behav Immun. 2003 Feb 15;17(1, Supplement):37–40.

119. Seruga B, Zhang H, Bernstein LJ, Tannock IF. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. Nat Rev Cancer. 2008 Nov;8(11):887–99.

120. Guze SB, Robins E. Suicide and primary affective disorders. Br J Psychiatry J Ment Sci. 1970 Oct;117(539):437–8.

121. Hawton K, Casañas I Comabella C, Haw C, Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. J Affect Disord. 2013 May;147(1–3):17–28.

122. Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. Am J Psychiatry. 2000 Dec;157(12):1925–32.

123. Shah A. The relationship between suicide rates and age: an analysis of multinational data from the World Health Organization. Int Psychogeriatr. 2007 Dec;19(6):1141–52.

124. Silva JPL da, Travassos CM de R, Vasconcellos MM de, Campos LM. Revisão sistemática sobre encadeamento ou linkage de bases de dados secundários para uso em pesquisa em saúde no Brasil. Systematic review on usage of large databases data linkage in research in public health in Brazil [Internet]. 2006 [cited 2018 Jul 21]; Available from: https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/576

125. Fair ME. Record linkage in an information age society. In: Record Linkage Techniques – 1997 Proceedings of an International Workshop and Exposition. Arlington, VA: National Academy Press; 1997. p. 427–41.

126. Coeli CM, Barbosa F dos S, Brito A dos S, Pinheiro RS, Jr C, De KR, et al. Estimativas de parâmetros no linkage entre os bancos de mortalidade e de hospitalização, segundo a qualidade do registro da causa básica do óbito. Cad Saúde Pública. 2011 Aug;27(8):1654–8.

127. Suzuki KMF, Porto Filho CH, Cozin LF, Pereyra LC, de Azevedo Marques PM. Deterministic record linkage versus similarity functions: a study in health databases from Brazil. Stud Health Technol Inform. 2013;192:562–6.

128. Machado CJ. A literature review of record linkage procedures focusing on infant health outcomes. Cad Saúde Pública. 2004;20:362–71.

129. Camargo Jr KR, Coeli CM. Reclink: an application for database linkage implementing the probabilistic record linkage method. Cad Saúde Pública. 2000 Jun;16(2):439–47.

130. Machado CJ. Como podem ser analisados dados pareados de forma probabilística na presença de incerteza? Um exercício contrastando quatro procedimentos. Cadernos Saúde Coletiva (UFRJ), Rio de Janeiro, v. 14, p. 233-250, 2006.

131. Oliveira GP de, Bierrenbach AL de S, Júnior C, De KR, Coeli CM, Pinheiro RS, et al. Accuracy of probabilistic and deterministic record linkage: the case of tuberculosis. Rev Saúde Pública [Internet]. 2016 [cited 2018 Jul 20];50. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-89102016000100236&lng=en&nrm=iso&tlng=pt

132. Almeida MF de, Mello Jorge MHP de. O uso da técnica de “Linkage” de sistemas de informação em estudos de coorte sobre mortalidade neonatal. Rev Saúde Pública. 1996;30:141–7.

133. Prince MJ, Wu F, Guo Y, Gutierrez Robledo LM, O’Donnell M, Sullivan R, et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. Lancet. 2015 Feb 7;385(9967):549–62.

134. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA StatementThe PRISMA Statement. Ann Intern Med. 2009;151(4):264–9.

135. World Bank. World Bank Country and Lending Groups [Internet]. 2016 [cited 2018 Jul 21]. Available from: http://databank.worldbank.org/data/download/site-content/OGHIST.xls

136. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. BMJ. 2007 Oct 20;335(7624):806–8.

137. Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ. Statistical Methods for Examining Heterogeneity and Combining Results from Several Studies in Meta-Analysis. In: Systematic Reviews in Health Care [Internet]. Wiley-Blackwell; 2008 [cited 2018 Jul 21]. p. 285–312. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470693926.ch15

138. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003;327(7414):557–60.

139. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. Biometrics. 2000 Jun;56(2):455–63.

140. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ. 1997 Sep 13;315(7109):629–34.

141. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 13. College Station. TX: StataCorp LP. 2013;

142. Cavalcanti Maciel AC, Guerra RO. Functional limitation and survival of communnity dwelling elderly. Rev Assoc Med Bras. 2008;54(4):347–52.

143. Chen R, Hu Z, Wei L, Wilson K. Socioeconomic status and survival among older adults with dementia and depression. Br J Psychiatry. 2014;204(6):436–40.

144. Clausen T, Wilson AO, Molebatsi RM, Holmboe-Ottesen G. Diminished mental- and physical function and lack of social support are associated with shorter survival in community dwelling older persons of Botswana. BMC Public Health. 2007;7:144.

145. Diniz BS, Reynolds rd CF, Butters MA, Dew MA, Firmo JO, Lima-Costa MF, et al. The effect of gender, age, and symptom severity in late-life depression on the risk of all-cause mortality: the Bambui Cohort Study of Aging. Depress Anxiety. 2014;31(9):787–95.

146. Ferreira TC, Coimbra AM, Falsarella GR, Costallat LT, Coimbra IB. Mortality in Brazilian community-dwelling older adults: 7 years of follow up in primary care. Geriatr Gerontol Int. 2015;

147. Jotheeswaran AT, Williams JD, Prince MJ. Predictors of mortality among elderly people living in a south Indian urban community; a 10/66 Dementia

Research Group prospective population-based cohort study. BMC Public Health. 2010;10:366.

148. Lima MT da R, Silva R de S e, Ramos LR. Fatores associados à sintomatologia depressiva numa coorte urbana de idosos. J Bras Psiquiatr. 2009;58(1):1–7.

149. Yu ESH, Kean YM, Slymen DJ, Liu WT, Zhang MY, Katzman R. Self-perceived health and 5-year mortality risks among the elderly in Shanghai, China. Am J Epidemiol. 1998;147(9):880–90.

150. Ben-Arie O, Welman M, Teggin AF. The depressed elderly living in the community. A follow-up study. Br J Psychiatry. 1990;157(3):425–7.

151. Jeong HG, Lee JJ, Lee SB, Park JH, Huh Y, Han JW, et al. Role of severity and gender in the association between late-life depression and all-cause mortality. Int Psychogeriatr. 2013 Apr;25(4):677–84.

152. Shenderovich Y, Eisner M, Mikton C, Gardner F, Liu J, Murray J. Methods for conducting systematic reviews of risk factors in low- and middle-income countries. BMC Med Res Methodol. 2016;16(1):1–8.

153. Kondo N, Sembajwe G, Kawachi I, van Dam RM, Subramanian SV, Yamagata Z. Income inequality, mortality, and self rated health: meta-analysis of multilevel studies. BMJ. 2009 Nov 11;339.

154. Mulrow CD, Williams JW, Gerety MB, Ramirez G, Montiel OM, Kerber C. Case-finding instruments for depression in primary care settings. Ann Intern Med. 1995 Jun 15;122(12):913–21.

155. Scazufca M, Menezes PR, Araya R, Di Rienzo VD, Almeida OP, Gunnell D, et al. Risk factors across the life course and dementia in a Brazilian population: results from the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH). Int J Epidemiol. 2008 Aug;37(4):879–90.

156. Scazufca M, Menezes PR, Vallada HP, Crepaldi AL, Pastor-Valero M, Coutinho LMS, et al. High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in Sao Paulo, Brazil. Int Psychogeriatr. 2008 Apr;20(2):394–405.

157. Scazufca M, Seabra CA. Sao Paulo portraits: ageing in a large metropolis. Int J Epidemiol. 2008 Aug;37(4):721–3.

158. Brasil. Ministério do planejamento, orçamento e gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e estatística - IBGE - Projeção estimada para 2017 Município de São Paulo [Internet]. 2017 [cited 2018 Jul 3]. Available from: https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/sao-paulo/panorama

159. Prefeitura Municipal de São Paulo. Sumário de Dados 2004 - Município de São Paulo. 2004 p. 394.

160. Prince M, Acosta D, Chiu H, Scazufca M, Varghese M. Dementia diagnosis in developing countries: a cross-cultural validation study. Lancet Lond Engl. 2003 Mar 15;361(9361):909–17.

