Alessandra Fernandes Baccaro

**Depressão e prejuízo cognitivo pós-acidente vascular cerebral:
avaliação expandida no Estudo de Mortalidade e Morbidade
do AVC (EMMA), São Paulo – Brasil**

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

Programa de Ciências Médicas

Área de Concentração: Educação e Saúde

Orientadora: Prof^ª Dra. Alessandra Carvalho Goulart

Coorientador: Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2018**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Baccaro, Alessandra Fernandes

Depressão e prejuízo cognitivo pós-acidente vascular cerebral: avaliação
expandida no Estudo de Mortalidade e Morbidade do AVC (EMMA), São Paulo, Brasil /
Alessandra Fernandes Baccaro. — São Paulo, 2018.

Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas.Área de Concentração: Educação e Saúde.

Orientadora: Alessandra Carvalho Goulart.

Coorientador: Geraldo Busatto Filho.

Descritores: 1. Acidente vascular cerebral 2. Depressão 3. Disfunção cognitiva
4. Neuroimagem 5. Biomarcadores 6. Lateralidade funcional 7. Transtornos cognitivos
8. Psicologia 9. Epidemiologia

USP/FM/DBD-375/18

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

DEDICATÓRIA

À minha filha **Valenthina** porque nada é mais importante.

AGRADECIMENTOS

À minha mestre **Profª Drª Alessandra A. Goulart** por manter-se dedicada e permanente no meu trajeto de desenvolvimento.

À **Miriam Candido** pelo comprometimento e profissionalismo dedicados a esta pesquisa.

À **Profª Drª Isabela M. Benseñor** pela oportunidade e apoio.

Ao **Prof. Dr. André R. Brunoni** por abrir portas que despertaram meu interesse.

Às secretárias da Pós-Graduação, **Angélica e Rosecler**, pela prontidão e paciência.

À minha irmã e amiga **Mylena**, que me acompanha por todos os caminhos onde escolho seguir.

Aos meus pais **Marilena e David** por nunca permitirem que eu desista.

E por fim, ao meu pai **Gilberto** (*in memoriam*) por despertar na minha criança a curiosidade e o desejo do saber.

Agradecimentos especiais aos colaboradores e equipe de apoio:

Aos Colaboradores: PRO-AIM – Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade (Mauro Taniguchi e Maria Rosana Issberner Panachão), Fundação SEADE-Sistema Estadual de Análise de Dados (Bernadete Cunha Waldvogel, Valmir Aranha, Monica La Porte Teixeira e Magaly De Losso Perdigão), Ministério da Saúde (Fátima Marinho e Antony Stevens).

A equipe de apoio do estudo EMMA: Roberta F. de Mello, Angelita Gomes de Souza, Lígia M. G. Fedeli e Karla Souza.

A toda equipe do LIM 21, em especial, a Fabio L. S. Duran, Pedro G. P. Rosa e Cleudiana Lima.

Este projeto recebeu financiamento da Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelos projetos regulares sob número 2011/02336-0 (período de 01/09/2011 a 31/08/2014) e sob número 2015/17321-0 (período de 01/02/2016 a 31/01/2018).

“Memória é a possibilidade de colher rosas no inverno.”

J. Garland Pollard

SUMÁRIO

Lista de símbolos	XI
Lista de abreviaturas e siglas	XIII
Lista de tabelas	XV
Lista de figuras	XVII
Resumo	XIX
Abstract	XXI
1. INTRODUÇÃO	23
1.1 Identificação da proposta	23
1.1.1 Estudo da Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral – EMMA	24
1.2 Epidemiologia do AVC	25
1.3 Depressão e prejuízo cognitivo pós-AVC	26
1.4 Biomarcadores e localização do AVC como fatores preditores DPA e PC	27
2. JUSTIFICATIVA	29
3. HIPÓTESES	31
4. OBJETIVOS	33
5. MÉTODOS	35
5.1 Desenho e população do estudo	35
5.1.1 Tamanho da amostra de estudo	36
5.1.2 Coleta de dados demográficos e clínicos da amostra	36
5.1.3 Definição de AVC	37
5.1.4 Definição de depressão pós-AVC (DPA)	37
5.1.5 Definição de prejuízo cognitivo pós-AVC (PC)	39
5.2 Fase subaguda: 1-3 meses pós-AVC	40
5.2.1 Entrevista inicial	40
5.2.2 Exames complementares	40
5.2.3 Exames de imagem	41
5.3 Fase crônica: em 6 meses a 2 anos pós-AVC	46
5.4 Análise estatística	46
5.4.1 Análises na fase subaguda: 1-3 meses pós-AVC	46
5.4.2 Análises na fase crônica: 6 meses e 2 anos pós-AVC	47

6.	RESULTADOS	49
6.1	Casuística	49
6.2	Fase subaguda: 1-3 meses pós-AVC	51
6.2.1	Características de base em relação à presença de DPA e/ou PC	51
6.2.2	Biomarcadores, DPA e PC na fase subaguda	53
6.2.3	Localização do AVC, DPA e PC na fase subaguda	55
6.3	Fase crônica: 6 meses e 2 anos pós-AVC	57
6.3.1	Mortalidade, funcionalidade, DPA e PC na fase crônica	57
6.3.2	Localização do AVC, DPA e PC na fase crônica	58
6.3.4	Alterações de hiperintensidade, área e espessura cortical pós-AVC e sua relação com DPA e PC na fase crônica	61
7.	DISCUSSÃO	73
7.1	Depressão e prejuízo cognitivo pós-AVC	73
7.2	Biomarcadores, depressão e prejuízo cognitivo pós-AVC	76
7.3	Localização do AVC, depressão e prejuízo cognitivo pós-AVC	77
7.4	Hiperintensidade, área e espessura cortical, depressão e prejuízo cognitivo pós-AVC	80
7.5	Limitações	81
7.6	Forças	83
8.	CONCLUSÃO	85
9.	PERSPECTIVAS	87
10.	ANEXOS	89
10.1	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	91
10.2	STEP 1	93
10.3	Ficha de Triagem	102
10.4	Validação Médica	104
10.5	SCID-I	105
10.6	HDRS-17	116
10.7	PHQ-9	118
10.8	MEEM	119
10.9	MoCA	120
10.10	TICS-M	121
11.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	123

LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	Porcentagem
$<$	Menor que
$\leq$	Menor ou igual a que
$>$	Maior que
$\geq$	Maior ou igual a que
$\pm$	Mais ou menos que
n	Número de sujeitos de uma amostra
p	Probabilidade de se obter uma estatística de teste igual ou mais extrema que aquela observada em uma amostra, sob a hipótese nula

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIT – Ataque Isquêmico Transitório

AVC – Acidente Vascular Cerebral

AVCh – Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico

AVCi – Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

CID-10 – 10ª Classificação Internacional de Doenças

CNPq – Conselho Nacional de Pesquisa

DALY – Medida de Incapacidade Ajustada por Anos de Vida

DP – Desvio Padrão

DPA – Depressão Pós-Acidente Vascular Cerebral

DSM-4 – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder Fourth

ELSA – Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto

EMMA – Estudo da Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral

FLAIR – Recuperação de Inversão Atenuada por Fluido

FRCV – Fatores de Risco Cerebrovasculares

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL – Lipoproteínas de Alta Densidade

HDRS-17 – Escala de Depressão de Hamilton – versão 17 itens

HSA – Hemorragia Subaracnóidea Aguda

HU – Hospital Universitário

IC – Intervalo de Confiança

IIQ – Intervalo Interquartil

IL – Interleucinas Inflamatórias

IMI – Camada Íntima da Carótida

LDL – Lipoproteínas de Baixa Densidade

LST – Ferramenta de Segmentação de Lesão

MEEM – Mini Exame do Estado Mental

mRS – Escala de Rankin modificada

MoCA – Montreal Cognitive Assessment

NIHSS – National Institute of Health Stroke Scale

OMS – Organização Mundial da Saúde

PC – Prejuízo Cognitivo pós-Acidente Vascular Cerebral

PHQ-9 – Patient Health Questionnaire (Questionário de Saúde do Paciente) – versão 9 itens

PRO-AIM – Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade

RM – Ressonância Magnética

ROI – Região de Interesse

RR – Razão de Risco

SCID-I – Entrevista Clínica Estruturada para DSM-4 para transtornos do eixo 1

SEADE – Fundação Sistema de Análise de Dados

SES – Nível Socioeconômico

SPM – Mapeamento Paramétrico Estatístico

SPSS – Software Package for Statistical Analysis

STEP – The WHO STEPwise approach to surveillance instrument

TC – Tomografia Computadorizada

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TICS-M – Entrevista Telefônica para Avaliação do Estado Cognitivo – Modificada

TOAST – Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

USN – Negligência Espacial Unilateral

USP – Universidade de São Paulo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características de base de acordo com presença de depressão e/ou prejuízo cognitivo em 1-3 meses pós-AVC dos 103 participantes do EMMA, 2011-2014	52
Tabela 2	Análise de correlação parcial entre os escores contínuos dos instrumentos de avaliação de depressão (PHQ-9, HDRS-17) e estado cognitivo (TICS-M, MEEM e MoCA) em 1-3 meses pós-AVC dos 103 participantes do EMMA, 2011-2014	53
Tabela 3	Associação entre localização do acidente vascular cerebral, depressão e/ou prejuízo cognitivo em 1-3 meses pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014	56
Tabela 4	Incapacidade funcional em 1 e 6 meses em relação à presença de depressão e prejuízo cognitivo em 6 meses e 2 anos pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014	58
Tabela 5	Razão de risco cumulativo de desenvolvimento de depressão e prejuízo cognitivo em 6 meses e 2 anos pós-AVC, de acordo com o hemisfério acometido (direito ou esquerdo), entre os participantes do EMMA, 2011-2014	61
Tabela 6	Associação de hiperintensidade da substância branca (mm ³) e presença de depressão em 6 meses pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014	63
Tabela 7	Associação de hiperintensidade da substância branca (mm ³) e presença de depressão em 2 anos pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014	63
Tabela 8	Associação de hiperintensidade da substância branca (mm ³) e presença de prejuízo cognitivo em 6 meses pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014	64

Tabela 9	Associação de hiperintensidade da substância branca (mm ³) e presença de prejuízo cognitivo em 2 anos pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014	64
Tabela 10	Associação de área cortical cerebral (mm ²) e presença de depressão em 6 meses pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014	65
Tabela 11	Associação de área cortical cerebral (mm ²) e presença de depressão em 2 anos pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014	66
Tabela 12	Associação de área cortical cerebral (mm ²) e presença de prejuízo cognitivo em 6 meses pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014	67
Tabela 13	Associação de área cortical cerebral (mm ²) e presença de prejuízo cognitivo em 2 anos pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014	68
Tabela 14	Associação da espessura cortical cerebral (mm) e presença de depressão em 6 meses pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014	69
Tabela 15	Associação da espessura cortical cerebral (mm) e presença de depressão em 2 anos pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014	70
Tabela 16	Associação da espessura cortical cerebral (mm) e presença de prejuízo cognitivo em 6 meses pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014	71
Tabela 17	Associação da espessura cortical cerebral (mm) e presença de prejuízo cognitivo em 2 anos pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014	72

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Dimensões de referência por região cerebral determinada para análises de hiperintensidade	42
Figura 2	Corte coronal apresentando falha de delineamento do volume de região lesionada pelo programa FreeSurfer versão 5.0. em imagem obtida por RM de participante do EMMA, 2011- 2014	44
Figura 3	Delineamento manual dos volumes cerebrais através de ROI pelo programa MRICron em imagem obtida por RM de participante do EMMA, 2011-2014	44
Figura 4	Regiões cerebrais de interesse (ROI) segmentadas pelo atlas de Desikan-Killiany	43
Figura 5	Fluxograma de questionários e exames realizados para coleta de dados e avaliação dos pacientes incluídos no estudo de depressão e prejuízo cognitivo pós-AVC no EMMA, 2011-2014	46
Figura 6	Casística dos pacientes avaliados para o estudo de depressão e prejuízo cognitivo pós-AVC no EMMA, 2011-2014	50
Figura 7	Distribuição de serotonina e BDNF de acordo com presença de depressão e/ou prejuízo cognitivo entre os participantes do EMMA, 2011-2014	54
Figura 8	Distribuição de IL-6 e IL-18 de acordo com presença de depressão e/ou prejuízo cognitivo entre os participantes do EMMA, 2011-2014	55
Figura 9	Depressão e prejuízo cognitivo pós-AVC de acordo com hemisfério lesionado pelo AVC em seguimento de até 2 anos dos participantes do EMMA, 2011-2014	59

Figura 10	Depressão pós-AVC de acordo com hemisfério lesionado pelo AVC em seguimento de até 2 anos dos participantes do EMMA, 2011-2014	60
Figura 11	Prejuízo cognitivo pós-AVC de acordo com hemisfério lesionado pelo AVC em seguimento de até 2 anos dos participantes do EMMA, 2011-2014	60

RESUMO

Baccaro AF. *Depressão e prejuízo cognitivo pós-acidente vascular cerebral: avaliação expandida no Estudo de Mortalidade e Morbidade do AVC (EMMA)*, São Paulo, Brasil [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: Acidente vascular cerebral (AVC), depressão e prejuízo cognitivo são comorbidades associadas à alta carga mundial de incapacidade. Depressão e prejuízo cognitivo são condições que ocorrem mais frequentemente em pacientes pós-AVC e estão associadas a um aumento da morbimortalidade. **OBJETIVO:** Investigar potenciais fatores de risco cerebrovasculares associados ao desenvolvimento de depressão pós-AVC (DPA) e prejuízo cognitivo pós-AVC (PC) com base na neuroimagem por ressonância magnética cerebral (RM) e biomarcadores (serotonina, BDNF, IL-6, IL-18) na fase subaguda (1-3 meses) e na fase crônica (até 2 anos de seguimento) após o AVC em sobreviventes do Estudo de Mortalidade e Morbidade do AVC (EMMA), São Paulo, Brasil. **MÉTODOS:** Amostra de participantes admitidos por AVC no Departamento de Emergências do HU-USP, de abril de 2006 a novembro de 2014, foi submetida a avaliações clínicas e neurológicas. Os principais instrumentos para avaliação de depressão foram: Entrevista Clínica Estruturada para DSM-4 eixo 1 (SCID-I) e Questionário de Saúde do Paciente – versão 9 itens (PHQ-9); e para comprometimento cognitivo: Entrevista Telefônica Modificada para Estado Cognitivo (TICS-M), aplicados em 1-3 meses, 6 meses e anualmente até 2 anos. Além da quantificação da DPA e PC e fatores associados em 1-3 meses (fase subaguda), na fase crônica foram realizadas análises de sobrevida pelas curvas de Kaplan-Meier e modelos de regressão logística de Cox (Razão de Risco – RR, interval de confiança- IC95%) para investigar a progressão de DPA ou PC aos 6 meses e 2 anos, de acordo com lateralidade do AVC. **RESULTADOS:** Dos 103 pacientes elegíveis, 85,4% apresentaram AVC isquêmico e 73,7% foram diagnosticados como primeiro evento. Na fase subaguda, 27,2% apresentaram PC e 13,6% apresentaram DPA (5,8% com "primeiro episódio" e 7,8% com depressão "recorrente"). DPA e/ou PC foram associados com baixa escolaridade, gênero feminino e idade entre 55 e 74 anos. Em 1-3 meses pós-AVC, a lesão cerebral do hemisfério esquerdo foi mais frequentemente associada ao aumento do PC do que à lesão à direita (71,4% vs. 28,4%, $p = 0,005$). A DPA não esteve associada à lateralidade do AVC. No geral, os níveis de biomarcadores não apresentaram alterações nos pacientes

com DPA e PC. No seguimento até 2 anos, foi encontrada uma frequência de 19% de DPA e 38% de PC. A maioria dos participantes (53%) apresentou AVC no hemisfério direito, entretanto o AVC neste hemisfério não esteve associado com DPA ou PC. Confirmando os dados observados em 1-3 meses pós-evento, o AVC do lado esquerdo foi um preditor independente de PC em longo prazo, mas não de DPA. O AVC esquerdo foi associado a uma alta probabilidade de PC (42,6% e 53,2%, respectivamente, aos 6 meses e 2 anos, p-log-rank: 0,002). A RR de PC por AVC à esquerda foi de 3,38 (IC95%, 1,35-8,50) aos 6 meses e foi mantida aos 2 anos (RR 3,38; IC95%, 1,50-7,59). **CONCLUSÕES:** PC associou-se a uma menor escolaridade, sexo feminino e faixa etária entre 55 a 74 anos. O AVC no hemisfério esquerdo esteve associado a uma maior frequência de PC, apresentando um risco 3 vezes maior para o desenvolvimento de PC ao longo de 2 anos após o AVC.

DESCRITORES: acidente vascular cerebral; depressão; disfunção cognitiva; neuroimagem; biomarcadores; lateralidade funcional; transtornos cognitivos; psicologia; epidemiologia

ABSTRACT

Baccaro AF. *Depression and cognitive impairment after stroke: an expanded evaluation in the Study of Mortality and Morbidity of Stroke (EMMA)*, São Paulo, Brazil [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

INTRODUCTION: Stroke, depression and cognitive impairment are comorbidities associated with the high burden of disability worldwide. Depression and cognitive impairment are responsible for increased post-stroke morbidity and mortality. **OBJECTIVE:** To investigate the cerebrovascular risk factors associated with the development of post-stroke depression (PSD) and post-stroke cognitive impairment (PCI) based on brain magnetic resonance imaging (MRI) and biomarkers (serotonin, BDNF, IL-6, IL-18) in the subacute phase (1-3 months) and in the chronic phase (up to 2 years of follow-up) after stroke in survivors of the Stroke Mortality and Morbidity Study (EMMA), São Paulo, Brazil. **METHODS:** Stroke participants prospectively admitted at HU-USP Emergency Department from April 2006 to November 2014 underwent clinical and neurological evaluations. The main instruments for evaluation of depression were: Structured Clinical Interview for DSM-4 axis 1 (SCID-I) and Patient Health Questionnaire version 9 items (PHQ-9); and cognitive impairment: Modified Telephone Interview for Cognitive Status (TICS-M), applied in 1-3 months, 6 months and annually up to 2 years. In addition of the quantification of PSD and PCI and associated factors in 1-3 months (subacute phase), survival analyzes were performed on Kaplan-Meier curves and Cox logistic regression models (Hazard Ratio-HR, confidence interval-95% CI) to investigate the progression of PSD or PCI at 6 months and 2 years, according to laterality of the stroke. **RESULTS:** Of the 103 eligible patients, 85.4% had ischemic stroke and 73.7% had a stroke for the first time. In the subacute phase, 27.2% had PCI and 13.6% had current PSD (5.8% with "first episode" and 7.8% with "recurrent" depression). PSD and / or PCI were associated with low educational level, female gender and 55-74 years old. In 1-3 months, left-sided stroke was more frequently associated with an increase in PCI than right lesion (71.4% vs. 28.4%, $p = 0.005$). PSD was not associated with laterality of the stroke. Overall, biomarkers levels did not show changes in patients with PSD and PCI. Up to 2 years follow-up, it was found a frequency of 19% of DPA and 38% of PCI. Most participants (53%) presented right-sided stroke, however, it was not associated with PSD or PCI. Confirming the observed data at 1-3 months post-event, left-sided stroke

was an independent predictor of long-term PCI but not PSD. Left-sided stroke was associated with a high probability of PCI (42.6% and 53.2%, respectively at 6 months and 2 years, p-log rank: 0.002). The risk ratio (RR) of PCI due to left-sided stroke was 3.38 (95% CI, 1.35-8.50) at 6 months and maintained at 2 years (RR 3.38, 95% CI, 1, 50-7.59).

CONCLUSIONS: PCI was associated with lower educational level, female gender and age group between 55 and 74 years. Stroke in the left hemisphere was associated with a higher frequency of PCI and the risk of developing cognitive impairment over 2 years after stroke was 3.

DESCRIPTORS: stroke; depression; cognitive dysfunction; neuroimaging; biomarkers; functional laterality; cognition disorders; psychology; epidemiology

1. INTRODUÇÃO

1.1 IDENTIFICAÇÃO DA PROPOSTA

Dados estatísticos recentes revelam que o acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda causa de morte na maioria dos países, sendo superada apenas pela doença isquêmica do coração (GBD 2013, 2015). Ainda, mais da metade da carga global de AVC ocorre em países com baixo e médio nível socioeconômico (SES) (Feigin et al., 2015; Krishnamurthi et al., 2015). Dados recentes nacionais pontuam o Brasil como detentor de uma das taxas mais elevadas de doença cerebrovascular dentre os países da América Latina (Johnston et al., 2009; Lotufo et al., 2013). Particularmente na cidade de São Paulo, estatísticas nacionais recentes relatam um risco de morte por AVC duas vezes maior em áreas com baixo SES comparativamente às áreas com maior SES (Lotufo, 2005).

O aumento da morbimortalidade associada à doença cerebrovascular está intimamente relacionado ao aumento na prevalência de fatores de risco cardiovasculares clássicos tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes e tabagismo (Kesarwani et al., 2009; Mallmann et al., 2012; Feigin et al., 2016; O'Donnel et al., 2016).

Apesar do impacto da doença cerebrovascular como um importante problema de saúde pública, poucos recursos têm sido direcionados em estratégias para controle dos fatores de risco tradicionais, sistematização das redes públicas de atendimento médico, de reabilitação e suporte aos pacientes acometidos pelo AVC, principalmente em países em desenvolvimento (Feigin et al., 2017).

Além das limitações físico-motoras e mortalidade relacionados ao AVC entre os sobreviventes da fase aguda, frequentemente podem ocorrer um quadro de depressão vascular, a depressão pós-AVC (Paolucci, 2008), e outras alterações neuropsicológicas geralmente associadas a uma piora do estado cognitivo, que podem evoluir para demência (Sachdev et al., 2006), prejuízo da recuperação da função motora e, em última instância, aumento da mortalidade (Carod-Artal, 2006; Paolucci, 2008).

Propomos, portanto, a incorporação de um subprojeto para avaliação de fatores associados à depressão e ao prejuízo cognitivo pós-AVC nos sobreviventes da fase aguda

durante dois anos de seguimento dos participantes do Estudo de Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral (EMMA).

1.1.1 Estudo da Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral – EMMA

O estudo EMMA, originalmente financiado pelo Conselho Nacional de Pesquisa (edital universal, 47219/2004-0), foi elaborado para investigação epidemiológica do AVC em uma população com baixo SES residente do Distrito Escola Butantã, na cidade de São Paulo. Em abril de 2006, iniciou-se esse sistema de vigilância epidemiológica e seguimento de pacientes com doença cerebrovascular admitidos no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), ETAPA 1. O HU-USP caracteriza-se como um hospital secundário de ensino vinculado à rede pública de saúde, com 280 leitos de internação, atendimento de emergência e responsável por cerca de 80% das hospitalizações na área de referência da região oeste de São Paulo.

Segue abaixo uma breve descrição das três etapas de investigação do estudo EMMA:

A **etapa 1 (eventos hospitalizados)** é baseada em pacientes com doença cerebrovascular admitidos no pronto-socorro do HU-USP. Os dados do EMMA são provenientes de informação do próprio paciente ou de seus acompanhantes, com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (anexo 10.1) – utilizando-se questionário adaptado proposto pela OMS (anexo 10.2). Posteriormente, o prontuário do médico é revisado por dois médicos pesquisadores de forma independente para a adjudicação dos casos de AVC. Todos os pacientes admitidos na fase hospitalar continuam o seguimento por meio de entrevista telefônica realizada periodicamente em 10, 28, 180 dias e anualmente após o evento cerebrovascular. Essa fase continua em seguimento de desfechos fatal e não fatal (incapacidade, prejuízo cognitivo e depressão).

Entre abril de 2006 a novembro de 2014, 1.863 pacientes acima de 18 anos foram incluídos na fase hospitalar (STEP 1) com suspeita de AVC no projeto EMMA. Desses, 1.381 (74.1%) foram confirmados pelos médicos-pesquisadores como AVC do tipo isquêmico (1.181 casos, 85.5%) ou hemorrágico (200 casos, 14.5%). Além disso, foram identificados que 957 casos eram primo-eventos (74.1%).

A **etapa 2 (eventos fatais na comunidade)** incluiu as atividades da etapa 1 e a informação dos eventos fatais via atestado de óbito ou relato verbal de autópsia. Essa fase teve início em novembro de 2006 e término em 2007.

A **etapa 3 (eventos não fatais na comunidade)** incluiu a procura ativa de indivíduos sobreviventes de AVC na comunidade (região do Butantã, em São Paulo) que não tiveram o relato de atendimento em nenhum serviço médico na área de cobertura referenciada do HU-USP. A etapa 3 foi iniciada em fevereiro de 2008 e completada com sucesso em maio de 2008. O financiamento do CNPq refere-se às fases 1 e 2.

1.2 EPIDEMIOLOGIA DO AVC

Estimativas mundiais apontam a doença cerebrovascular como uma das principais causas de mortalidade e de incapacidade por doenças crônicas (medida de incapacidade ajustada por anos de vida – DALYs), principalmente após a quinta década de vida, quando a incidência da doença possui maior relevância (GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators; 2015).

Uma revisão sistemática baseada em estudos de base populacional sobre a incidência de AVC, publicados entre 1970 e 2008, relatou a diminuição de 42% na incidência nos países de alta renda, enquanto os países de baixa e média renda registraram um aumento superior a 100% na incidência de AVC (Feigin et al., 2009). Revisões periódicas desde a década de 70 reportam taxas de AVC relacionadas à desigualdade socioeconômica como um fator determinante no curso da doença, influenciando diretamente na incidência e mortalidade (Feigin et al., 2009; Feigin et al., 2015).

Embora as taxas de AVC padronizadas por idade tenham declinado nas últimas duas décadas (1990-2013), informações recentes do GBD 2013 baseadas em dados de 188 países, incluindo o Brasil, demonstraram que globalmente houve um aumento no número absoluto de casos de AVC, chegando a cerca de 10 milhões de casos incidentes, 6,5 milhões de óbitos devido ao AVC e quase 26 milhões de sobreviventes da doença cerebrovascular (Feigin et al., 2015). As taxas de incidência de AVC padronizadas por idade, de acordo com a população global, foram maiores na população masculina para ambos os subtipos de AVC, além de aumentos significativos em números absolutos de

acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCh) e acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) para adultos mais jovens. (Krishnamurthi et al., 2015).

Em 2000, as taxas de mortalidade por AVC no Brasil já eram consideradas as mais altas da América Latina (85,5 / 100,000 entre homens e 61,7 / 100,000 entre mulheres) (Rodríguez et al., 2006). Dados do Ministério da Saúde, que avaliou a tendência de mortalidade por AVC no período de 1979 a 2009, indicaram o AVC como a primeira causa de morte em mulheres e a segunda causa de morte entre homens, seguida pela doença coronariana no período. A proporção de indivíduos com menos de 55 anos que morreram de AVC diminuiu de 25% (1979) para 17%, mas para os indivíduos com mais de 75 anos de idade aumentou de 39% (1979) para 53% (2009). Além disso, foi possível verificar que apesar das mudanças temporais, a proporção de mortes por doença cerebrovascular foi aproximadamente a mesma para homens (30%) e mulheres (33%) (Lotufo et al., 2013a; Ribeiro et al., 2016).

Dados da coorte EMMA entre o período de abril de 2006 a dezembro de 2010, no qual foram avaliados 665 casos de AVCi e AVCh primo-episódios, revelaram uma expectativa de vida nos primeiros quatro anos após evento agudo de 50%. Os resultados dessa FASE I do estudo EMMA demonstraram que além do envelhecimento, a sobrevivência a longo prazo foi consistentemente e diretamente associada aos anos de educação e inversamente associada à presença de diabetes, especialmente para AVCi. Em nosso estudo, pacientes com AVCi sem nenhum grau de instrução mantiveram um maior risco de morte quatro anos após o evento agudo em comparação aos indivíduos com oito ou mais anos de escolaridade (Goulart et al., 2013). Além disso, após dois anos de observação, o diabetes aumentou o risco de morrer cerca de uma vez e meia entre os pacientes com AVC isquêmico. Ajuste para potenciais fatores de confusão não atenuou o risco devido ao baixo nível educacional dos indivíduos acometidos por AVC isquêmico (Goulart et al., 2013).

1.3 DEPRESSÃO E PREJUÍZO COGNITIVO PÓS-AVC

O AVC, a depressão e o prejuízo cognitivo são comorbidades associadas à alta carga mundial de incapacidade (Feigin et al., 2017). Especificamente, depressão e comprometimento cognitivo são condições que ocorrem mais frequentemente em pacientes pós-AVC comparativamente à população geral (Robinson e Jorge, 2016). Sintomas depressivos e comprometimento cognitivo são psicopatologias bem

reconhecidas que se seguem após um evento de AVC (Tatemichi et al., 1994; Almeida et al., 2007; Mirza et al., 2016), separadamente ou concomitantemente (Robinson et al., 1984; Parikh et al., 1987; Kauhanen et al., 1999). Apesar do impacto da depressão pós-acidente vascular cerebral (DPA) e do comprometimento cognitivo (PC), os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de ambas condições permanecem controversos na literatura (Carson et al., 2000; Bhogal et al., 2004; Román et al., 2004; Wei et al., 2015; Douven et al., 2017; Mitchell et al., 2017).

Estudos prévios relataram frequências bastante variáveis de DPA nos primeiros meses e até mesmo em longo prazo após o AVC. As taxas variam de 9% a até 60% se sintomas depressivos menores forem incluídos (Kauhanen et al., 1999; Terroni et al., 2011; de Mello et al., 2016; Feigin et al., 2017; Mitchell et al., 2017). Além disso, a incapacidade funcional e a mortalidade são desfechos frequentes relacionados à DPA (de Mello et al., 2016; Feigin et al., 2017).

Analogamente, o comprometimento cognitivo é uma condição frequente que ocorre após o AVC em mais de 50% dos pacientes (Srikanth et al., 2004; Sachdev et al., 2006; Ihle-Hansen et al., 2011), mesmo em longo prazo (Ballard et al., 2004; Srikanth et al., 2004; Oksala et al., 2009; Narasimhalu et al., 2011; Mellon et al., 2015; Tan et al., 2017). As taxas de PC podem variar de 37% a 57% se a demência progressiva for considerada (Toole et al., 2004; Srikanth et al., 2004; Sachdev et al., 2006; Ihle-Hansen et al., 2011). Assim como a DPA, o PC geralmente é persistente entre os sobreviventes de AVC, com pior recuperação funcional e maior risco de morte (Desmond et al., 2002; Oksala et al., 2009; Narasimhalu et al., 2011; Mellon et al., 2015).

1.4 BIOMARCADORES E LOCALIZAÇÃO DO AVC COMO FATORES PREDITORES DE DPA E PC

Além das características clínico-demográficas pré-AVC, como faixa etária e baixa escolaridade, fatores de risco cerebrovasculares (FRCV) e incapacidade pós-AVC; biomarcadores específicos, as características das lesões neuroanatômicas pós-AVC, tais como a lateralidade do AVC, a localização e anormalidades microestruturais também são descritas como fatores de risco para DPA (Robinson e Jorge, 1984; Bhogal et al., 2004; Carod-Artal et al., 2006; Douven et al., 2017; Mitchell et al., 2017) e PC (Zekry et al.,

2003; Wong et al., 2015; Demeyere et al., 2016; Chan et al., 2017; Sivakumar et al., 2017).

O funcionamento disruptivo de neurotransmissores causado pela lesão vascular pós-AVC é uma explicação plausível para a patogênese subjacente da DPA e PC. Níveis alterados de neurotransmissores são descritos na DPA e PC nas taxas de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), serotonina e interleucinas inflamatórias 6 e 18 (IL-6 e IL-18) (Schram et al., 2007; Rothenburg et al., 2010; Pedroso et al., 2016).

Em relação às lesões neuroanatômicas relacionadas ao desenvolvimento de DPA ou PC, particularmente a lateralidade do AVC tem sido relatada com bastante frequência (Demeyere et al., 2016; Douven et al., 2017; Mitchell et al., 2017; Ten Brink et al., 2017; Toole et al., 2004). Estudos prévios descreveram uma relação positiva entre DPA e o AVC no hemisfério esquerdo (Mitchell et al., 2017), mas sem consenso (Douven et al., 2017). Enquanto alguns estudos relataram associações entre prejuízo em domínios específicos de cognição e a lateralidade do AVC (Demeyere et al., 2016; Ten Brink et al., 2017; Toole et al., 2004), investigações adicionais também revelaram falta de associação entre o hemisfério acometido por AVC e o desenvolvimento do déficit cognitivo na fase aguda ou crônica pós-evento cerebrovascular (Chan et al., 2017). Por fim, poucas investigações relataram associação entre DPA, PC e a lateralidade do AVC no seguimento em longo prazo, revelando a variação dessa complexa associação na relação com o tempo decorrido após o AVC (Robinson et al., 1984; Parikh et al., 1987).

Apesar da vasta literatura, não há consenso sobre os mecanismos causais e a fisiopatologia da DPA e PC ao longo do tempo após um evento cerebrovascular. Possivelmente, a questão da amostragem, o método de avaliação e a duração do acompanhamento respondem pelos resultados incongruentes neste campo científico.

2. JUSTIFICATIVA

A alta morbidade e mortalidade, principalmente em países em desenvolvimento, ocasionadas pela doença cerebrovascular, justificou um estudo sobre depressão e prejuízo cognitivo, considerando que ambas condições estão presentes numa frequência maior no pós-AVC.

Do nosso melhor conhecimento, não existe na literatura, estudo brasileiro de seguimento superior a seis meses que avalie a frequência de depressão e sua relação com prejuízo cognitivo em uma amostra de pacientes de baixo nível socioeconômico (SES) acometidos por AVC.

Diante do exposto, acreditamos que este estudo pode colaborar de forma promissora na investigação dos fatores de risco mais relevantes para o desenvolvimento ou piora dos sintomas depressivos e prejuízo da função cognitiva pós-AVC, por meio de avaliação multidimensional na coorte prospectiva EMMA (Estudo de Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral).

3. HIPÓTESES

A hipótese principal do presente estudo é de que indivíduos acometidos por acidente vascular cerebral (AVC) com baixo nível socioeconômico (SES) apresentem mais prejuízo cognitivo do que depressão pós-AVC.

Além disso, as seguintes hipóteses secundárias foram aventadas:

1. Alterações dos níveis de alguns biomarcadores podem predizer o surgimento da depressão pós-AVC e/ou influenciar no desenvolvimento de prejuízo cognitivo pós-AVC?
2. Considerando que a lateralização da função cerebral está ligada ao processo cognitivo específico de um lado ou outro do cérebro e que a maioria das pessoas tem o hemisfério esquerdo como dominante, o AVC ocorrido no hemisfério esquerdo está mais implicado no comprometimento cognitivo do que na depressão pós-AVC, particularmente em uma amostra de baixo SES?

4. OBJETIVOS

1. Avaliar as frequências de depressão e prejuízo cognitivo pós-AVC periodicamente em até dois anos de seguimento na coorte EMMA (Estudo de Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral).
2. Investigar potenciais fatores de risco cerebrovasculares associados ao desenvolvimento de depressão e/ou prejuízo cognitivo pós-AVC com base na neuroimagem pela ressonância magnética cerebral (RM) e biomarcadores (serotonina, BDNF, IL-6, IL-18) na fase subaguda do insulto vascular cerebral (1-3 meses) e na fase crônica, ao longo de dois anos de seguimento na coorte EMMA.

5. MÉTODOS

5.1 DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo prospectivo para avaliar a depressão e o comprometimento cognitivo pós-AVC realizado em uma amostra de participantes do Estudo de Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral (EMMA), que incluiu pacientes com suspeita de AVC admitidos no Departamento de Emergência do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), de abril de 2006 a novembro de 2014.

Para o presente subestudo, foram considerados os seguintes critérios (anexo 10.3):

Inclusão: ≥ 18 anos de idade; diagnóstico de AVC (isquêmico ou hemorrágico) confirmado por tomografia computadorizada (TC) e médico especialista dentro de 24-48 horas de internação hospitalar; capacidade de compreender a depressão e os instrumentos cognitivos do estudo e nenhum déficit de comunicação (por exemplo: afasia e surdez).

Exclusão: AVC não confirmado por imagem de ressonância magnética (RM) 1-3 meses após o evento agudo; contraindicação para realizar RM; doenças cerebrovasculares na admissão hospitalar, como ataque isquêmico transitório (AIT) e hemorragia subaracnóidea; doenças neurológicas agudas; doença de Parkinson, tumor cerebral, hematoma subdural, esclerose múltipla; outras doenças agudizadas ou em atividade (por exemplo: doença renal, pulmonar, cardíaca ou hepática grave, história de câncer ativo nos últimos cinco anos); dependência de álcool e drogas; história prévia de demência; transtorno depressivo maior prévio com risco de suicídio (ideação ou tentativa) ou tratamento irregular para depressão nos últimos seis meses (pacientes que não estavam seguindo rigorosamente o tratamento para depressão que poderia incluir medicação ou terapia psicológica).

Para os participantes elegíveis consecutivos que compareceram entre outubro de 2011 a novembro de 2014 para a entrevista inicial, foram realizados exames complementares e entrevistas psicológicas e neurocognitivas (tempo médio para a primeira avaliação: 71 dias após o AVC).

O Comitê de Ética em Pesquisa do HU-USP aprovou o protocolo desta pesquisa sob o registro CEP-HU/USP: 1.637.302. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes de entrar no estudo (anexo 10.1).

5.1.1 Tamanho da amostra de estudo

Baseado em estudos prévios de depressão e prejuízo na cognição pós-AVC (Robinson et al., 1984; Kauhanen et al., 1999), foi calculado um tamanho mínimo de amostra de 100 participantes (incluindo 20% de perdas durante o acompanhamento) com poder estatístico $\geq 0,80$ e valor $p < 0,05$.

5.1.2 Coleta de dados demográficos e clínicos da amostra

Todos os dados foram coletados por entrevistadores treinados (enfermeiros) na admissão hospitalar nos períodos de 1 mês, 6 meses e anualmente após o evento-índice, utilizando um protocolo padronizado (Questionário STEP 1) adaptado para o estudo EMMA (Goulart et al., 2010). O STEP 1 (anexo 10.2) foi traduzido e adaptado da versão original criada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para vigilância epidemiológica do AVC, *The WHO STEPwise approach to stroke surveillance* (www.who.int/ncds/surveillance/steps/stroke/en/), a fim de padronizar a coleta e a análise de dados em países em desenvolvimento. Através do STEP 1 (anexo 10.2), foram coletados dados cadastrais, informações demográficas (idade, escolaridade, estado civil e cor da pele), características do AVC (subtipo e recorrência), fatores de risco cardiovascular prévios (FRCV) e condições clínicas (hipertensão, diabetes, dislipidemia, tabagismo, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, doença renal crônica e doença coronariana) foram avaliados (Goulart et al., 2010).

A responsável médica do EMMA (A.C.G.) validou todos os diagnósticos médicos (anexo 10.4), incluindo depressão e demência prévias, bem como o uso de medicamentos (incluindo antidepressivos ou medicamentos para demência) com base em prontuários médicos e exames complementares da admissão hospitalar ou com dados prévios ao evento-índice (Castro et al., 2017).

O estado funcional foi avaliado pela Escala de Rankin modificada (mRS). O grau de incapacidade no AVC foi categorizado de acordo com os seguintes escores da mRS: 0 – sem sintomas, 1 – não significativo, 2 – leve; 3 – moderado; 4 – moderadamente grave; 5 – grave; e 6 – morto. Na coorte do EMMA, o mRS foi aplicado por entrevista telefônica nos períodos de 1 mês, 6 meses e anualmente.