161. Cristina Correia Morais L, Aranha V, La Porte Teixeira M, Cunha Waldvogel B, Tayra A, Aquemi Guibu I, et al. A construção e o tratamento da Base Integrada Paulista de Aids. XVII Encontro Nacional de Estudos Populacionais; 2010; Caxambú/MG.

162. World Health Organization. ICD-10 : international statistical classification of diseases and related health problems / World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 2004.

163. Prince M, Acosta D, Chiu H, Copeland J, Dewey M, Scazufca M, et al. Effects of education and culture on the validity of the Geriatric Mental State and its AGECAT algorithm. Br J Psychiatry. 2004 Nov;185:429–36.

164. Copeland JR, Dewey ME, Griffiths-Jones HM. A computerized psychiatric diagnostic system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGECAT. Psychol Med. 1986 Feb;16(1):89–99.

165. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. Neurology. 1997 May;48(5 Suppl 6):S10-16.

166. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. J Am Stat Assoc. 1958;53(282):457–81.

167. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. Lancet. 2005;365(9475):1961–70.

168. Borges LJ, Benedetti TRB, Xavier AJ, d'Orsi E. Fatores associados aos sintomas depressivos em idosos: estudo EpiFloripa. Rev Saúde Pública. 2013;47:701–10.

169. Chiu HC, Chen CM, Huang CJ, Mau LW. Depressive symptoms, chronic medical conditions and functional status: a comparison of urban and rural elders in Taiwan. Int J Geriatr Psychiatry. 2005 Jul;20(7):635–44.

170. Ostbye T, Kristjansson B, Hill G, Newman SC, Brouwer RN, McDowell I. Prevalence and predictors of depression in elderly Canadians: The Canadian Study of Health and Aging. Chronic Can. 2005;26(4):93–9.

171. Chen CS, Chong MY, Tsang HY. Clinically significant non-major depression in a community-dwelling elderly population: epidemiological findings. Int J Geriatr Psychiatry. 2007 Jun;22(6):557–62.

172. Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of Sao Paulo, Brazil. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2002 Jul;37(7):316–25.

173. Vorcaro CM, Lima-Costa MF, Barreto SM, Uchoa E. Unexpected high prevalence of 1-month depression in a small Brazilian community: the Bambui Study. Acta Psychiatr Scand. 2001 Oct;104(4):257–63.

174. Kessler RC, Birnbaum HG, Shahly V, Bromet E, Hwang I, McLaughlin KA, et al. Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. Depress Anxiety. 2010 Apr;27(4):351–64.

175. Prince MJ, de Rodriguez JL, Noriega L, Lopez A, Acosta D, Albanese E, et al. The 10/66 Dementia Research Group's fully operationalised DSM-IV dementia computerized diagnostic algorithm, compared with the 10/66 dementia algorithm and a clinician diagnosis: a population validation study. BMC Public Health. 2008;8:219.

176. Schoevers RA, Geerlings MI, Deeg DJH, Holwerda TJ, Jonker C, Beekman ATF. Depression and excess mortality: evidence for a dose response relation in community living elderly. Int J Geriatr Psychiatry. 2009 Feb;24(2):169–76.

177. Ryan J, Carriere I, Ritchie K, Stewart R, Toulemonde G, Dartigues J-F, et al. Late-life depression and mortality: influence of gender and antidepressant use. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2008 Jan;192(1):12–8.

178. Teng PR, Yeh CJ, Lee MC, Lin HS, Lai TJ. Change in depressive status and mortality in elderly persons: results of a national longitudinal study. Arch Gerontol Geriatr. 2013;56(1):244–9.

179. Jorge MHP de M, Gotlieb SLD, Laurenti R. O sistema de informações sobre mortalidade: problemas e propostas para o seu enfrentamento I - Mortes por causas naturais. Rev Bras Epidemiol. 2002 Aug;5(2):197–211.

180. Sibai AM. Mortality certification and cause-of-death reporting in developing countries. Bull World Health Organ. 2004 Feb;82(2):83.