O status vital (vivo/morto) foi investigado periodicamente por uma estratégia de busca ativa de casos (contato telefônico e busca por passagens no pronto-socorro ou internações hospitalares no HU-USP), incluindo os casos perdidos ao longo do seguimento. A informação sobre a mortalidade foi anualmente confirmada por atestados de óbito com a colaboração de órgãos oficiais: Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade no Município de São Paulo (PRO-AIM), Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE) e Ministério da Saúde.

5.1.3 Definição de AVC

No início do estudo, o diagnóstico de AVC foi baseado em informações pessoais ou de cuidadores e registros médicos usando os critérios da OMS. Além disso, um investigador médico validou o quadro clínico e confirmou o diagnóstico por meio de TC sem contraste realizada dentro de 24 a 48 horas. O tipo de AVC foi categorizado de acordo com a 10ª Classificação Internacional de Doenças (Capítulo I) como hemorrágico (CID-10: I61) ou isquêmico (CID-10: I63).

5.1.4 Definição de depressão pós-AVC (DPA)

No presente estudo, depressão pós-AVC (DPA) foi definida na entrevista inicial realizada na fase subaguda (1-3 meses após evento agudo) através do diagnóstico de episódio de depressão maior pela Entrevista Clínica Estruturada para DSM-4 para transtornos do eixo 1 (SCID-I). Adicionalmente, os pacientes foram inquiridos por meio do Questionário de Saúde do Paciente (PHQ-9), que foi correlacionado à SCID-I na entrevista inicial e aplicado ao longo do seguimento até 2 anos. Para avaliação da gravidade dos sintomas de depressão foi aplicada a Escala de Depressão de Hamilton (HDRS-17). Veja maiores detalhes dos instrumentos a seguir.

Entrevista Clínica Estruturada para DSM-4 para transtornos do eixo 1 (SCID-I)

Utilizamos o módulo A da SCID-I versão clínica (anexo 10.5), traduzido e adaptado para o português (Del-Bena et al., 2001), para coleta de dados sobre a presença de sintomas depressivos atuais e prévios. Realizou-se, assim, o levantamento da frequência de base da DPA na população de estudo.

Escala de Depressão de Hamilton (HDRS)

A escala HDRS foi publicada originalmente em 1960 por Max Hamilton e é uma das mais usadas para pontuar sintomas depressivos, tendo sido traduzida e adaptada para o português (Gorenstein et al., 2000). Foi utilizada no presente estudo a versão de 17 itens (HDRS-17) para avaliação da gravidade de sintomas depressivos, como insônia, agitação, ansiedade, perda de peso e desânimo (anexo 10.6).

Questionário de Saúde do Paciente (PHQ-9)

O questionário PHQ foi utilizado para avaliação dos sintomas depressivos na versão de 9 itens (anexo 10.7), tendo sido avaliado em relação a seu desempenho e validade com pacientes AVC (Williams et al., 2005). Seu desempenho para o diagnóstico de depressão se equiparou a outros instrumentos de avaliação da depressão, inclusive da SCID em outras amostras. O PHQ-9 foi previamente validado na versão em português (Osório et al., 2009).

O ponto de corte de $(0 \text{ a } 27) \geq 10$ foi considerado como sugestivo de presença de DPA e a concordância de diagnóstico entre SCID-I e PHQ-9 foi considerada como boa ($\kappa = 0,85$; $p < 0,001$).

As entrevistas foram realizadas por duas psicólogas (A.F.B. e M.S.C.) treinadas para os instrumentos utilizados.

5.1.5 Definição de prejuízo cognitivo pós-AVC (PC)

O prejuízo cognitivo pós-AVC (PC) ao longo deste subestudo foi definido pela Entrevista Telefônica para Avaliação do Estado Cognitivo – versão Modificada (Telephone Interview for Cognitive Status – TICS-M) sob o ponto de corte < 14 pontos previamente definido em estudo de validação na coorte EMMA (Baccaro et al., 2015). Adicionalmente à TICS-M, foram aplicados na entrevista inicial o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e o Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Veja maiores detalhes dos instrumentos a seguir.

Entrevista Telefônica para Avaliação do Estado Cognitivo – versão Modificada (Telephone Interview for Cognitive Status – TICS-M)

O questionário TICS (anexo 10.10) é um teste de função cognitiva que pode ser realizado por telefone com boa relação custo-benefício em estudos epidemiológicos, caracterizando-se, portanto, como uma estratégia promissora para a identificação de potenciais participantes nos estudos de intervenção e investigação clínica e na classificação dos indivíduos com prejuízo cognitivo (Knopman et al., 2010). Baccaro et al. (2014) testaram a versão modificada e adaptada para o português da TICS (TICS-M) como teste cognitivo em indivíduos pós-AVC, e a TICS-M demonstrou ser um método viável e válido para avaliar a função cognitiva desses pacientes, com boa sensibilidade e especificidade.

O ponto de corte de $(0 \text{ a } 39) \leq 14$ pontos foi considerado como sugestivo de presença de PC para este estudo de acordo com especificidade (71,4%) e sensibilidade (92,0%) em estudo de validação prévio em uma subamostra de pacientes com AVC do EMMA (Baccaro et al., 2015).

Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

O Mini Exame do Estado Mental (anexo 10.8) é um instrumento útil para triagem de prejuízo cognitivo moderado a grave em pacientes com AVC e também para selecionar pacientes para uma avaliação neuropsicológica mais detalhada (Bour et al., 2015). A versão validada para o português foi utilizada na avaliação de nível de consciência e funcionamento global em estudo prévio (Bertolucci et al., 1994).

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

O questionário MoCA (anexo 10.9) foi testado para avaliação cognitiva de pacientes pós-AVC e apresentou desempenho superior ao MEEM para o rastreio de comprometimento cognitivo e demência (Dong et al., 2010). A versão validada para o português (Duro et al., 2010) foi utilizada na avaliação de nível de consciência e funcionamento global em conjunto com o MEEM, a fim de comparar as estimativas feitas nos diferentes instrumentos.

Por fim, A TICS-M apresentou boa correlação com o MEEM e com o MoCA ($r = 0,80$; $p < 0,001$; $r = 0,80$; $p < 0,001$, respectivamente).

As entrevistas foram realizadas por duas psicólogas (A.F.B. e M.S.C.) treinadas para os instrumentos utilizados.

5.2 FASE SUBAGUDA: 1-3 MESES PÓS-AVC

5.2.1 Entrevista inicial

Durante a fase subaguda do AVC (1-3 meses), os pacientes incluídos no presente estudo foram avaliados em entrevista pessoal por meio da SCID-I (First et al., 2002) e da PHQ-9 para constatar a presença de DPA, e pela escala HDRS-17 para examinar a gravidade de sintomas depressivos (de Carvalho et al., 1993).

Também foram avaliados para presença de PC através dos seguintes instrumentos: MEEM (Bour et al., 2010), MoCA (Dong et al., 2010) e TICS-M (Baccaro et al., 2015), de acordo com a Figura 5.

5.2.2 Exames complementares

Eletrocardiograma, ecocardiograma, doppler de carótidas e exames laboratoriais de rotina foram realizados no período de 1-3 meses após o AVC (Figura 5). Amostras de sangue venoso foram obtidas depois de 12 horas de jejum noturno para dosagem de colesterol

total e suas subfrações (LDL-colesterol, HDL-colesterol), triglicérides e glicemia de jejum.

Marcadores biológicos (IL-6, IL-18, BDNF, serotonina) também foram coletados na fase subaguda 1-3 meses após o AVC no Centro de Pesquisa do HU-USP (Figura 5). As alíquotas foram congeladas a -80°C para determinações dos biomarcadores. Foram utilizados ensaios imunoenzimáticos (ELISA) para determinação dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e IL-6 (HMYOMAG-56K-02, Millipore®, St Charles, Missouri, EUA), serotonina (KAPL10-5900, DiaSource®, Nivelles, Bélgica) e IL-18 (SEA064HU, Uscn®, Wuhan, Hubei, China). Todas as alíquotas foram submetidas a um controle de qualidade para assegurar o desempenho dos kits através dos coeficientes de variação. O intervalo considerado como de referência para cada marcador foi: 140 a 23.542 pg/mL para BDNF, 70–270 ng/mL para serotonina, 4–11.706 pg/mL para IL-6 e 48,6–374 pg/ml para IL-18.

5.2.3 Exames de imagem

Dentro de 1-3 meses após o evento-índice, o diagnóstico de AVC foi confirmado através de ressonância magnética (Figura 5). Os dados de imagem por ressonância magnética foram obtidos por um scanner Tesla Phillips 3.0 (Philips Medical Systems, Best-Netherlands) de 8 canais. As imagens sagitais contíguas de todo o cérebro foram adquiridas usando uma sequência 3D T1 com os seguintes parâmetros: tempo de eco = 3,2 ms, tempo de repetição = 7 ms, ângulo de flip = 8° , matriz de aquisição = 240×240 e espessura do corte = 1 mm (180 cortes). Além disso, uma sequência de recuperação de inversão atenuada por fluido (FLAIR) foi realizada utilizando-se os seguintes parâmetros: tempo de eco = 130 ms, tempo de repetição = 11000 ms, ângulo de flip = 90° , matriz de aquisição = 352×264 e espessura de fatia = 4,5 mm (28 fatias).

Os exames de RM foram revisados por um neurologista do estudo EMMA (A.B.C.), que validou e classificou os casos de AVC de acordo com a localização da lesão: lado hemisférico (direito, esquerdo ou ambos os lados) e compartimento tentorial (superior, inferior ou ambos). Ainda, a mesma neurologista do EMMA classificou todos os casos de AVCi segundo o sistema de classificação etiológica “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” – TOAST (Adams et al., 1993), em cinco categorias: 1) aterosclerose

de grandes artérias; 2) cardioembolismo; 3) oclusão de pequenos vasos; 4) AVC de outras etiologias determinadas; e 5) AVC de etiologia indeterminada.

Adicionalmente, as imagens cerebrais foram submetidas a análise exploratória de alteração dos volumes corticais e de hiperintensidade da substância branca.

Como base para avaliação das hiperintensidades da substância branca foi considerada a sequência de imagens em *FLAIR* que proporciona melhor contraste para delinear regiões da substância branca com intensidade de sinal anômalo. A detecção automatizada de voxels com sinal de hiperintensidade foi realizada usando a Ferramenta de Segmentação de Lesão (LST), uma caixa de ferramentas implementada no pacote de Mapeamento Paramétrico Estatístico (SPM) para o processamento de imagens cerebrais (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). As lesões detectadas como decorrentes do AVC foram segmentadas pelo algoritmo de crescimento da lesão, tal como implementado na versão LST 1.2.3 (www.statistical-modelling.de/lst.html) para SPM8 (Schmidt et al., 2012), de acordo com a Figura 1.

Figura 1

Dimensões de referência por região cerebral determinada para análises de hiperintensidade

	Box	Dimensões x,y,z (mm)
1	FRONTAL E	60 50 100
2	FRONTAL D	60 50 100
3	TEMPORO-PARIETAL E	50 85 160
4	TEMPORO-PARIETAL D	50 85 160
5	PARIETO-OCCIPITAL E	90 70 160
6	PARIETO-OCCIPITAL D	90 70 160
7	CORNO ANTERIOR E	43 43 160
8	CORNO ANTERIOR D	43 43 160
9	CORNO POSTERIOR E	43 43 160
10	CORNO POSTERIOR D	43 43 160

Para análise estatística das medidas de superfície (espessura e área), as imagens em T1 foram submetidas a reconstrução cortical automática e segmentação volumétrica pelo software FreeSurfer versão 5.3 (surfer.nmr.mgh.harvard.edu). Os procedimentos de controle de qualidade cortical seguiram o protocolo do consórcio ENIGMA (<http://enigma.ini.usc.edu>), no qual as imagens do EMMA estão incluídas (Fischl et al., 2001; Fischl et al., 2002).

Uma análise parcial prévia foi realizada nos cortes obtidos pela RM antes do processamento de toda a amostra, a fim de inspecionar o delineamento cortical. Algumas falhas importantes se apresentaram, como por exemplo, tecido extracerebral delineado e parcelado como cortex. Além disso, por vezes, o programa apresentou dificuldade em lidar com regiões de AVC extensas, ignorando a região lesionada ou parcelando a lesão de maneira não correta (Figura 2). Essa peculiaridade da amostra foi tratada através de processamento manual por região de interesse (ROI) das imagens utilizando-se o programa MRICron (<https://www.nitrc.org/projects/mricron/>) (Figura 3). As ROIs (Figura 4) foram consideradas de acordo com o atlas de Desikan-Killiany (Desikan et al, 2006).

De qualquer forma, esta análise prévia revelou que, no geral, a qualidade das imagens obtidas pela RM estava adequada, apresentando bom delineamento cortical, de maneira a possibilitar análises apropriadas.

Figura 2

Corte coronal apresentando falha de delineamento do volume de região lesionada pelo programa FreeSurfer versão 5.0. em imagem obtida por RM de participante do EMMA, 2011-2014

Figura 3

Delineamento manual dos volumes cerebrais através de ROI pelo programa MRICron em imagem obtida por RM de participante do EMMA, 2011-2014

Figura 4
Regiões de interesse cerebrais (ROI) segmentadas pelo atlas de Desikan-Killiany

5.3 FASE CRÔNICA: EM 6 MESES A 2 ANOS PÓS-AVC

A depressão foi avaliada pelo PHQ-9 (Osório et al., 2009) e o estado, pela TICS-M (Baccaro et al., 2015) durante o seguimento aos 6 meses, 1 e 2 anos por entrevista telefônica realizada. Tanto o PHQ-9 como o TICS-M apresentam bom desempenho para acompanhamento, por telefone, do paciente acometido por AVC (Williams et al., 2005; Baccaro et al., 2015). As entrevistas foram realizadas por duas psicólogas (A.F.B. e M.S.C.) treinadas para os instrumentos utilizados.

Além disso, enfermeiros treinados do estudo principal avaliaram a incapacidade funcional (mRS) por entrevista telefônica periodicamente (Figura 5).

Figura 5

Fluxograma de questionários e exames realizados para coleta de dados e avaliação dos pacientes incluídos no estudo de depressão e prejuízo cognitivo pós-AVC no EMMA, 2011-2014

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

5.4.1 Análises na fase subaguda: 1-3 meses pós-AVC

As características de base coletadas na admissão do estudo (idade, nível educacional, raça, estado civil e histórico prévio de fatores de risco cerebrovasculares), a incapacidade funcional em 1 e 6 meses (moderada a grave) de acordo com a mRS foram comparadas de acordo com a presença: 1. depressão e prejuízo cognitivo 2. depressão e 3. prejuízo cognitivo, através do teste T-Student.

Além disso, foram realizadas análises de correlação entre os instrumentos aplicados concomitantemente em 1-3 meses pós-evento agudo. Para depressão, foi determinado o coeficiente kappa entre o PHQ-9 (ponto de corte ≥ 10 pontos) e o SCID-I (episódio atual de depressão). Para cognição, calculamos a correlação parcial (ajustada por sexo, idade e educação) pelo coeficiente de Pearson dos escores da TICS-M, MEEM, MoCA. Posteriormente, a correlação entre os escores dos instrumentos para avaliar cognição (TICS-M, MEEM, MoCA) e depressão (PHQ-9 e HDRS-17) foi computada.

Fatores potenciais de risco para o desenvolvimento de DPA e PC como a lateralidade de AVC (direita, esquerda e bilateral), localização (área tentorial superior e inferior) e biomarcadores foram avaliados de acordo com as mesmas variáveis definidas acima (1. Depressão e prejuízo cognitivo; 2. Depressão; e 3. prejuízo cognitivo).

As variáveis categóricas foram descritas como números absolutos e frequências relativas. Devido à distribuição não paramétrica das variáveis contínuas, elas foram apresentadas como valores medianos com intervalo interquartil (IIQ). As comparações dentre as variáveis contínuas e categóricas foram realizadas pelo teste de Mann-Whitney e teste do Qui-quadrado, respectivamente. Para comparações múltiplas, foi realizada a correção de Bonferroni. Por fim, foram realizadas análises de sensibilidade, excluindo os pacientes com depressão recorrente.

5.4.2 Análises na fase crônica: 6 meses e 2 anos pós-AVC

Foram realizadas as associações univariadas entre depressão (PHQ-9 escore ≥ 10 pontos), e prejuízo cognitivo pela TICS-M (escore < 14 pontos) dois anos após o AVC com desfecho não fatal através da funcionalidade avaliada pela mRS em 1 e 6 meses pós-AVC e fatal (morte por todas as causas) pelo teste do Qui-quadrado.

Para verificar a associação entre depressão e prejuízo cognitivo pós-AVC ao longo do seguimento de até 2 anos com a lateralidade do AVC, incluímos nessa fase do estudo apenas os casos definidos como tendo lesão à direita ou à esquerda. Para verificar essa associação entre lateralidade do AVC, DPA e PC, foram realizadas análises de sobrevida que incluíram curvas de Kaplan-Meier e modelos de regressão logística de Cox sem ajuste, ajustados por idade, sexo e por outros potenciais fatores de confusão, tais como nível educacional, funcionalidade, prejuízo cognitivo ou DPA, depressão prévia e uso de

antidepressivos. Foram calculadas as razões de risco (RR) cumulativas com respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) de desenvolver depressão pelo PHQ-9 (escore ≥ 10 pontos) e prejuízo cognitivo pela TICS-M (escore < 14 pontos) pós-AVC em virtude do hemisfério cerebral acometido pelo AVC (hemisfério direito foi considerado como referência) para os respectivos períodos: 6 meses e 2 anos pós-AVC. Por fim, análises de sensibilidade, excluindo os casos com histórico de depressão prévia segundo o SCID e uso de antidepressivo pré-AVC, foram também realizadas.

Finalmente, análises exploratórias mais aprofundadas das estruturas cerebrais, como hiperintensidade de substância branca, área e espessura cortical, como variáveis contínuas, foram realizadas para verificar as associações com a presença de depressão (PHQ-9: escore ≥ 10 pontos) e prejuízo cognitivo (TICS-M: escore < 14 pontos) após o AVC em seis meses e dois anos através do teste de T-Student.

Foi considerado, para todas as análises, um valor de p bi-caudado de 0,05 como estatisticamente significativo. A análise estatística foi realizada pelo programa estatístico SPSS versão 24.0.

6. RESULTADOS

6.1 CASUÍSTICA

Dos 328 participantes incluídos no Estudo da Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral (EMMA) entre 27/10/2011 e 30/11/2014, 103 indivíduos não preencheram os critérios de inclusão: não foram confirmados com acidente vascular cerebral (AVC), apresentaram incapacidade de compreender e falar português ou possuíam alguma doença aguda significativa – incluindo disfunção renal, pulmonar, cardíaca ou da função hepática e doença neurológica (incluindo doença de Parkinson, tumor cerebral, hematoma subdural, esclerose múltipla, doença de Alzheimer e dependência de álcool e drogas). Outros 65 indivíduos não foram localizados em tempo hábil (fase subaguda de doença: 1-3 mês) ou recusaram-se a participar e 28 evoluíram a óbito antes da convocação para o presente estudo (Figura 6).

Dos 132 pacientes que foram convocados para o projeto, 129 compareceram para a entrevista inicial e exames complementares. Dentre esses, 20 foram excluídos após a primeira entrevista (1 era etilista, 2 tiveram outro diagnóstico neurológico, 2 não completaram integralmente a entrevista inicial, 3 apresentavam contraindicações para o exame de ressonância magnética e 12 não compareceram para fazer a RM). Além disso, 6 participantes foram excluídos após a RM, pois o diagnóstico de AVC não foi confirmado pelo exame de imagem laudado pela neurologista do EMMA. Dessa forma, 103 indivíduos realizaram a entrevista pessoal psicológica e neurocognitiva, assim como tiveram suas imagens de AVC confirmadas por RM cerebral dentro de 1-3 meses após o AVC (tempo médio de 71 dias).

A saber, para as análises de lateralidade no seguimento em até 2 anos, dentre os 103 participantes, 3 foram excluídos por apresentar evidências de AVC em ambos os hemisférios, de acordo com as imagens de tomografia computadorizada (TC) e RM. Logo, o seguimento com 100 pacientes foi considerado para as análises de lateralidade. Assim como, dentre os 103 participantes, 30 pacientes não puderam ser incluídos nas análises de hiperintensidade de substância branca e espessura e área cortical, pois as imagens coletadas na RM foram corrompidas no processo de coleta. Desse modo, a fim de inspecionar o delineamento cortical, a análise foi realizada nos cortes coronais obtidos pela RM em 73 participantes (Figura 6).

Figura 6
Casuística dos pacientes avaliados para o estudo de depressão e
prejuízo cognitivo pós-AVC no EMMA, 2011-2014

6.2 FASE SUBAGUDA: 1-3 MESES PÓS-AVC

6.2.1 Características de base em relação à presença de DPA e/ou PC

Dentre os 103 participantes avaliados, a idade mediana foi de 63 anos, 58,3% eram homens e 44,7% relataram menos de oito anos de educação formal. Desses, 85,4% apresentaram AVC isquêmico e em 73,7% da amostra, o caso-índice foi diagnosticado como sendo o primeiro AVC. Os fatores de risco cerebrovasculares mais frequentes foram hipertensão (87,4%), dislipidemia (47,6%) e diabetes (37,9%), como mostra a Tabela 1. Em relação à etiologia do AVC isquêmico, a maioria dos casos apresentou mecanismo de aterosclerose (35%), seguido de indeterminado (22,3%), cardioembólico (17,5%) e lacunar (10,7%).

Em 1-3 meses após o AVC, 37% da amostra apresentava pelo menos um sintoma neuropsiquiátrico (13,6% de depressão atual e 27,2% de prejuízo cognitivo), o qual esteve mais associado à baixa escolaridade (0-7 anos de escolaridade), gênero feminino e aqueles com idade entre 55 a 74 anos. O subtipo de AVC ou fatores de risco cerebrovasculares tradicionais não foram associados à depressão atual e/ou comprometimento cognitivo (Tabela 1). Separadamente, apenas PC, mas não DPA, foi associado ao sexo feminino, idade mediana de 71 anos (IIQ = 59-75) e nível de escolaridade abaixo de 8 anos ($p \leq 0,05$).

Observamos que 57,1% dos indivíduos com depressão atual apresentavam antecedente de depressão no passado, de acordo com a avaliação SCID ($p < 0,001$). Dentre os 13,6% participantes com depressão pós-AVC (DPA) identificados em nossa amostra, 5,8% eram primeiro episódio e 7,8% corresponderam a casos recorrentes. Em nenhum dos casos, os episódios foram associados a comprometimento cognitivo pós-AVC.

A saber, a presença de depressão ou de prejuízo cognitivo em 1-3 meses pós-AVC foram associadas a uma maior incapacidade funcional moderada a grave (3-5), de acordo com a Escala de Rankin modificada (mRS), em 180 dias, mas não aos 30 dias (Tabela 1).

Tabela 1

Características de base de acordo com a presença de depressão e/ou prejuízo cognitivo em 1-3 meses pós-AVC dos 103 participantes do EMMA, 2011-2014

	Depressão e/ou Prejuízo Cognitivo		<i>p</i>
	Não n = 65 (63%)	Sim ∞ n = 38 (37%)	
Características do AVC			
<i>Tipo (%)</i>			0,76
Isquêmico	55 (84,6)	33 (86,8)	
Hemorragico	10 (15,4)	5 (13,2)	
<i>Recorrência (%)</i>			0,19
Primeiro evento	54 (84,4)	28 (73,7)	
Recorrente	10 (15,6)	10 (26,3)	
Características demográficas			
<i>Idade em anos*</i>	61 (52 – 71)	66 (58 – 73)	0,08
<i>Faixa etária (%)</i>			0,03
35-54	24 (36,9)	5 (13,2)	
55-74	31 (47,7)	26 (68,4)	
≥ 75	10 (15,4)	7 (18,4)	
<i>Gênero (%)</i>			0,01
Masculino	44 (67,7)	16 (42,1)	
Feminino	21 (32,3)	22 (57,9)	
<i>Etnia (%)</i>			0,85
Branco	35 (54,7)	18 (48,6)	
Negro	4 (6,3)	4 (10,8)	
Mestiço	23 (35,9)	14 (37,8)	
Asiático	2 (3,1)	1 (2,8)	
<i>Estado marital (%)</i>			0,92
Com parceiro	43 (66,2)	26 (68,4)	
Sem parceiro	22 (33,8)	12 (31,6)	
<i>Nível educacional (%)</i>			0,001
0-7 anos de educação	20 (30,8)	26 (68,4)	
≥ 8 anos de educação	45 (69,2)	12 (31,6)	
Parâmetros clínicos			
<i>Laboratoriais (mg/dl)*</i>			
Colesterol total	148,0 (124,5 – 178,0)	132,5 (121,0 – 174,3)	0,24
Colesterol LDL	77,0 (61,5 – 106,5)	66,5 (59,0 – 101,25)	0,29
Colesterol HDL	43,0 (36,0 – 53,5)	40,5 (35,0 – 50,5)	0,89
Glicose	98,0 (88,5 – 115,0)	96,0 (83,8 – 114,8)	0,72
Triglicérides	124,0 (85,5 – 165,5)	109,0 (81,8 – 159,3)	0,89
<i>Fatores de risco cardiovascular (%)</i>			
Fumante	19 (29,2)	11 (28,9)	0,98
Hipertensão	58 (89,2)	32 (84,2)	0,46
Diabetes	24 (36,9)	15 (39,5)	0,80
Fibrilação arterial	6 (9,2)	5 (13,2)	0,53
Infarto do miocárdio	14 (21,5)	11 (28,9)	0,40
Insuficiência cardíaca	10 (15,4)	6 (15,8)	0,96
Doença renal crônica	7 (10,8)	1 (2,6)	0,14
Dislipidemia	28 (43,1)	21 (55,3)	0,23
Presença de placa carotídea	39 (60,0)	29 (76,3)	0,09
<i>Perda de Funcionalidade mRS (%)**</i>			
30 dias pós-AVC	9 (14,3)	9 (27,3)	0,12
180 dias pós-AVC	2 (3,4)	9 (28,1)	0,001

[∞] Pelo menos uma condição neuropsiquiátrica

* Mediana (intervalo interquartil 25-75%), P-valor obtido no teste Qui-quadrado para as variáveis categóricas e no teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas.

** Perda de funcionalidade em nível moderado a grave de acordo com a Escala de Rankin modificada: mRS (3-5)

Concordância dos instrumentos para avaliar DPA e PC

A respeito da concordância dos instrumentos usados para avaliar DPA e PC, foi observada que a entrevista inicial com o PHQ-9 apresentou correlação substancial com o padrão ouro SCID-I ($\kappa = 0,85$; $p < 0,001$). Da mesma forma, o escore inicial do TICS-M foi correlacionado com o MEEM ($r = 0,80$; $p < 0,001$) e com o MoCA ($r = 0,80$; $p < 0,001$). Por fim, não foi observada correlação significativa entre os escores de cognição (TICS-M, MEEM, MoCA) e depressão (PHQ-9 e HDRS-17) no período de 1-3 meses pós-AVC (Tabela 2).

Tabela 2

Análise de correlação parcial entre os escores contínuos dos instrumentos de avaliação de depressão (PHQ-9 e HDRS-17) e estado cognitivo (TICS-M, MEEM e MoCA) em 1-3 meses pós-AVC dos 103 participantes do EMMA, 2011-2014

Escores Totais (mediana, IQR)	PHQ-9	HDRS-17	TICS-M	MEEM	MoCA
PHQ-9 (2, 0-6)	1,00				
HDRS-17 (3,1-7)	0,81**	1,00			
TICS-M (19,14-22)	-0,13	-0,06	1,00		
MEEM (24,21-28)	-0,11	-0,02	0,80**	1,00	
MoCA (17,12-22)	-0,12	-0,05	0,80**	0,84**	1,00

PHQ-9: Questionário de Saúde do Paciente – 9 itens

HDRS-17: Escala de Depressão de Hamilton – 17 itens

TICS-M: Entrevista Telefônica para Avaliação do Estado Cognitivo – Modificada

MEEM: Mini Exame do Estado Mental

MoCA: Montreal Cognitive Assessment

p -valores obtidos do coeficiente de Pearson. ** p -valor $< 0,0001$.

Todas as correlações foram ajustadas por idade, sexo e nível educacional.

6.2.2 Biomarcadores, DPA e PC na fase subaguda

As figuras 7 e 8 descrevem a distribuição de biomarcadores de acordo com a presença de pelo menos um sintoma neuropsicológico e DPA ou PC separadamente. Observamos níveis ligeiramente maiores de serotonina entre os participantes com DPA (mediana: 190,49; IIQ: 148,08 – 315,81 ng/mL) em comparação com aqueles que não apresentaram essa condição em 1-3 meses após o evento agudo (mediana: 140,72; IIQ: 113,74 – 208,74 ng/mL), $p = 0,04$ (Figura 7). No entanto, os níveis estavam dentro da faixa de referência e não foram significativamente diferentes entre subgrupos de participantes que desenvolveram algum grau de prejuízo cognitivo ou depressão em 1-3 meses pós-AVC.

Figura 7

Distribuição de serotonina e BDNF de acordo com presença de depressão e/ou prejuízo cognitivo pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014

Em relação aos outros marcadores inflamatórios avaliados em 1-3 meses pós-evento agudo, foram detectados níveis mais elevados de IL-6 em indivíduos com pelo menos um sintoma neuropsicológico (mediana: 0,36; IIQ: 0,13 - 1,90 pg / mL) em comparação àqueles que não apresentaram nenhum sintoma (mediana: 0,20; IIQ: 0,07 - 0,59 pg/ml, $p = 0,03$), conforme mostra a Figura 8. Porém mais uma vez, os níveis estavam dentro dos intervalos de referência. Os níveis de IL-18 não estiveram significativamente associados à depressão ou a comprometimento cognitivo pós-AVC (Figura 8).

Figura 8

Distribuição de IL-6 e IL-18 de acordo com presença de depressão e/ou prejuízo cognitivo pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014

6.2.3 Localização do AVC, DPA e PC na fase subaguda

Observamos na amostra de 103 participantes que 51,1% apresentou AVC no hemisfério direito. Apesar disso, a lesão de AVC no hemisfério esquerdo esteve mais associada com prejuízo cognitivo pós-AVC em comparação com a lesão no hemisfério direito (71,4% vs. 28,4%, $p = 0,005$). De fato, a presença de depressão pós-AVC não esteve associada à lateralidade do AVC (Tabela 3). Por fim, a região tentorial não apresentou associação com PC ou com DPA.

Tabela 3

Associação entre localização do acidente vascular cerebral, depressão e/ou prejuízo cognitivo em 1-3 meses pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014

Depressão e/ou Prejuízo Cognitivo			
Localização do AVC	Não <i>n</i> = 65 (63%)	Sim <i>n</i> = 38 (37%)	<i>p</i>
Hemisfério (%)			
Esquerdo	24 (36,9)	23 (60,5)	0,07
Direito	39 (60,0)	14 (36,8)	
Ambos	2 (3,1)	1 (2,7)	
Área Tentorial (%)			
Superior	48 (76,2)	27 (71,1)	0,74
Inferior	11 (17,5)	9 (23,7)	
Ambas	4 (6,3)	2 (5,2)	
Depressão pós-AVC			
Localização do AVC	Não <i>n</i> = 89 (86,4%)	Sim <i>n</i> = 14 (13,6%)	<i>p</i>
Hemisfério (%)			
Esquerdo	40 (44,9)	7 (50,0)	0,52
Direito	47 (52,8)	6 (42,9)	
Ambos	2 (2,3)	1 (7,1)	
Área Tentorial (%)			
Superior	68 (78,2)	7 (50,0)	0,06
Inferior	14 (16,1)	6 (42,9)	
Ambas	5 (5,7)	1 (7,1)	
Prejuízo cognitivo pós-AVC			
Localização do AVC	Não <i>n</i> = 75 (72,8%)	Sim <i>n</i> = 28 (27,2%)	<i>p</i>
Hemisfério (%)			
Esquerdo	27 (36,0)	20 (71,4)	0,005
Direito	45 (60,0)	8 (28,6)	
Ambos	3 (4,0)	—	
Área Tentorial (%)			
Superior	53 (72,6)	22 (78,6)	0,76
Inferior	15 (20,5)	5 (17,9)	
Ambas	5 (6,9)	1 (3,5)	

∞ Pelo menos uma condição neuropsiquiátrica

p-valor obtido do teste Qui-quadrado.

Nas análises de sensibilidade, excluindo-se os casos recorrentes de depressão pós-AVC (*n* = 6), nossos principais achados em relação à lateralidade do AVC, depressão e prejuízo cognitivo 1-3 meses pós-AVC não se modificaram. Após o ajuste para múltiplas comparações, a relação entre comprometimento cognitivo e lesão do lado esquerdo do AVC permaneceu estatisticamente significativa (*p* = 0,01).

6.3 FASE CRÔNICA: 6 MESES E 2 ANOS PÓS-AVC

6.3.1 Mortalidade, funcionalidade, DPA e PC na fase crônica

Dentre os 100 participantes classificados como tendo AVC à esquerda ou à direita, foi observado 15% de DPA e 28% de PC em até 6 meses de seguimento. Essas frequências aumentaram respectivamente para 19% e 38% em até 2 anos após o evento agudo. Ainda assim, ambas as condições neuropsicológicas não foram significativamente associadas entre si durante o seguimento em até 2 anos ($p = 0,14$).

No geral, notamos ligeira variação longitudinal nos escores dos instrumentos de avaliação. Os escores médios e medianos para o PHQ-9 (0 a 18 pontos) foram respectivamente 4 ($DP \pm 4,6$ pontos) e 2 (IIQ: 1-5 pontos) até 6 meses. Aos 2 anos, os escores médios e medianos para o PHQ-9 foram, respectivamente, 2 ($DP \pm 2,9$ pontos) e 0 pontos (IIQ: 0-3 pontos).

Os escores médios e medianos para TICS-M (0 a 39 pontos) foram: 18 ($DP \pm 6,0$) e 19 (IIQ: 14-22 pontos) até 6 meses. Aos 2 anos, a média e a mediana do escore TICS-M foram: 21 ($DP \pm 7,0$) e 21 (IIQ = 17-25 pontos).

Em até dois anos de seguimento, observamos 10 óbitos na amostra em questão. Não encontramos, entretanto, nenhuma relação entre localização do AVC, DPA, PC e mortalidade.

Por sua vez, a incapacidade funcional moderada a grave (mRS) em 1 mês e em 6 meses relacionou-se à presença de DPA em 6 meses e até 2 anos após o AVC. Porém, apenas a incapacidade funcional moderada a grave aos 6 meses esteve associada a maior frequência de PC aos 6 meses e aos 2 anos, quando comparados àqueles com incapacidade funcional leve (Tabela 4).

Tabela 4

Incapacidade funcional em 1 e 6 meses em relação à presença de depressão e prejuízo cognitivo em 6 meses e 2 anos pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014

	DPA			PC		
	Não (%)	Sim (%)		Não (%)	Sim (%)	
Incapacidade funcional						
6 meses de seguimento						
1 mês após o AVC			<i>p</i>			<i>p</i>
Leve	69 (84,1)	7 (58,3)	0,03	56 (82,4)	20 (76,9)	0,55
Moderada a grave	13 (15,9)	5 (41,7)		12 (17,6)	6 (23,1)	
6 meses após o AVC						
Leve	71 (92,2)	7 (58,3)	0,001	59 (92,2)	19 (76,0)	0,04
Moderada a grave	6 (7,8)	5 (41,7)		5 (7,8)	6 (24,0)	
2 anos de seguimento						
1 mês após o AVC			<i>p</i>			<i>p</i>
Leve	66 (84,6)	10 (62,5)	0,04	48 (82,8)	28 (77,8)	0,55
Moderada a grave	12 (15,4)	6 (37,5)		10 (17,2)	8 (22,2)	
6 meses após o AVC						
Leve	70 (93,3)	8 (57,1)	< 0,0001	53 (93,0)	25 (78,1)	0,04
Moderada a grave	5 (6,7)	6 (42,9)		4 (7,0)	7 (21,9)	

Valores ausentes na Escala de Rankin modificada (mRS) foram no máximo de 11% para a avaliação em 6 meses.

Incapacidade funcional avaliada pela Escala de Rankin modificada (mRS) pelos escores de 0 a 2 como leve e 3 a 5 como moderado a grave.

6.3.2 Localização do AVC, DPA e PC na fase crônica

Embora mais de 50% dos participantes apresentassem lesão do lado direito do AVC, o prejuízo cognitivo em até 2 anos esteve mais associado ao AVC do lado esquerdo do que ao AVC do lado direito ($p = 0,03$), conforme mostra a Figura 9. Confirmando esse achado na curva de Kaplan-Meier, notamos que ter um AVC no hemisfério esquerdo foi associado à probabilidade progressivamente maior de ter PC aos 6 meses e aos 2 anos (42,6% e 53,2%, respectivamente, p -log-rank: 0,002), de acordo com a Figura 11. Nos modelos de regressão de Cox, o AVC do lado esquerdo associou-se ao PC aos 6 meses (RR 3,38; IC 95% 1,35-8,50) e aos 2 anos (RR 3,38; IC 95% 1,50-7,59), conforme indica a Tabela 5. Nos domínios específicos da cognição, observamos que os pacientes com AVC esquerdo apresentaram pior desempenho no domínio de atenção/cálculo em comparação àqueles com AVC à direita aos 6 meses após o evento agudo ($p < 0,05$). Aos 2 anos, além da atenção/cálculo ($p = 0,04$), a memória recente também foi mais afetada

entre os pacientes com acidente vascular encefálico à esquerda do que os indivíduos com acidente vascular cerebral à direita ($p = 0,03$).

Em relação à depressão, não observamos qualquer associação entre DPA e a lateralidade da lesão do AVC nas análises de sobrevida em até 2 anos pós-evento agudo (Figura 10 e Tabela 5).

Figura 9
Depressão e prejuízo cognitivo pós-AVC de acordo com hemisfério lesionado pelo AVC em seguimento de até 2 anos dos participantes do EMMA, 2011-2014

Figura 10

Depressão pós-AVC de acordo com hemisfério lesionado pelo AVC em seguimento de até 2 anos dos participantes do EMMA, 2011-2014

Tempo médio de sobrevivência			
Hemisfério do AVC	DPA/Hemisfério do AVC	Média (dias)	Média tempo (dias) Intervalo de confiança (IC) 95%
Esquerdo	12/47 (25,5)	1025	865-1184
Direito	7/53 (13,2)	1379	1242-1517
Total	19/100 (19,0)	1289	1171-1407

Figura 11

Prejuízo cognitivo pós-AVC de acordo com hemisfério lesionado pelo AVC em seguimento de até 2 anos dos participantes do EMMA, 2011-2014

Tempo médio de sobrevivência			
Hemisfério do AVC	PCI/Hemisfério do AVC	Média (dias)	Média tempo (dias) Intervalo de confiança (IC) 95%
Esquerdo	25/47 (53,9)	673	491-855
Direito	13/53 (24,5)	1184	996-1371
Total	38/100 (38,0)	999	854-1144

Tabela 5

Razão de risco cumulativo de desenvolvimento de depressão e prejuízo cognitivo em 6 meses e 2 anos pós-AVC, de acordo com o hemisfério acometido (direito ou esquerdo), entre os participantes do EMMA, 2011-2014

Localização hemisférica do AVC	6 meses	2 anos
	Razão de Risco IC 95%	Razão de Risco IC 95%
Presença de DPA		
	<i>n</i> = 15	<i>n</i> = 19
Crude		
Direito	Referência (1,00)	Referência (1,00)
Esquerdo	1,36 (0,49-3,74)	2,03 (0,80-5,17)
Ajuste por idade e gênero		
Direito	Referência (1,00)	Referência (1,00)
Esquerdo	1,41 (0,51-3,91)	2,09 (0,82-5,33)
Ajuste multivariado		
Direito	Referência (1,00)	Referência (1,00)
Esquerdo	2,17 (0,56-8,37)	3,22 (0,74-13,99)
Presença de PC		
	<i>n</i> = 28	<i>n</i> = 38
Crude		
Direito	Referência (1,00)	Referência (1,00)
Esquerdo	3,45 (1,52-7,84)	2,77 (1,42-5,43)
Ajuste por idade e gênero		
Direito	Referência (1,00)	Referência (1,00)
Esquerdo	3,58 (1,56-8,19)	2,86 (1,45-5,64)
Ajuste multivariado		
Direito	Referência (1,00)	Referência (1,00)
Esquerdo	3,38 (1,35-8,50)	3,38 (1,50-7,59)

IC: Intervalo de confiança

Modelo de ajuste multivariado: gênero, idade, nível educacional, avaliação aos 6 meses pela Escala de Rankin modificada, prejuízo cognitivo ou depressão pós-AVC, depressão ou antidepressivos prévios.