181. Morais RM de, Costa AL. Uma avaliação do Sistema de Informações sobre Mortalidade. Saúde Em Debate. 2017 Mar;41(spe):101–17.

182. H. Hennekens C, E. Buring J. Epidemiology in Medicine. First Edition. Philadelphia: Lippincott Willians & Wilkins; 1987.

183. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. Jama. 1998 Feb 25;279(8):585–92.

184. St John PD, Tyas SL, Menec V, Tate R. Multimorbidity, disability, and mortality in community-dwelling older adults. Can Fam Physician. 2014 May;60(5):e272-80.

185. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua Completa de Mortalidade - Ambos os Sexos. 2003.

186. Fletcher RH, Grant S. Fletcher, Suzanne W. Fletcher. Epidemiologia Clínica - Elementos Essenciais. 5ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2014. 280p p.

187. Castro LJ, Rogers A. What the age composition of migrants can tell us. Popul Bull U N. 1983;(15):63–79.

188. Campos MB de, Barbieri AF. Considerações teóricas sobre as migrações de idosos. Rev Bras Estud Popul. 2013;30:S69–84.

189. Barbosa de Campos M, Flávio Barbieri A, Magno de Carvalho JA. Uma análise demográfica e espacial das migrações de idosos no Brasil, 1980 a 2000. XVI Encontro Nacional de Estudos Populacionais; 2008; Caxambú/MG.

190. Prince M, Livingston G, Katona C. Mental health care for the elderly in low-income countries: a health systems approach. World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA. 2007 Feb;6(1):5–13.

191. Benabarre S, Olivera J, Lorente T, Rodriguez M, Barros-Loscertales A, Pelegrin C, et al. Psychiatric symptoms are not an independent mortality risk factor in community-living elderly people. Int Psychogeriatr. 2014 Jun;26(6):911–20.

192. Everson-Rose SA, House JS, Mero RP. Depressive symptoms and mortality risk in a national sample: confounding effects of health status. Psychosom Med. 2004 Dec;66(6):823–30.

193. Kinder LS, Bradley KA, Katon WJ, Ludman E, McDonell MB, Bryson CL. Depression, posttraumatic stress disorder, and mortality. Psychosom Med. 2008 Jan;70(1):20–6.

194. Teng P-R, Yeh C-J, Lee M-C, Lin H-S, Lai T-J. Depressive symptoms as an independent risk factor for mortality in elderly persons: results of a national longitudinal study. Aging Ment Health. 2013;17(4):470–8.

195. Davidson Ian A., Dewey Michael E., Copeland J. R. M. The relationship between mortality and mental disorder: Evidence from the Liverpool longitudinal study. Int J Geriatr Psychiatry. 1988 Jun;3(2):95–8.

196. Ho CS, Jin A, Nyunt MSZ, Feng L, Ng TP. Mortality rates in major and subthreshold depression: 10-year follow-up of a Singaporean population cohort of older adults. Postgrad Med. 2016 Sep;128(7):642–7.

197. Kozela M, Bobak M, Besala A, Micek A, Kubinova R, Malyutina S, et al. The association of depressive symptoms with cardiovascular and all-cause mortality in Central and Eastern Europe: Prospective results of the HAPIEE study. Eur J Prev Cardiol. 2016 Nov;23(17):1839–47.

198. Scazufca M, Menezes P, Tabb K, Kester R, Rössler W, Huang H. Identification and treatment of depression of older adults in primary care:

findings from the São Paulo Ageing and Health Study. Fam Pract. 2016 Jun;33(3):233–7.

199. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. JAMA. 2004 Jun 2;291(21):2581–90.

200. Lopes CS, Hellwig N, e Silva G de A, Menezes PR. Inequities in access to depression treatment: results of the Brazilian National Health Survey – PNS. Int J Equity Health. 2016 Nov 17;15(1):154.

201. Patel V, Araya R, Chatterjee S, Chisholm D, Cohen A, De Silva M, et al. Treatment and prevention of mental disorders in low-income and middle-income countries. Lancet Lond Engl. 2007 Sep 15;370(9591):991–1005.