6.3.4 Alterações de hiperintensidade, área e espessura cortical pós-AVC e sua relação com DPA e PC na fase crônica

Nas tabelas 6 a 17 podemos observar que as principais associações significativas foram em relação às alterações devido à ocorrência do AVC do lado esquerdo e presença de prejuízo cognitivo pós-AVC.

Para as análises de hiperintensidade da substância branca, não surgiram alterações significativas na associação com a presença de depressão pós-AVC (tabelas 6 e 7). No entanto, observou-se associações estatisticamente significativas entre presença de prejuízo cognitivo em 6 meses e 2 anos após o evento e maiores hiperintensidades nas regiões parieto-occipital esquerda ($p = 0,02$), corno anterior esquerdo ($p = 0,02$) e corno posterior esquerdo ($p = 0,01$), conforme indicam as tabelas 8 e 9.

Em relação às análises de área e presença de depressão, observaram-se diferenças estatisticamente significativas nas regiões do pericalcarino ($p = 0,03$) e polo temporal ($p = 0,01$) à direita, dentre aqueles participantes que desenvolveram depressão em 6 meses após o AVC e estas relações mantiveram-se inalteradas após 2 anos do evento-índice (tabelas 10 e 11).

Na relação entre alterações de área e presença de prejuízo cognitivo, observaram-se em 6 meses associações estatisticamente significativas com diminuição de medidas nas regiões ínfero-temporal ($p = 0,04$), lateral-occipital ($p = 0,004$), pré-cuneus ($p = < 0,001$), superior-frontal ($p = 0,02$) e polo frontal ($p = 0,002$), à esquerda. Assim também nas regiões à direita, no pré-cuneus ($p = 0,01$) e superior parietal ($p = 0,03$). Em 2 anos, as associações significativas entre prejuízo cognitivo se mantiveram nas regiões à esquerda, ínfero-temporal ($p = 0,003$), lateral-occipital ($p = 0,04$), pré-cuneus ($p = 0,002$) e polo frontal ($p = 0,01$); e à direita, no pré-cuneus ($p = 0,03$) e superior parietal ($p = 0,03$), conforme mostram as tabelas 12 e 13.

Para as análises de espessura cortical, observaram-se associações estatisticamente significativas entre presença de depressão e alterações na região do istmo cingular esquerdo ($p = 0,04$) em 2 anos de seguimento (tabelas 14 e 15).

Na associação entre espessura cortical e presença de prejuízo cognitivo em 6 meses, observamos menor espessura nas regiões transversal temporal esquerda ($p = 0,04$) e cíngulo caudal anterior direito ($p = 0,02$). Em 2 anos, não observaram-se alterações significativas na associação da espessura cortical com a presença de prejuízo cognitivo (tabelas 16 e 17).

Tabela 6

Associação de hiperintensidade da substância branca (mm³) e presença de depressão em 6 meses pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014

Regiões de interesse	DPA	N	Média (mm ³)	p-valor
FRONTAL D	Não	63	20,70	0,55
	Sim	10	2,20	
FRONTAL E	Não	63	1,83	0,79
	Sim	10	0,80	
TEMPORO-PARIETAL D	Não	63	215,92	0,14
	Sim	10	619,40	
TEMPORO-PARIETAL E	Não	63	46,90	0,09
	Sim	10	113,40	
PARIETO-OCCIPITAL D	Não	63	1889,03	0,57
	Sim	10	2494,40	
PARIETO-OCCIPITAL E	Não	63	1446,76	0,59
	Sim	10	1903,60	
CORNO ANTERIOR D	Não	63	1304,57	0,49
	Sim	10	1750,60	
CORNO ANTERIOR E	Não	63	1344,29	0,49
	Sim	10	1750,60	
CORNO POSTERIOR D	Não	63	2172,83	0,44
	Sim	10	2976,40	
CORNO POSTERIOR E	Não	63	1689,98	0,85
	Sim	10	1850,80	

Os valores de *p* derivaram do teste de T-student.

Tabela 7

Associação de hiperintensidade da substância branca (mm³) e presença de depressão em 2 anos pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014

Regiões de interesse	DPA	N	Média (mm ³)	p-valor
FRONTAL D	Não	61	21,38	0,49
	Sim	12	1,83	
FRONTAL E	Não	61	1,89	0,73
	Sim	12	0,67	
TEMPORO-PARIETAL D	Não	61	223,00	0,24
	Sim	12	516,17	
TEMPORO-PARIETAL E	Não	61	48,34	0,20
	Sim	12	95,00	
PARIETO-OCCIPITAL D	Não	61	1920,11	0,75
	Sim	12	2235,50	
PARIETO-OCCIPITAL E	Não	61	1376,21	0,30
	Sim	12	2186,08	
CORNO ANTERIOR D	Não	61	1306,41	0,55
	Sim	12	1666,92	
CORNO ANTERIOR E	Não	61	1368,08	0,72
	Sim	12	1561,92	
CORNO POSTERIOR D	Não	61	2239,39	0,78
	Sim	12	2504,08	
CORNO POSTERIOR E	Não	61	1728,13	0,90
	Sim	12	1630,08	

Os valores de *p* derivaram do teste de T-student.

Tabela 8

Associação de hiperintensidade da substância branca (mm³) e presença de prejuízo cognitivo em 6 meses pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014

Regiões de interesse	PC	N	Média (mm ³)	p-valor
FRONTAL D	Não	53	24,68	0,31
	Sim	20	0,90	
FRONTAL E	Não	53	2,17	0,55
	Sim	20	0,40	
TEMPORO-PARIETAL D	Não	53	343,68	0,21
	Sim	20	79,10	
TEMPORO-PARIETAL E	Não	53	41,91	0,09
	Sim	20	93,40	
PARIETO-OCCIPITAL D	Não	53	1868,21	0,65
	Sim	20	2246,90	
PARIETO-OCCIPITAL E	Não	53	1088,98	0,02
	Sim	20	2623,30	
CORNO ANTERIOR D	Não	53	1185,53	0,18
	Sim	20	1843,05	
CORNO ANTERIOR E	Não	53	1118,87	0,02
	Sim	20	2144,80	
CORNO POSTERIOR D	Não	53	2246,77	0,87
	Sim	20	2378,65	
CORNO POSTERIOR E	Não	53	1265,40	0,01
	Sim	20	2895,55	

Os valores de *p* derivaram do teste de T-student.

Tabela 9

Associação de hiperintensidade da substância branca (mm³) e presença de prejuízo cognitivo em 2 anos pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014

Regiões de interesse	PC	N	Média (mm ³)	p-valor
FRONTAL D	Não	46	28,43	0,31
	Sim	27	0,67	
FRONTAL E	Não	46	2,50	0,55
	Sim	27	0,30	
TEMPORO-PARIETAL D	Não	46	389,39	0,21
	Sim	27	69,81	
TEMPORO-PARIETAL E	Não	46	34,50	0,09
	Sim	27	92,67	
PARIETO-OCCIPITAL D	Não	46	1887,76	0,65
	Sim	27	2115,41	
PARIETO-OCCIPITAL E	Não	46	786,30	0,02
	Sim	27	2741,19	
CORNO ANTERIOR D	Não	46	1130,35	0,18
	Sim	27	1766,59	
CORNO ANTERIOR E	Não	46	1077,41	0,02
	Sim	27	1949,44	
CORNO POSTERIOR D	Não	46	2316,59	0,87
	Sim	27	2225,52	
CORNO POSTERIOR E	Não	46	1183,65	0,01
	Sim	27	2612,19	

Os valores de *p* derivaram do teste de T-student.

Tabela 10
Associação de área cortical cerebral (mm²) e presença de depressão em 6 meses
pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014

Regiões de interesse	Hemisfério esquerdo					Hemisfério direito				
	DPA	N	Média (mm ²)	Desvio Padrão	p-valor	DPA	N	Média (mm ²)	Desvio Padrão	p-valor
Cíngulo caudal anterior	Não	50	623,42	118,91	0,76	Não	53	718,96	159,06	0,54
	Sim	9	636,11	63,99		Sim	10	754,00	195,74	
Caudal médio-frontal	Não	53	2070,83	358,55	0,80	Não	56	1983,96	366,02	0,43
	Sim	12	2043,25	230,02		Sim	12	1893,67	333,14	
Cuneus	Não	37	1371,32	228,11	0,91	Não	39	1370,79	197,45	0,07
	Sim	8	1362,00	102,41		Sim	8	1530,88	315,89	
Entorhinal	Não	59	390,95	76,00	0,58	Não	58	338,10	73,42	0,63
	Sim	12	377,92	63,49		Sim	12	326,83	67,52	
Fusiforme	Não	54	2977,94	347,13	0,55	Não	56	2920,95	386,41	0,82
	Sim	10	3048,60	297,03		Sim	11	2950,45	435,79	
Ínfero-parietal	Não	52	4357,77	620,80	0,57	Não	53	5041,21	676,85	0,15
	Sim	11	4476,55	604,04		Sim	11	5355,45	548,08	
Ínfero-temporal	Não	58	3135,19	459,50	0,88	Não	56	2974,70	379,26	0,48
	Sim	11	3113,73	338,58		Sim	12	3056,25	268,89	
Istmo-cingular	Não	57	980,98	157,47	0,41	Não	54	932,35	167,18	0,30
	Sim	11	1027,18	214,39		Sim	10	997,00	242,49	
Lateral-occipital	Não	50	4538,54	548,53	0,76	Não	52	4338,31	609,24	0,26
	Sim	8	4476,25	487,85		Sim	10	4571,30	481,89	
Lateral-orbitofrontal	Não	59	2472,71	275,48	0,07	Não	59	2463,47	288,70	0,04
	Sim	12	2636,33	280,69		Sim	12	2654,17	298,869	
Lingual	Não	50	2831,12	408,35	0,71	Não	42	2817,4	352,589	0,95
	Sim	8	2776,38	173,98		Sim	10	2824,7	361,032	
Médio-orbitofrontal	Não	47	1758,53	253,49	0,25	Não	51	1714,82	213,164	0,53
	Sim	12	1851,75	210,48		Sim	11	1672	146,013	
Médio-temporal	Não	52	2892,31	404,49	0,76	Não	58	3092,33	400,591	0,22
	Sim	9	2936,78	333,56		Sim	10	3266,5	488,869	
Para-hipocampal	Não	56	662,50	99,86	0,33	Não	57	629,82	111,681	0,94
	Sim	11	695,55	118,61		Sim	12	627,17	104,585	
Para-central	Não	58	1259,24	170,68	0,66	Não	58	1446,95	217,533	0,92
	Sim	12	1235,17	164,35		Sim	12	1454,17	179,535	
Para-opercular	Não	56	1544,25	288,56	0,71	Não	57	1229,46	196,312	0,08
	Sim	11	1582,00	365,42		Sim	12	1358,58	352,635	
Para-orbital	Não	56	577,71	89,74	0,54	Não	59	741,93	108,161	0,85
	Sim	12	595,25	92,49		Sim	12	748,42	88,51	
Para-triangular	Não	56	1200,25	205,00	0,36	Não	57	1384,84	232,544	0,67
	Sim	12	1259,25	174,50		Sim	12	1353,25	210,427	
Pericalcarino	Não	48	1206,35	222,67	0,66	Não	44	1287,5	257,677	0,03
	Sim	8	1244,25	227,68		Sim	9	1498,22	213,182	
Pós-central	Não	55	3890,69	399,61	0,45	Não	54	3764,13	426,354	0,18
	Sim	11	3986,91	251,79		Sim	11	3976,82	658,009	
Posterior-cingular	Não	58	1109,74	190,54	0,51	Não	59	1116	181,611	0,40
	Sim	12	1148,08	137,08		Sim	12	1164	152,256	
Pré-central	Não	55	4547,78	537,49	0,90	Não	56	4539,2	564,899	0,95
	Sim	11	4524,36	517,00		Sim	11	4550,64	397,482	
Pré-cuneus	Não	59	3430,24	402,69	0,80	Não	55	3578,8	457,111	0,73
	Sim	11	3394,09	549,89		Sim	11	3632,64	562,728	
Rostral-anterior-cingular	Não	52	786,56	154,36	0,61	Não	51	646	124,229	0,95
	Sim	11	761,00	114,15		Sim	11	643,09	149,189	
Rostral-médio-frontal	Não	49	5320,47	678,79	0,96	Não	54	5378,37	843,18	0,71
	Sim	11	5330,45	517,51		Sim	12	5477,58	690,523	
Superior-frontal	Não	53	6697,32	798,49	0,92	Não	53	6515,53	858,193	0,59
	Sim	12	6724,17	838,26		Sim	12	6665,75	927,973	
Superior-parietal	Não	51	4908,90	568,86	0,05	Não	52	4916,33	488,896	0,40
	Sim	10	5339,80	913,94		Sim	10	5069,1	703,986	
Superior-temporal	Não	47	3472,85	392,99	0,21	Não	44	3340,14	355,04	0,72
	Sim	11	3637,18	367,60		Sim	8	3388,88	372,341	
Supra-marginal	Não	52	3693,73	592,37	0,47	Não	49	3534,45	521,393	0,96
	Sim	11	3551,18	561,04		Sim	10	3525,8	709,31	
Polo frontal	Não	59	195,08	31,64	0,55	Não	59	259,56	62,699	0,20
	Sim	12	188,58	43,32		Sim	12	235,5	30,9	
Polo temporal	Não	59	455,83	55,30	0,69	Não	59	395,42	55,842	0,01
	Sim	12	448,17	81,79		Sim	12	442,92	67,13	
Transversal-temporal	Não	59	436,90	65,56	0,87	Não	59	335,66	60,746	0,56
	Sim	12	440,33	67,59		Sim	12	347,42	75,857	
Insula	Não	46	2077,50	269,87	0,53	Não	48	2138,6	305,615	0,75
	Sim	10	2135,40	219,33		Sim	6	2097,5	241,435	

Os valores de *p* derivaram do teste de T-student.

Tabela 11
Associação de área cortical cerebral (mm²) e presença de depressão em 2 anos
pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014

Regiões de interesse	Hemisfério esquerdo					Hemisfério direito				
	DPA	N	Média (mm ²)	Desvio padrão	p-valor	DPA	N	Média (mm ²)	Desvio padrão	p-valor
Cíngulo caudal anterior	Não	52	624,04	116,70	0,81	Não	55	723,33	158,01	0,88
	Sim	7	635,14	72,38		Sim	8	732,75	214,46	
Caudal médio-frontal	Não	55	2071,38	354,91	0,75	Não	58	1988,64	360,65	0,26
	Sim	10	2034,70	226,43		Sim	10	1848,50	347,72	
Cuneus	Não	39	1373,54	223,29	0,76	Não	40	1375,33	197,00	0,10
	Sim	6	1344,50	98,19		Sim	7	1527,86	341,07	
Entorhinal	Não	61	388,33	76,18	0,91	Não	60	335,68	73,48	0,89
	Sim	10	391,30	60,29		Sim	10	339,10	66,68	
Fusiforme	Não	55	2977,69	343,90	0,51	Não	58	2916,59	381,30	0,63
	Sim	9	3058,00	313,47		Sim	9	2985,11	473,76	
Ínfero-parietal	Não	53	4350,43	617,11	0,41	Não	55	5055,22	670,39	0,24
	Sim	10	4527,30	611,49		Sim	9	5339,67	594,85	
Ínfero-temporal	Não	60	3119,07	460,05	0,54	Não	58	2971,84	372,87	0,35
	Sim	9	3216,44	279,27		Sim	10	3089,10	284,78	
Istmo-cingular	Não	59	979,46	154,97	0,26	Não	56	930,09	164,66	0,15
	Sim	9	1047,44	234,25		Sim	8	1029,00	263,47	
Lateral-occipital	Não	50	4538,54	548,53	0,76	Não	54	4339,11	602,31	0,21
	Sim	8	4476,25	487,85		Sim	8	4624,13	490,17	
Lateral-orbitofrontal	Não	61	2477,72	276,39	0,09	Não	61	2469,00	286,19	0,06
	Sim	10	2638,50	284,73		Sim	10	2658,60	325,97	
Lingual	Não	51	2827,29	405,17	0,84	Não	44	2812,36	345,08	0,76
	Sim	7	2796,43	177,65		Sim	8	2854,25	403,23	
Médio orbitofrontal	Não	49	1758,37	248,71	0,19	Não	53	1716,23	209,36	0,40
	Sim	10	1871,20	223,94		Sim	9	1654,22	155,30	
Médio-temporal	Não	53	2884,30	404,80	0,46	Não	60	3089,40	394,54	0,12
	Sim	8	2995,38	303,05		Sim	8	3332,00	528,75	
Para-hipocampal	Não	57	660,89	99,70	0,18	Não	59	626,34	111,80	0,58
	Sim	10	708,00	117,20		Sim	10	647,20	100,10	
Para-central	Não	60	1262,73	169,41	0,36	Não	60	1446,60	213,98	0,88
	Sim	10	1209,40	165,24		Sim	10	1457,70	197,16	
Para-opercular	Não	58	1542,62	283,62	0,59	Não	59	1229,36	193,29	0,05
	Sim	9	1600,89	405,67		Sim	10	1385,00	382,56	
Para-orbital	Não	58	580,88	92,83	0,99	Não	61	743,39	107,42	0,94
	Sim	10	580,40	73,68		Sim	10	740,80	89,91	
Para-triangular	Não	58	1199,69	201,43	0,28	Não	59	1386,05	230,18	0,56
	Sim	10	1274,30	188,73		Sim	10	1339,80	219,57	
Pericalcarino	Não	50	1199,64	229,01	0,24	Não	45	1289,82	255,21	0,03
	Sim	6	1312,83	113,60		Sim	8	1511,50	223,89	
Pós-central	Não	57	3886,28	393,30	0,27	Não	56	3764,86	420,49	0,14
	Sim	9	4036,22	251,22		Sim	9	4019,56	720,23	
Posterior-cingular	Não	60	1116,72	191,36	0,96	Não	61	1115,30	178,67	0,30
	Sim	10	1113,90	120,33		Sim	10	1177,90	163,98	
Pré-central	Não	57	4556,53	530,02	0,63	Não	58	4552,10	559,16	0,67
	Sim	9	4463,78	556,73		Sim	9	4470,00	396,54	
Pré-cuneus	Não	61	3411,70	414,27	0,51	Não	57	3572,12	450,86	0,50
	Sim	9	3511,67	508,15		Sim	9	3686,89	611,45	
Rostral-anterior-cingular	Não	54	784,04	152,94	0,80	Não	53	648,75	122,63	0,63
	Sim	9	770,44	117,38		Sim	9	626,22	161,38	
Rostral-médio-frontal	Não	51	5313,80	668,87	0,81	Não	56	5384,00	836,31	0,77
	Sim	9	5370,44	547,85		Sim	10	5465,90	706,91	
Superior-frontal	Não	55	6694,82	786,25	0,86	Não	55	6506,38	843,74	0,43
	Sim	10	6743,30	912,20		Sim	10	6746,10	1003,45	
Superior-parietal	Não	52	4903,60	564,55	0,03	Não	54	4917,87	480,11	0,37
	Sim	9	5418,33	932,90		Sim	8	5096,88	793,38	
Superior-temporal	Não	49	3465,65	386,34	0,08	Não	46	3333,39	350,12	0,43
	Sim	9	3712,89	365,23		Sim	6	3456,83	402,42	
Supra-marginal	Não	54	3660,83	607,11	0,79	Não	51	3500,75	538,32	0,26
	Sim	9	3716,89	456,74		Sim	8	3738,50	620,74	
Polo frontal	Não	61	193,11	33,15	0,59	Não	61	257,97	62,26	0,39
	Sim	10	199,30	37,82		Sim	10	240,40	31,72	
Polo temporal	Não	61	453,46	56,10	0,71	Não	61	395,51	54,94	0,01
	Sim	10	461,10	83,16		Sim	10	451,90	70,31	
Transversal-temporal	Não	61	437,61	65,18	0,97	Não	61	335,41	59,85	0,46
	Sim	10	436,70	70,52		Sim	10	351,30	82,73	
Insula	Não	47	2076,34	267,04	0,46	Não	49	2135,84	303,03	0,89
	Sim	9	2147,89	228,84		Sim	5	2116,40	264,92	

Os valores de *p* derivaram do teste de T-student.

Tabela 12
Associação de área cortical cerebral (mm²) e presença de prejuízo cognitivo em 6 meses
pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014

Regiões de interesse	Hemisfério esquerdo					Hemisfério direito				
	PC	N	Média (mm ²)	Desvio padrão	p-valor	PC	N	Média (mm ²)	Desvio Padrão	p-valor
Cíngulo caudal anterior	Não	45,00	626,89	114,63	0,85	Não	46	731,65	166,20	0,58
	Sim	14,00	620,43	106,78		Sim	17	705,24	161,84	
Caudal médio-frontal	Não	49,00	2066,29	324,17	0,98	Não	49	1964,65	323,46	0,90
	Sim	16,00	2064,06	385,61		Sim	19	1976,74	450,03	
Cuneus	Não	34,00	1397,26	225,47	0,12	Não	38	1409,55	230,93	0,48
	Sim	11,00	1284,36	127,96		Sim	9	1349,44	209,38	
Entorhinal	Não	52,00	391,04	67,88	0,67	Não	51	339,45	72,56	0,54
	Sim	19,00	382,47	89,74		Sim	19	327,37	72,06	
Fusiforme	Não	51,00	3017,45	328,29	0,19	Não	50	2946,96	400,76	0,45
	Sim	13,00	2877,31	368,61		Sim	17	2863,53	367,53	
Ínfero-parietal	Não	48,00	4404,96	651,08	0,55	Não	47	5122,43	674,55	0,59
	Sim	15,00	4293,87	490,41		Sim	17	5020,00	645,36	
Ínfero-temporal	Não	50,00	3198,12	442,98	0,04	Não	49	3026,18	340,98	0,18
	Sim	19,00	2957,16	392,33		Sim	19	2893,42	404,83	
Istmo-cingular	Não	49,00	1009,49	163,07	0,10	Não	46	950,72	181,26	0,56
	Sim	19,00	934,21	168,98		Sim	18	921,33	180,86	
Lateral-occipital	Não	46,00	4631,61	528,08	0,00	Não	47	4457,28	529,04	0,06
	Sim	12,00	4140,25	380,11		Sim	15	4120,87	722,76	
Lateral-orbitofrontal	Não	52,00	2530,90	279,48	0,13	Não	52	2501,94	292,49	0,77
	Sim	19	2416,79	275,91		Sim	19	2478,63	317	
Lingual	Não	46	2848,78	399,51	0,33	Não	37	2836,22	372,449	0,58
	Sim	12	2726,92	313,33		Sim	15	2775,87	297,355	
Médio-orbitofrontal	Não	40	1773,38	213,72	0,85	Não	43	1724,26	172,386	0,32
	Sim	19	1786,16	311,16		Sim	19	1668,68	259,585	
Médio-temporal	Não	45	2942,67	380,52	0,15	Não	50	3146,22	441,941	0,35
	Sim	16	2775,69	412,26		Sim	18	3039,39	328,573	
Para-hipocampal	Não	51	668,94	98,14	0,89	Não	50	631,2	119,466	0,82
	Sim	16	664,69	120,38		Sim	19	624,53	81,275	
Para-central	Não	52	1261,62	131,34	0,59	Não	51	1462,73	191,333	0,35
	Sim	18	1236,33	251,47		Sim	19	1409,16	256,279	
Para-opercular	Não	51	1538,27	284,44	0,56	Não	50	1266,38	212,142	0,41
	Sim	16	1589,25	351,29		Sim	19	1213,84	283,637	
Para-orbital	Não	49	578,67	80,04	0,76	Não	52	736,71	92,172	0,40
	Sim	19	586,32	113,46		Sim	19	760,32	134,184	
Para-triangular	Não	49	1236,27	199,87	0,09	Não	50	1399,54	227,31	0,24
	Sim	19	1144,63	189,76		Sim	19	1326,21	226,004	
Pericalcarino	Não	44	1233,50	206,40	0,16	Não	38	1339,82	229,283	0,47
	Sim	12	1132,08	265,30		Sim	15	1281,4	334,728	
Pós-central	Não	49	3948,43	311,80	0,13	Não	47	3831,91	405,758	0,39
	Sim	17	3786,53	521,11		Sim	18	3717,11	624,614	
Posterior-cingular	Não	52	1123,19	171,88	0,60	Não	52	1145,58	170,619	0,09
	Sim	18	1096,44	213,45		Sim	19	1065,37	185,111	
Pré-central	Não	50	4594,62	498,49	0,17	Não	48	4589,56	497,92	0,24
	Sim	16	4385,31	609,43		Sim	19	4418,58	627,244	
Pré-cuneus	Não	52	3530,96	391,09	<0,001	Não	49	3673,22	435,427	0,01
	Sim	18	3117,17	371,89		Sim	17	3341,47	499,173	
Rostral-anterior-cingular	Não	45	801,24	142,93	0,10	Não	43	658,86	118,432	0,22
	Sim	18	734,22	152,40		Sim	19	615,21	145,313	
Rostral-médio-frontal	Não	45	5336,91	655,03	0,77	Não	47	5446,49	757,065	0,44
	Sim	15	5278,47	647,98		Sim	19	5272,53	950,085	
Superior-frontal	Não	48	6844,23	784,44	0,02	Não	46	6669,54	798,132	0,07
	Sim	17	6301,47	719,01		Sim	19	6237,53	966,545	
Superior-parietal	Não	46	5014,87	668,73	0,46	Não	45	5030,22	517,924	0,03
	Sim	15	4871,20	591,14		Sim	17	4704,71	483,211	
Superior-temporal	Não	41	3541,27	370,34	0,26	Não	35	3395,94	306,783	0,16
	Sim	17	3414,18	434,17		Sim	17	3248,18	429,902	
Supra-marginal	Não	50	3715,16	535,44	0,22	Não	42	3609,48	561,409	0,09
	Sim	13	3490,69	745,00		Sim	17	3344	487,485	
Polo frontal	Não	52	201,40	32,16	0,002	Não	52	254,1	57,227	0,74
	Sim	19	173,68	29,51		Sim	19	259,32	65,355	
Polo temporal	Não	52	458,29	61,13	0,39	Não	52	403,42	61,308	1,00
	Sim	19	444,26	56,90		Sim	19	403,53	58,324	
Transversal-temporal	Não	52	446,21	62,13	0,06	Não	52	344,71	62,637	0,12
	Sim	19	413,58	69,92		Sim	19	318,32	61,875	
Insula	Não	39	2101,31	244,58	0,56	Não	39	2139,08	290,055	0,84
	Sim	17	2056,94	300,14		Sim	15	2120,93	326,201	

Os valores de *p* derivaram do teste de T-student.

Tabela 13
Associação de área cortical cerebral (mm²) e presença de prejuízo cognitivo em 2 anos
pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014

Regiões de interesse	Hemisfério esquerdo					Hemisfério direito				
	PC	N	Média (mm ²)	Desvio padrão	p-valor	PC	N	Média (mm ²)	Desvio padrão	p-valor
Cíngulo caudal anterior	Não	38	636,37	120,69	0,31	Não	40	726,15	163,49	0,92
	Sim	21	605,43	93,53		Sim	23	721,70	168,97	
Caudal médio-frontal	Não	43	2068,30	321,88	0,93	Não	42	1937,64	310,63	0,38
	Sim	22	2060,73	373,03		Sim	26	2017,12	429,51	
Cuneus	Não	29	1390,00	213,17	0,39	Não	32	1411,31	242,72	0,56
	Sim	16	1332,81	206,75		Sim	15	1369,73	190,15	
Entorhinal	Não	45	392,84	68,62	0,54	Não	44	344,45	73,90	0,21
	Sim	26	381,65	82,88		Sim	26	322,15	68,03	
Fusiforme	Não	44	3019,82	344,86	0,28	Não	43	2945,47	384,77	0,59
	Sim	20	2921,15	322,38		Sim	24	2890,54	409,40	
Ínfero-parietal	Não	42	4428,07	658,42	0,37	Não	40	5129,50	667,94	0,60
	Sim	21	4279,38	517,10		Sim	24	5038,08	665,97	
Ínfero-temporal	Não	44	3249,34	444,40	0,003	Não	44	3040,57	353,95	0,11
	Sim	25	2924,84	354,42		Sim	24	2894,71	364,43	
Istmo-cingular	Não	42	1017,33	171,71	0,07	Não	40	960,50	183,58	0,31
	Sim	26	941,81	150,67		Sim	24	912,38	174,03	
Lateral-occipital	Não	41	4625,29	539,86	0,04	Não	42	4460,17	554,67	0,11
	Sim	17	4300,00	468,15		Sim	20	4198,90	646,30	
Lateral-orbitofrontal	Não	45	2534,33	297,28	0,18	Não	45	2514,62	305,56	0,48
	Sim	26	2441,58	245,35		Sim	26	2462,96	284,754	
Lingual	Não	39	2849,82	397,38	0,46	Não	31	2843,77	403,705	0,54
	Sim	19	2769,68	359,07		Sim	21	2781,95	258,209	
Médio-orbitofrontal	Não	35	1788,34	219,61	0,69	Não	37	1725,41	174,334	0,39
	Sim	24	1761,67	285,62		Sim	25	1680,32	239,555	
Médio-temporal	Não	40	2953,55	389,74	0,13	Não	43	3181,12	458,759	0,10
	Sim	21	2794,71	385,87		Sim	25	3009,28	306,223	
Para-hipocampal	Não	45	672,00	95,11	0,65	Não	44	633,84	123,903	0,66
	Sim	22	659,59	119,29		Sim	25	621,48	80,694	
Para-central	Não	45	1252,29	132,47	0,85	Não	44	1467,95	199,432	0,31
	Sim	25	1260,20	222,69		Sim	26	1414,73	227,667	
Para-opercular	Não	44	1532,30	286,95	0,50	Não	43	1261,19	217,841	0,67
	Sim	23	1585,17	326,50		Sim	26	1236,58	259,876	
Para-orbital	Não	42	582,86	84,92	0,81	Não	45	742,53	95,315	0,96
	Sim	26	577,50	98,78		Sim	26	743,88	120,89	
Para-triangular	Não	42	1238,50	207,38	0,15	Não	43	1395,3	228,193	0,46
	Sim	26	1165,69	182,46		Sim	26	1352,96	228,84	
Pericalcarino	Não	37	1230,22	209,26	0,39	Não	31	1337,29	245,924	0,65
	Sim	19	1175,84	246,03		Sim	22	1303,55	286,308	
Pós-central	Não	42	3943,14	310,71	0,31	Não	40	3846,65	422,101	0,32
	Sim	24	3843,00	476,89		Sim	25	3725,68	547,861	
Posterior-cingular	Não	45	1122,73	177,78	0,70	Não	45	1144,98	172,267	0,19
	Sim	25	1104,76	193,11		Sim	26	1088	182,399	
Pré-central	Não	43	4590,14	475,04	0,34	Não	41	4606,2	496,146	0,22
	Sim	23	4457,39	622,91		Sim	26	4438,38	594,567	
Pré-cuneus	Não	45	3539,04	400,81	0,002	Não	42	3683,71	452,734	0,03
	Sim	25	3218,48	393,76		Sim	24	3419,88	466,703	
Rostral-anterior-cingular	Não	39	807,18	148,44	0,09	Não	36	651,78	119,323	0,65
	Sim	24	741,33	139,81		Sim	26	636,77	140,365	
Rostral-médio-frontal	Não	38	5324,32	667,12	0,98	Não	40	5394,25	774,432	0,98
	Sim	22	5318,82	629,75		Sim	26	5399,73	886,152	
Superior-frontal	Não	42	6802,45	758,19	0,17	Não	40	6638,45	823,673	0,27
	Sim	23	6519,35	856,28		Sim	25	6390,96	926,229	
Superior-parietal	Não	40	5056,20	693,33	0,21	Não	38	5055,26	553,427	0,03
	Sim	21	4833,52	539,42		Sim	24	4760	428,917	
Superior-temporal	Não	37	3526,19	363,91	0,57	Não	32	3414,63	303,555	0,09
	Sim	21	3464,95	440,37		Sim	20	3240,45	408,91	
Supra-marginal	Não	43	3732,44	528,31	0,21	Não	35	3638,37	580,979	0,08
	Sim	20	3532,10	686,62		Sim	24	3379,29	472,994	
Polo frontal	Não	45	201,49	30,25	0,01	Não	45	251,24	57,071	0,43
	Sim	26	181,00	35,75		Sim	26	262,85	62,849	
Polo temporal	Não	45	459,71	63,01	0,34	Não	45	402,58	63,775	0,87
	Sim	26	445,58	54,25		Sim	26	404,96	54,358	
Transversal-temporal	Não	45	440,47	61,46	0,62	Não	45	339,87	60,921	0,70
	Sim	26	432,31	72,78		Sim	26	333,81	67,763	
Insula	Não	36	2104,39	254,05	0,53	Não	37	2140,46	296,671	0,82
	Sim	20	2058,05	276,37		Sim	17	2120,06	307,91	

Os valores de *p* derivaram do teste de T-student.

Tabela 14
Associação da espessura cortical cerebral (mm) e presença de depressão em 6 meses pós-AVC
entre os participantes do EMMA, 2011-2014

Regiões de interesse	Hemisfério esquerdo					Hemisfério direito				
	DPA	N	Média (mm)	Desvio padrão	p-valor	DPA	N	Média (mm)	Desvio padrão	p-valor
Cíngulo caudal anterior	Não	52	2,536	0,276	0,76	Não	55	2,397	0,262	0,14
	Sim	7	2,563	0,225		Sim	9	2,259	0,198	
Caudal médio-frontal	Não	55	2,147	0,126	0,80	Não	57	2,140	0,164	0,56
	Sim	10	2,121	0,126		Sim	10	2,106	0,177	
Cuneus	Não	39	1,649	0,118	0,91	Não	39	1,647	0,128	0,15
	Sim	6	1,713	0,095		Sim	7	1,725	0,152	
Entorhinal	Não	60	3,256	0,348	0,58	Não	60	3,489	0,390	0,77
	Sim	10	3,242	0,450		Sim	10	3,529	0,414	
Fusiforme	Não	55	2,522	0,145	0,55	Não	58	2,503	0,146	0,72
	Sim	9	2,511	0,139		Sim	8	2,483	0,144	
Ínfero-parietal	Não	53	2,105	0,140	0,57	Não	55	2,097	0,130	0,93
	Sim	9	2,113	0,089		Sim	9	2,092	0,134	
Ínfero-temporal	Não	60	2,540	0,158	0,88	Não	58	2,579	0,171	0,17
	Sim	9	2,530	0,111		Sim	10	2,498	0,164	
Istmo-cingular	Não	59	2,305	0,202	0,41	Não	55	2,151	0,184	0,35
	Sim	9	2,169	0,198		Sim	8	2,085	0,182	
Lateral-occipital	Não	50	1,857	0,128	0,76	Não	54	1,886	0,148	0,83
	Sim	7	1,858	0,091		Sim	7	1,873	0,066	
Lateral-orbitofrontal	Não	61	2,442	0,169	0,07	Não	61	2,375	0,170	0,18
	Sim	10	2,322	0,192		Sim	10	2,298	0,157	
Lingual	Não	50	1,822	0,117	0,71	Não	44	1,838	0,119	0,20
	Sim	7	1,861	0,103		Sim	8	1,897	0,095	
Médio-orbitofrontal	Não	48	2,202	0,170	0,25	Não	53	2,281	0,150	0,11
	Sim	10	2,192	0,153		Sim	9	2,193	0,158	
Médio-temporal	Não	53	2,557	0,165	0,76	Não	60	2,621	0,148	0,97
	Sim	8	2,527	0,169		Sim	8	2,619	0,183	
Para-hipocampal	Não	57	2,682	0,330	0,33	Não	59	2,661	0,308	0,33
	Sim	10	2,598	0,386		Sim	10	2,558	0,317	
Para-central	Não	60	2,121	0,158	0,66	Não	60	2,097	0,193	0,82
	Sim	10	2,164	0,222		Sim	10	2,113	0,252	
Para-opercular	Não	58	2,230	0,163	0,71	Não	59	2,235	0,173	0,96
	Sim	9	2,206	0,157		Sim	10	2,238	0,185	
Para-orbital	Não	58	2,428	0,229	0,54	Não	61	2,311	0,237	0,84
	Sim	10	2,438	0,285		Sim	10	2,328	0,241	
Para-triangular	Não	58	2,145	0,172	0,36	Não	59	2,088	0,181	0,99
	Sim	10	2,107	0,159		Sim	10	2,087	0,106	
Pericalcarino	Não	50	1,447	0,116	0,66	Não	45	1,476	0,124	0,82
	Sim	6	1,432	0,076		Sim	8	1,486	0,124	
Pós-central	Não	57	1,747	0,123	0,45	Não	56	1,747	0,134	0,81
	Sim	9	1,751	0,115		Sim	9	1,736	0,124	
Posterior-cingular	Não	60	2,340	0,153	0,51	Não	61	2,225	0,188	0,38
	Sim	10	2,242	0,178		Sim	10	2,169	0,165	
Pré-central	Não	57	2,215	0,138	0,90	Não	57	2,179	0,169	0,50
	Sim	9	2,195	0,174		Sim	9	2,222	0,218	
Pré-cuneus	Não	61	2,111	0,164	0,80	Não	57	2,067	0,147	0,65
	Sim	9	2,109	0,158		Sim	9	2,091	0,184	
Rostral-anterior-cingular	Não	54	2,715	0,225	0,61	Não	52	2,736	0,257	0,23
	Sim	9	2,618	0,177		Sim	9	2,631	0,094	
Rostral-médio-frontal	Não	51	1,996	0,125	0,96	Não	56	1,998	0,129	0,89
	Sim	9	1,970	0,106		Sim	10	1,992	0,137	
Superior-frontal	Não	54	2,346	0,133	0,92	Não	55	2,334	0,145	0,28
	Sim	10	2,307	0,193		Sim	10	2,277	0,191	
Superior-parietal	Não	52	1,855	0,146	0,05	Não	53	1,829	0,130	0,65
	Sim	9	1,893	0,194		Sim	8	1,852	0,171	
Superior-temporal	Não	49	2,435	0,201	0,21	Não	46	2,519	0,163	0,30
	Sim	8	2,401	0,161		Sim	6	2,447	0,138	
Supra-marginal	Não	54	2,144	0,150	0,47	Não	51	2,163	0,143	0,58
	Sim	8	2,126	0,143		Sim	8	2,133	0,119	
Polo frontal	Não	61	2,379	0,298	0,55	Não	61	2,371	0,259	0,28
	Sim	10	2,373	0,220		Sim	10	2,270	0,335	
Polo temporal	Não	61	3,459	0,352	0,69	Não	61	3,558	0,328	0,13
	Sim	10	3,380	0,476		Sim	10	3,372	0,521	
Transversal-temporal	Não	61	2,016	0,241	0,87	Não	61	2,050	0,253	0,52
	Sim	10	2,038	0,236		Sim	10	2,107	0,250	
Insula	Não	47	2,773	0,180	0,53	Não	49	2,711	0,198	0,15
	Sim	9	2,682	0,102		Sim	5	2,845	0,175	

Os valores de *p* derivaram do teste de T-student.

Tabela 15
Associação da espessura cortical cerebral (mm) e presença de depressão em 2 anos pós-AVC
entre os participantes do EMMA, 2011-2014

Regiões de interesse	Hemisfério esquerdo					Hemisfério direito				
	DPA	N	Média (mm)	Desvio padrão	p-valor	DPA	N	Média (mm)	Desvio padrão	p-valor
Cíngulo caudal anterior	Não	50	2,546	0,273	0,66	Não	53	2,393	0,265	0,28
	Sim	9	2,502	0,262		Sim	11	2,300	0,206	
Caudal médio-frontal	Não	53	2,144	0,127	0,92	Não	55	2,131	0,154	0,67
	Sim	12	2,140	0,126		Sim	12	2,153	0,213	
Cuneus	Não	37	1,648	0,121	0,25	Não	38	1,648	0,129	0,26
	Sim	8	1,701	0,085		Sim	8	1,707	0,149	
Entorhinal	Não	58	3,263	0,352	0,66	Não	58	3,470	0,376	0,24
	Sim	12	3,212	0,418		Sim	12	3,616	0,454	
Fusiforme	Não	54	2,521	0,146	0,91	Não	56	2,499	0,147	0,85
	Sim	10	2,515	0,131		Sim	10	2,509	0,140	
Ínfero-parietal	Não	52	2,103	0,141	0,68	Não	53	2,093	0,130	0,66
	Sim	10	2,122	0,088		Sim	11	2,112	0,128	
Ínfero-temporal	Não	58	2,538	0,156	0,92	Não	56	2,574	0,169	0,51
	Sim	11	2,543	0,137		Sim	12	2,537	0,187	
Istmo-cingular	Não	57	2,309	0,204	0,04	Não	53	2,152	0,186	0,39
	Sim	11	2,172	0,177		Sim	10	2,097	0,172	
Lateral-occipital	Não	50	1,857	0,128	1,00	Não	52	1,883	0,150	0,88
	Sim	7	1,858	0,091		Sim	9	1,891	0,070	
Lateral-orbitofrontal	Não	59	2,440	0,171	0,11	Não	59	2,369	0,169	0,58
	Sim	12	2,352	0,187		Sim	12	2,339	0,174	
Lingual	Não	49	1,820	0,117	0,27	Não	42	1,833	0,119	0,08
	Sim	8	1,868	0,097		Sim	10	1,905	0,089	
Médio orbitofrontal	Não	46	2,195	0,169	0,63	Não	51	2,275	0,148	0,45
	Sim	12	2,221	0,156		Sim	11	2,236	0,180	
Médio-temporal	Não	52	2,553	0,163	0,94	Não	58	2,612	0,143	0,30
	Sim	9	2,557	0,182		Sim	10	2,666	0,195	
Para-hipocampal	Não	56	2,682	0,333	0,50	Não	57	2,655	0,311	0,61
	Sim	11	2,607	0,368		Sim	12	2,604	0,309	
Para-central	Não	58	2,114	0,155	0,15	Não	58	2,089	0,190	0,34
	Sim	12	2,190	0,214		Sim	12	2,149	0,245	
Para-opercular	Não	56	2,229	0,165	0,76	Não	57	2,227	0,169	0,38
	Sim	11	2,213	0,147		Sim	12	2,275	0,196	
Para-orbital	Não	56	2,425	0,232	0,75	Não	59	2,301	0,233	0,32
	Sim	12	2,450	0,263		Sim	12	2,376	0,250	
Para-triangular	Não	56	2,138	0,171	0,88	Não	57	2,078	0,176	0,30
	Sim	12	2,146	0,171		Sim	12	2,135	0,148	
Pericalcarino	Não	48	1,446	0,119	0,86	Não	44	1,478	0,124	0,91
	Sim	8	1,439	0,067		Sim	9	1,473	0,123	
Pós-central	Não	55	1,744	0,124	0,58	Não	54	1,743	0,135	0,74
	Sim	11	1,766	0,108		Sim	11	1,758	0,122	
Posterior-cingular	Não	58	2,339	0,155	0,13	Não	59	2,225	0,190	0,46
	Sim	12	2,263	0,169		Sim	12	2,182	0,156	
Pré-central	Não	55	2,208	0,134	0,64	Não	55	2,173	0,169	0,21
	Sim	11	2,230	0,183		Sim	11	2,246	0,204	
Pré-cuneus	Não	59	2,109	0,166	0,81	Não	55	2,063	0,148	0,40
	Sim	11	2,122	0,147		Sim	11	2,105	0,168	
Rostral-anterior-cingular	Não	52	2,712	0,229	0,39	Não	50	2,739	0,260	0,21
	Sim	11	2,649	0,174		Sim	11	2,637	0,110	
Rostral-médio-frontal	Não	49	1,992	0,126	0,97	Não	54	1,994	0,128	0,66
	Sim	11	1,993	0,110		Sim	12	2,012	0,137	
Superior-frontal	Não	52	2,341	0,133	0,85	Não	53	2,330	0,146	0,65
	Sim	12	2,332	0,185		Sim	12	2,307	0,187	
Superior-parietal	Não	51	1,854	0,147	0,43	Não	51	1,826	0,131	0,46
	Sim	10	1,897	0,183		Sim	10	1,861	0,153	
Superior-temporal	Não	47	2,435	0,205	0,69	Não	44	2,509	0,158	0,84
	Sim	10	2,408	0,145		Sim	8	2,522	0,184	
Supra-marginal	Não	52	2,136	0,147	0,51	Não	49	2,150	0,129	0,30
	Sim	10	2,171	0,159		Sim	10	2,200	0,182	
Polo frontal	Não	59	2,363	0,285	0,32	Não	59	2,362	0,260	0,70
	Sim	12	2,454	0,299		Sim	12	2,328	0,332	
Polo temporal	Não	59	3,464	0,353	0,40	Não	59	3,561	0,326	0,14
	Sim	12	3,365	0,446		Sim	12	3,389	0,497	
Transversal-temporal	Não	59	2,018	0,244	0,97	Não	59	2,048	0,257	0,43
	Sim	12	2,022	0,219		Sim	12	2,110	0,226	
Insula	Não	46	2,769	0,180	0,34	Não	48	2,707	0,198	0,09
	Sim	10	2,710	0,131		Sim	6	2,853	0,157	

Os valores de *p* derivaram do teste de T-student.

Tabela 16
Associação da espessura cortical cerebral (mm) e presença de prejuízo cognitivo em 6 meses
pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014

Regiões de interesse	Hemisfério esquerdo					Hemisfério direito				
	PC	N	Média (mm)	Desvio padrão	p-valor	PC	N	Média (mm)	Desvio padrão	p-valor
Cíngulo caudal anterior	Não	45	2,504	0,248	0,07	Não	47	2,333	0,244	0,02
	Sim	14	2,652	0,312		Sim	17	2,501	0,258	
Caudal médio-frontal	Não	49	2,151	0,134	0,42	Não	48	2,124	0,160	0,39
	Sim	16	2,121	0,096		Sim	19	2,162	0,178	
Cuneus	Não	34	1,669	0,116	0,25	Não	37	1,662	0,134	0,76
	Sim	11	1,622	0,114		Sim	9	1,646	0,138	
Entorhinal	Não	51	3,253	0,340	0,97	Não	51	3,486	0,411	0,76
	Sim	19	3,257	0,422		Sim	19	3,519	0,341	
Fusiforme	Não	51	2,522	0,145	0,81	Não	50	2,502	0,145	0,91
	Sim	13	2,511	0,143		Sim	16	2,497	0,150	
Ínfero-parietal	Não	47	2,102	0,145	0,71	Não	47	2,092	0,125	0,69
	Sim	15	2,117	0,091		Sim	17	2,107	0,142	
Ínfero-temporal	Não	50	2,558	0,160	0,09	Não	49	2,567	0,181	0,99
	Sim	19	2,489	0,120		Sim	19	2,568	0,147	
Istmo-cingular	Não	49	2,289	0,181	0,93	Não	45	2,156	0,181	0,36
	Sim	19	2,283	0,265		Sim	18	2,109	0,192	
Lateral-occipital	Não	46	1,869	0,128	0,14	Não	47	1,889	0,138	0,67
	Sim	11	1,807	0,092		Sim	14	1,870	0,153	
Lateral-orbitofrontal	Não	52	2,424	0,190	0,97	Não	52	2,362	0,180	0,87
	Sim	19	2,426	0,135		Sim	19	2,370	0,137	
Lingual	Não	45	1,841	0,121	0,07	Não	37	1,850	0,122	0,76
	Sim	12	1,773	0,072		Sim	15	1,839	0,108	
Médio orbitofrontal	Não	39	2,185	0,150	0,32	Não	43	2,260	0,164	0,54
	Sim	19	2,232	0,195		Sim	19	2,286	0,127	
Médio-temporal	Não	45	2,543	0,173	0,43	Não	50	2,607	0,158	0,23
	Sim	16	2,582	0,138		Sim	18	2,657	0,126	
Para-hipocampal	Não	51	2,710	0,330	0,08	Não	50	2,685	0,322	0,09
	Sim	16	2,541	0,337		Sim	19	2,542	0,248	
Para-central	Não	52	2,119	0,166	0,51	Não	51	2,084	0,208	0,32
	Sim	18	2,150	0,173		Sim	19	2,139	0,176	
Para-opercular	Não	51	2,224	0,166	0,78	Não	50	2,223	0,189	0,36
	Sim	16	2,237	0,150		Sim	19	2,267	0,120	
Para-orbital	Não	49	2,415	0,246	0,42	Não	52	2,311	0,255	0,87
	Sim	19	2,467	0,208		Sim	19	2,321	0,179	
Para-triangular	Não	49	2,133	0,182	0,64	Não	50	2,069	0,179	0,14
	Sim	19	2,155	0,137		Sim	19	2,137	0,141	
Pericalcarino	Não	44	1,436	0,095	0,24	Não	38	1,464	0,116	0,19
	Sim	12	1,479	0,161		Sim	15	1,512	0,136	
Pós-central	Não	49	1,750	0,111	0,78	Não	47	1,734	0,111	0,25
	Sim	17	1,740	0,148		Sim	18	1,776	0,176	
Posterior-cingular	Não	52	2,336	0,158	0,36	Não	52	2,210	0,179	0,59
	Sim	18	2,296	0,161		Sim	19	2,237	0,203	
Pré-central	Não	50	2,204	0,147	0,44	Não	47	2,166	0,182	0,16
	Sim	16	2,236	0,126		Sim	19	2,233	0,154	
Pré-cuneus	Não	52	2,122	0,159	0,34	Não	49	2,070	0,153	0,96
	Sim	18	2,079	0,170		Sim	17	2,072	0,148	
Rostral-anterior-cingular	Não	45	2,691	0,218	0,59	Não	42	2,704	0,240	0,43
	Sim	18	2,725	0,230		Sim	19	2,757	0,251	
Rostral-médio-frontal	Não	45	1,987	0,127	0,61	Não	47	1,991	0,142	0,54
	Sim	15	2,006	0,110		Sim	19	2,012	0,092	
Superior-frontal	Não	47	2,327	0,153	0,24	Não	46	2,306	0,163	0,10
	Sim	17	2,375	0,105		Sim	19	2,374	0,115	
Superior-parietal	Não	46	1,866	0,165	0,64	Não	45	1,832	0,146	0,98
	Sim	15	1,845	0,110		Sim	16	1,831	0,099	
Superior-temporal	Não	40	2,434	0,212	0,82	Não	35	2,511	0,176	1,00
	Sim	17	2,421	0,155		Sim	17	2,511	0,129	
Supra-marginal	Não	49	2,147	0,148	0,61	Não	42	2,148	0,138	0,37
	Sim	13	2,123	0,151		Sim	17	2,185	0,144	
Polo frontal	Não	52	2,347	0,295	0,13	Não	52	2,328	0,268	0,15
	Sim	19	2,465	0,252		Sim	19	2,433	0,272	
Polo temporal	Não	52	3,440	0,378	0,78	Não	52	3,527	0,376	0,85
	Sim	19	3,468	0,352		Sim	19	3,545	0,331	
Transversal-temporal	Não	52	2,053	0,241	0,04	Não	52	2,077	0,273	0,30
	Sim	19	1,925	0,209		Sim	19	2,006	0,177	
Insula	Não	39	2,749	0,191	0,55	Não	39	2,733	0,215	0,55
	Sim	17	2,780	0,121		Sim	15	2,696	0,151	

Os valores de *p* derivaram do teste de T-student.

Tabela 17
Associação da espessura cortical cerebral (mm) e presença de prejuízo cognitivo em 2 anos
pós-AVC entre os participantes do EMMA, 2011-2014

Regiões de interesse	Hemisfério esquerdo					Hemisfério direito				
	PC	N	Média (mm)	Desvio padrão	p-valor	PC	N	Média (mm)	Desvio padrão	p-valor
Cíngulo caudal anterior	Não	45	2,165	0,206	0,48	Não	40	2,352	0,256	0,31
	Sim	26	2,179	0,156		Sim	24	2,419	0,258	
Caudal médio-frontal	Não	38	2,521	0,241	0,93	Não	41	2,119	0,150	0,33
	Sim	21	2,573	0,318		Sim	26	2,159	0,186	
Cuneus	Não	43	2,144	0,136	0,09	Não	31	1,667	0,135	0,56
	Sim	22	2,142	0,105		Sim	15	1,642	0,132	
Entorhinal	Não	29	1,679	0,122	0,72	Não	44	3,463	0,410	0,38
	Sim	16	1,618	0,095		Sim	26	3,549	0,358	
Fusiforme	Não	44	3,266	0,348	0,78	Não	43	2,496	0,150	0,75
	Sim	26	3,234	0,388		Sim	23	2,509	0,138	
Infero-parietal	Não	44	2,524	0,152	0,39	Não	40	2,084	0,127	0,33
	Sim	20	2,513	0,126		Sim	24	2,117	0,133	
Infero-temporal	Não	41	2,095	0,148	0,80	Não	44	2,562	0,178	0,72
	Sim	21	2,127	0,098		Sim	24	2,577	0,162	
Istmo-cingular	Não	44	2,542	0,152	0,70	Não	39	2,163	0,186	0,28
	Sim	25	2,533	0,155		Sim	24	2,111	0,180	
Lateral-occipital	Não	42	2,295	0,174	0,27	Não	42	1,881	0,135	0,80
	Sim	26	2,275	0,252		Sim	19	1,891	0,156	
Lateral-orbito-frontal	Não	41	1,869	0,131	0,62	Não	45	2,368	0,181	0,80
	Sim	16	1,828	0,102		Sim	26	2,357	0,149	
Lingual	Não	45	2,433	0,197	0,14	Não	31	1,841	0,123	0,63
	Sim	26	2,411	0,134		Sim	21	1,857	0,109	
Médio orbitofrontal	Não	38	1,842	0,129	0,45	Não	37	2,260	0,168	0,61
	Sim	19	1,795	0,073		Sim	25	2,280	0,131	
Médio-temporal	Não	34	2,186	0,157	0,15	Não	43	2,600	0,161	0,14
	Sim	24	2,220	0,178		Sim	25	2,656	0,126	
Para-hipocampal	Não	40	2,531	0,171	0,08	Não	44	2,683	0,336	0,19
	Sim	21	2,596	0,144		Sim	25	2,581	0,248	
Para-central	Não	45	2,721	0,315	0,41	Não	44	2,077	0,216	0,24
	Sim	22	2,565	0,363		Sim	26	2,136	0,167	
Para-opercular	Não	45	2,115	0,165	0,88	Não	43	2,223	0,189	0,46
	Sim	25	2,149	0,173		Sim	26	2,255	0,144	
Para-orbital	Não	44	2,229	0,164	0,64	Não	45	2,321	0,258	0,73
	Sim	23	2,223	0,159		Sim	26	2,301	0,195	
Para-triangular	Não	42	2,440	0,247	0,56	Não	43	2,072	0,187	0,32
	Sim	26	2,413	0,219		Sim	26	2,115	0,140	
Pericalcarino	Não	42	2,130	0,191	0,71	Não	31	1,456	0,088	0,14
	Sim	26	2,155	0,131		Sim	22	1,507	0,157	
Pós-central	Não	37	1,441	0,100	0,86	Não	40	1,730	0,114	0,24
	Sim	19	1,453	0,136		Sim	25	1,770	0,155	
Posterior-cingular	Não	42	1,745	0,114	0,90	Não	45	2,207	0,190	0,52
	Sim	24	1,751	0,134		Sim	26	2,236	0,177	
Pré-central	Não	45	2,324	0,161	0,36	Não	40	2,157	0,194	0,10
	Sim	25	2,329	0,157		Sim	26	2,229	0,134	
Pré-cuneus	Não	43	2,200	0,154	0,53	Não	42	2,063	0,155	0,61
	Sim	23	2,234	0,117		Sim	24	2,083	0,145	
Rostral-anterior-cingular	Não	45	2,120	0,161	0,94	Não	36	2,712	0,252	0,75
	Sim	25	2,094	0,166		Sim	25	2,733	0,232	
Rostral-médio-frontal	Não	39	2,699	0,229	0,89	Não	41	1,999	0,143	0,88
	Sim	24	2,704	0,211		Sim	25	1,994	0,105	
Superior-frontal	Não	38	1,994	0,132	0,59	Não	40	2,309	0,169	0,28
	Sim	22	1,989	0,105		Sim	25	2,352	0,121	
Superior-parietal	Não	41	2,332	0,152	0,93	Não	38	1,828	0,148	0,74
	Sim	23	2,353	0,127		Sim	23	1,839	0,111	
Superior-temporal	Não	40	1,862	0,169	0,86	Não	32	2,504	0,180	0,72
	Sim	21	1,859	0,121		Sim	20	2,521	0,127	
Supra-marginal	Não	36	2,427	0,222	0,75	Não	35	2,144	0,141	0,32
	Sim	21	2,436	0,143		Sim	24	2,181	0,137	
Polo frontal	Não	42	2,138	0,154	0,25	Não	45	2,338	0,269	0,45
	Sim	20	2,151	0,137		Sim	26	2,389	0,275	
Polo temporal	Não	45	2,348	0,313	0,83	Não	45	3,513	0,396	0,57
	Sim	26	2,430	0,232		Sim	26	3,564	0,299	
Transversal-temporal	Não	45	3,455	0,397	0,05	Não	45	2,085	0,281	0,24
	Sim	26	3,435	0,322		Sim	26	2,012	0,185	
Insula	Não	45	2,060	0,252	0,31	Não	37	2,735	0,221	0,52
	Sim	26	1,947	0,199		Sim	17	2,697	0,141	

Os valores de *p* derivaram do teste de T-student.

7. DISCUSSÃO

Do nosso melhor conhecimento, esta é a primeira vez que uma coorte de acidente vascular cerebral (AVC) foi realizada em um país em desenvolvimento para relatar a relação de longo prazo entre depressão pós-AVC (DPA), prejuízo cognitivo pós-AVC (PC), estruturas cerebrais e biomarcadores. Nesta subamostra de participantes do EMMA, o comprometimento cognitivo foi a condição mais comum enfrentada pelos sobreviventes de AVC na fase subaguda e crônica. No geral, ao longo do seguimento de 2 anos deste subestudo, a proporção de PC e DPA foi de 2:1 casos. De fato, a presença de PC em 1-3 meses pós-evento agudo foi associada à baixa escolaridade (0-7 anos de educação formal), sexo feminino e faixa etária entre 55 a 74 anos. Em relação às alterações anatômicas cerebrais, a associação entre AVC à esquerda e PC foi consistentemente confirmada em até 2 anos de seguimento. Embora tenham sido observadas diferenças nos níveis de serotonina na DPA e IL-6 entre aqueles que têm pelo menos uma condição neuropsiquiátrica (DPA e/ou PC), o nível desses biomarcadores estava dentro da faixa normal.

7.1 DEPRESSÃO E PREJUÍZO COGNITIVO PÓS-AVC

Neste estudo de coorte, foi detectado 13,6% de depressão (“primeiro” e “recorrente”) após o AVC, subindo para 15% aos 6 meses de seguimento e 19% em até 2 anos. Essa frequência de DPA confirmou as taxas anteriores relatadas na população geral, incluindo dados nacionais (Stopa et al., 2015). Embora a taxa de DPA encontrada foi relativamente mais baixa comparada à taxa de PC, um terço dos pacientes com DPA apresentou pensamentos suicidas durante a avaliação inicial pela SCID-I. A saber, o comprometimento cognitivo, que foi detectado em quase 30% de nossa amostra pós-AVC, tem sido relatado em estudos prévios como um fator de risco para ideação suicida (Pompili et al., 2012; 2015).

Estudos observacionais prévios relataram diversas taxas de sintomas depressivos após o AVC, com base em diferentes populações, tempo de avaliação pós-AVC e instrumentos diagnósticos (Douven et al., 2017; De Mello et al., 2016; Mitchell et al., 2017; Terroni et al., 2011). Particularmente, uma recente meta-análise (Mitchell et al., 2017) descreveu

uma prevalência global de depressão pós-AVC (depressão maior) de 17,7% em um total de 15.573 indivíduos após o tempo médio de 6,9 meses pós-AVC. Semelhante aos nossos achados, uma coorte brasileira de 68 pacientes com AVC isquêmico (Terroni et al., 2011) relatou 13,3% de depressão maior com base na SCID-I aos 3 meses após o evento agudo. Estudos de seguimento mais longos observaram taxas mais altas de DPA (Douven et al., 2017; Kauhanen et al. 1999; de Mello et al., 2016), como por exemplo, a frequência de 16% de sintomas sugestivos de depressão maior pós-AVC em 1 ano descrita na coorte de Kauhanen et al. (1999). Na recente revisão sistemática de Douven et al. (2017), que incluiu 107 estudos observacionais, foi relatada uma prevalência de 30,4% no primeiro ano pós-AVC para a presença de sintomas depressivos (depressão menor) sem considerar de fato o diagnóstico de depressão (Douven et al., 2017). Na mesma direção, análise prévia do estudo EMMA relatou quadro sugestivo de depressão maior de acordo com o PHQ-9 de 25% durante o primeiro ano pós-evento agudo (de Mello et al., 2016). Possíveis explicações para esse excesso cumulativo de DPA em longo prazo podem ser a não melhora ou a piora da funcionalidade e a persistência do quadro depressivo.

Em relação ao prejuízo cognitivo, uma prevalência combinada de 17% (intervalo de confiança de 95% [IC] 7-26%) de PC após ataque isquêmico transitório (AIT) foi relatada em uma meta-análise de 4.109 pacientes avaliados pelo MEEM (Moran et al., 2014). Três estudos prospectivos baseados em hospitais relataram diversas taxas de comprometimento cognitivo após a fase subaguda do AVC (Narasimhalu et al., 2011; Mellon et al., 2015; Srikanth et al., 2004). No estudo realizado em Cingapura, a demência pós-AVC foi investigada 3 meses após o evento agudo por uma bateria de testes neuropsicológicos em 419 pacientes com AIT ou AVCi não-incapacitante. Foi observado 10% de demência após um primeiro AVC e 30% de demência entre aqueles com AVC recorrente (Narasimhalu et al., 2011). Em uma coorte irlandesa multicêntrica de 256 sobreviventes de AVC, quase 60% de prejuízo cognitivo avaliado pelo MoCA foi relatado aos 6 meses após o AVC isquêmico (Mellon et al., 2015). Em uma coorte de 198 pacientes não-afásicos (99 primeiro AVC e 99 controles), foi relatado, 1 ano após o evento agudo, um PC leve a moderado pelo MEEM em 37,5% dos pacientes com AVC e 17,6% dos controles (risco relativo [RR] = 2,1, IC 95%: 1,2-3,4, p = 0,003) (Srikanth et al., 2004).

Nossos achados em relação a PC foram baseados em uma avaliação usando um corte conservador de ≤ 14 para TICS-M (Baccaro et al., 2015). Portanto, as diferenças metodológicas podem explicar as taxas divergentes observadas entre os diversos estudos.

A coexistência de DPA e PC ao longo do tempo decorrido após o AVC e os instrumentos aplicados para avaliar ambas as condições variou amplamente (Kauhanen et al., 1999; Robinson et al., 1984; Parikh et al., 1987). Foi observado no presente estudo menos de 4% de comorbidade de DPA e PC dentro de 1-3 meses após o AVC. Estudos de coorte similares, como o de Kauhanen et al. (1999), realizados em 106 pacientes com AVCi (primeiro evento) avaliados em 3 e 12 meses, a DPA, de acordo com a DSM-III-R (menor e maior), foi associada às piores pontuações de cognição avaliada pelo MEEM e por outros testes neuropsicológicos. Além disso, na coorte de Robinson et al. (1984), que avaliou 103 participantes com AVC isquêmico e hemorrágico (75% primeiro evento), a correlação entre comprometimento cognitivo e gravidade da depressão diminuiu ao longo do tempo até 3 meses após o AVC, aumentando, porém, significativamente entre 3 e 6 meses. Após 1 e 2 anos de acompanhamento, as associações entre AVC e prejuízo na função cognitiva não permaneceram mais significativas (Parikh et al., 1987). Diferentemente, os escores de comprometimento cognitivo foram piores no período subagudo em nosso estudo, enquanto os sintomas de depressão foram leves a moderados e sem associação com os escores de cognição.

Fatores demográficos podem também interferir no desenvolvimento de depressão ou prejuízo cognitivo após um AVC. Em nosso estudo, a probabilidade de desenvolver pelo menos uma das condições neuropsiquiátricas foi associada à baixa escolaridade, sexo feminino e idade entre 55-74 anos. Quando as condições neuropsicológicas foram avaliadas separadamente, apenas o PC foi associado a essas características demográficas. Diferentemente de nossos achados, a meta-análise de Shi et al. (2017) relatou outros fatores relacionados à ocorrência de DPA, como doença mental prévia, idade menor que 70 anos, neuroticismo, gravidade do AVC e nível de incapacidade funcional. Semelhante aos nossos dados, Mellon et al. (2015) também relatou associações positivas entre prejuízo cognitivo, sexo feminino e doença cerebrovascular prévia.

Em nosso estudo, o AVC prévio não foi associado à DPA nem ao PC. No entanto, a presença de ambas as condições em 1-3 meses após o AVC foi associada a uma pior funcionalidade em 180 dias.

7.2 BIOMARCADORES, DEPRESSÃO E PREJUÍZO COGNITIVO PÓS-AVC

A DPA pode derivar de disfunções neurobiológicas ocorridas após a lesão cerebral, como o dano dos gânglios frontais e basais do tronco cerebral. Essas alterações são refletidas no neurotransmissor monoaminérgico e nos sistemas neuroinflamatórios (Villa et al., 2018). Dentro desse processo de alterações neurológicas, os níveis de serotonina e BDNF reduzidos estão classicamente associados ao aparecimento de estados depressivos (Karege et al., 2002). No entanto, os achados para esta relação podem ser bastante variáveis na depressão pós-AVC. A maioria dos estudos que investigam a relação entre serotonina e DPA foi realizada em amostras pequenas e selecionadas, com níveis de serotonina medidos na fase aguda ou subaguda do AVC. (Gao et al., 2008; Ormstad et al., 2012). No estudo EMMA, níveis mais altos de serotonina estavam mais associados a pacientes com DPA do que com pacientes sem DPA, porém dentro da faixa de normalidade. Considerando achados controversos em todos os estudos, é possível que o mecanismo subjacente da DPA não incorpore a fisiopatologia clássica da depressão com níveis de serotonina de baixos em indivíduos não acometidos por AVC.

Da mesma forma, enquanto a maioria das investigações em AVC agudo e subagudo descreveu uma associação de baixo nível de BDNF e DPA (Jie et al., 2014; Li et al., 2014; Yang et al., 2011), alguns autores não revelaram tal associação (Jimenez et al., 2009).

Assim como a serotonina e o BDNF, a DPA pode revelar alterações de outros marcadores inflamatórios. Níveis elevados de citocinas inflamatórias, como as interleucinas causadas por dano neurológico na depressão, têm sido postulados no processo etiopatogênico da DPA. No entanto, os dados existentes foram baseados em pequenas amostras com metodologia diversa quanto ao tempo de dosagem dos biomarcadores. Investigações prévias sobre IL-6 e DPA relataram resultados conflitantes em relação aos níveis de IL-6 mensurados em diferentes momentos pós-AVC. Assim como em nossos achados, a maioria dos estudos relatou associações nulas (Bensimon et al., 2014; Jimenez et al., 2009; Ormstad et al., 2012; Yang et al., 2010) e poucos estudos relataram associações positivas (Su et al., 2012; Spalletta et al., 2013). A relação descrita entre DPA e IL-18 foi ainda mais controversa dentre os estudos pré-existent, sendo apresentadas associações positivas (Bensimon et al., 2014; Yang et al., 2011), inversa (Bossú et al., 2009) e mesmo nula (Ormstad et al., 2012).

Assim como a DPA, marcadores inflamatórios também já foram relatados como preditores para o desenvolvimento de PC em estudos prévios (Rothenburg et al., 2010; Schram et al., 2007). Particularmente, altas concentrações de IL-6 detectadas em indivíduos com AVC em resposta a danos cerebrais podem estar associadas ao declínio cognitivo devido à perda neuronal (Schram et al., 2007; Rothenburg et al., 2010).

De forma geral, a falta de significância entre biomarcadores, DPA e PC no estudo EMMA pode ser atribuída aos níveis mais baixos de marcadores como serotonina e IL-6 (dentro da faixa normal). Ainda, estudos prévios coletaram biomarcadores, principalmente na fase aguda do AVC (Jie et al., 2014; Li et al., 2014; Rothenburg et al., 2010; Schram et al., 2007; Spalletta et al., 2013; Su et al., 2012; Yang et al., 2011) enquanto no estudo EMMA, biomarcadores foram coletados durante a fase subaguda do AVC. De qualquer forma, a relação entre biomarcadores e DPA se estabelece sob evidências não consistentes (Pedroso et al., 2017) e, em relação ao PC, a literatura também não define bases sólidas.

7.3 LOCALIZAÇÃO DO AVC, DEPRESSÃO E PREJUÍZO COGNITIVO PÓS-AVC

No estudo EMMA, a ocorrência de AVC à esquerda foi associada a uma maior frequência de PC (71,4%), mas não de DPA. Dados prévios na literatura dão maior enfoque para a relação entre DPA e imagem cerebral sugerindo principalmente associações positivas entre DPA (menor ou maior) e lesão à esquerda devido ao AVC (Narushima et al., 2003; Mitchell et al., 2017; Terroni et al., 2011), embora sem consenso (Carson et al., 2000; Douven et al., 2010; Wei et al., 2015). Não foi observado em nosso estudo, nenhuma associação entre DPA e lateralidade do AVC em até 6 meses e nem em até 2 anos de seguimento. Na meta-análise de Mitchell et al. (2017), foi encontrada uma associação positiva entre DPA e AVC à esquerda (risco relativo global, 1,50; IC 95%, 1,29 a 1,74, $p < 0,0001$) em comparação àqueles com DPA e dano por AVC em outra região cerebral que não o hemisfério esquerdo, a despeito dos instrumentos aplicados e do tempo decorrido após o AVC. Além disso, uma revisão sistemática de Narushima et al. (2003) também relatou uma relação positiva e forte magnitude entre a gravidade da depressão e a localização da lesão à esquerda em comparação ao hemisfério direito (Z fixado = 3,43, $p < 0,0001$ vs. Z aleatório = 2,63, $p < 0,008$). Por outro lado, a meta-análise de Wei et al. (2015) revelou uma associação inversa estatisticamente significativa (razão das chances

– $RC = 0,79$; $IC\ 95\%, 0,66-0,93$) entre AVC do hemisfério direito e DPA, exclusivamente para estudos realizados na fase subaguda dentro de 1 a 6 meses após o AVC. Finalmente, Douven et al. (2017) realizaram uma meta-análise envolvendo 149 estudos de acordo com a fase em que avaliaram a depressão após o AVC: fase aguda (< 15 dias do início do AVC), subaguda (15 dias-6 meses) e crônica (> 6 meses). Semelhante aos nossos achados, não foram encontradas associações significativas entre DPA e lateralidade do AVC (Douven et al., 2017). Nenhum estudo comparou a área supra versus a área infratentorial como presente na nossa investigação.

No presente estudo, a falta de associação entre DPA e lesões neuroanatômicas pode ser justificável pela menor frequência de depressão em comparação ao comprometimento cognitivo, independentemente do subtipo e recorrência do AVC ou mesmo incapacidade funcional. A saber, mesmo não sendo maior que a frequência de PC, as frequências de DPA estavam de acordo com as relatadas em estudos prévios (Mitchell et al., 2017, Terroni et al., 2011).

Estudos prévios sobre a associação entre comprometimento cognitivo após AVC e hemisfério da lesão são mais escassos (Chan et al., 2017; Demeyere et al., 2016; Ten Brink et al., 2017; Toole et al., 2004). A maioria deles relatou associações positivas entre PC e AVC do lado esquerdo (Demeyere et al., 2016; Ten Brink et al., 2017; Toole et al., 2004), porém poucos consideraram a DPA em suas análises como fizemos (Robinson et al., 1984; Parikh et al., 1987). Demeyere et al. (2016) avaliaram 200 participantes três semanas após o AVC e observaram que o déficit cognitivo/demência detectado pelo escore MoCA foi maior entre os pacientes com AVC esquerdo do que direito (41,67% vs. 12,67%, respectivamente). Na mesma direção, Ten Brink et al. (2017) avaliaram uma amostra selecionada de 335 pacientes com AVC em reabilitação por negligência espacial unilateral (USN), que envolve um domínio da memória que está prejudicado no quadro de PC. Foi relatado um predomínio de USN em indivíduos com AVC à esquerda comparado àqueles com AVC à direita (15,82% vs. 9,25%). Outro grande estudo nesta área, uma coorte prospectiva de base populacional (Cardiovascular Health Study) investigou o declínio da cognição através do Mini-Mental Modificado (3MS) entre 5.888 participantes acima de 65 anos com AVCi durante 6 anos de seguimento (Toole et al., 2004). Segundo dados desse estudo, indivíduos com AVC à esquerda tiveram declínio mais pronunciado no escore 3MS anual (escore médio: -6,2 ($IC\ 95\%: -8,7; -3,7$) comparativamente àqueles com AVC à direita (pontuação média: -3,5 ($95\% CI: -5,3; -1,8$) ou AVC em outros locais ou com múltiplos AVCs. De fato, o AVC à esquerda

apresentou um maior impacto no funcionamento cognitivo, mais do que múltiplos eventos cerebrovasculares. De forma geral, esse efeito sobre o prejuízo cognitivo pareceu melhorar após o primeiro ano do AVC (p para tendência, $P = 0,003$) (Toole et al., 2004). Particularmente em nosso estudo, observou-se um maior risco (razão de risco, hazard ratio) de PC entre aqueles com AVC esquerdo, em comparação àqueles com AVC à direita, sendo este risco mantido constante ao longo do seguimento de 2 anos.

Por outro lado, no estudo retrospectivo de Chan et al. (2017), o funcionamento cognitivo avaliado pelo MoCA não foi distinto na comparação entre os hemisférios dos afetados por AVC isquêmico e hemorrágico em 228 pacientes durante a fase subaguda (24-72 horas após o AVC).

Por fim, apenas um estudo (Robinson et al., 1984; Parikh et al., 1987) avaliou longitudinalmente a relação entre DPA, comprometimento cognitivo e lateralidade do AVC, semelhante ao que foi feito em nossa pesquisa. Nessa coorte norte-americana, foram investigados periodicamente 103 pacientes com AVC (subtipos isquêmico e hemorrágico) quanto aos fatores de risco para DPA, como lateralidade do AVC e PC em até 2 anos de seguimento. Os autores reportaram seus principais achados através das correlações entre a gravidade da depressão avaliada por meio de três instrumentos de avaliação (Exame do Estado Atual Modificado, Escala de Depressão de Hamilton e Escala de Depressão de Zung) e a lateralidade do AVC (direita ou esquerda) ao longo do seguimento. Foi relatado que a localização da lesão do AVC no polo frontal esquerdo estava correlacionada com a gravidade da depressão aos 6 meses (média agrupada de três escalas: $r = -0,73$, $p < 0,05$). No entanto, essa correlação não foi mantida em 1 ano (média agrupada: $r = -0,76$, p para tendência $< 0,10$) e em 2 anos (média agrupada: $r = -0,04$) após o AVC (Parikh et al., 1987). Além da DPA, também foi avaliado na mesma coorte o PC com MEEM e uma correlação fraca à moderada foi observada entre PC e lesão de AVC à esquerda aos 3 meses e 6 meses ($r = 0,68$ e $r = 0,50$, respectivamente, $p < 0,05$) (Robinson et al., 1984). Além disso, os autores avaliaram a relação entre depressão e comprometimento cognitivo ao longo do seguimento. Ainda que tenha sido encontrada uma associação entre DPA e PC até 6 meses, essa correlação diminuiu em importância após 1 ano de acompanhamento (Parikh et al., 1987).

Embora em nosso estudo não tenha sido observada associação entre lateralidade do AVC e DPA aos 6 meses e 2 anos após o evento-índice, confirmamos a lateralidade do AVC como achado independente de PC baseado na avaliação periódica do estado cognitivo

pela TICS-M. Particularmente, a perda da função de cálculo foi associada à lesão do AVC no lado esquerdo em quase 15% dos pacientes com PC até 6 meses, atingindo mais de 44% até 2 anos após o AVC. Ao final de 2 anos, alterações no funcionamento da memória recente foram notadas em 25% dos participantes com PC e AVC esquerdo.

7.4 HIPERINTENSIDADE, ÁREA E ESPESSURA CORTICAL, DEPRESSÃO E PREJUÍZO COGNITIVO PÓS-AVC

A depressão e o prejuízo cognitivo podem estar relacionados a uma alteração global ou localizada da espessura cortical, sendo a espessura cortical um marcador para doenças neurodegenerativas, tais como a demência vascular ou o Alzheimer (Li et al. 2014). Da mesma forma, mudanças de volume neurocortical (tanto o aumento como a diminuição) foram significativamente demonstradas após um AVC (Duering et al., 2012). Em seu estudo, Duering et al. avaliaram 276 indivíduos com AVC subcortical identificados em exames de RM aplicando mensurações de espessura cortical periódicas em 18, 36 e 54 meses. O estudo demonstrou evidências de neurodegeneração cortical, especificamente uma diminuição focal na espessura cortical, que podem estar relacionadas à incidência da doença cerebrovascular.

Nas análises de espessura do nosso estudo, observou-se associações estatisticamente significativas entre presença de depressão pós-AVC e alterações na região do istmo cingular esquerdo no seguimento de 2 anos. Também encontramos associação entre espessura e presença de prejuízo cognitivo em 6 meses, observando menor espessura nas regiões transversal temporal esquerda e cíngulo caudal anterior direito.

Alterações de área e presença de depressão também foram observadas com diferenças estatisticamente significativas nas regiões do pericalcarino e polo temporal dentre aqueles participantes que desenvolveram DPA em 6 meses e 2 anos no presente estudo. Na relação entre alterações de área e presença de prejuízo cognitivo, observou-se em 6 meses e 2 anos associações significativas na diminuição da área em regiões específicas.

Entretanto, não encontramos estudos que analisaram essas alterações de área e espessura em DPA e PC em seguimento de longo prazo.

Também observamos associações estatisticamente significativas entre presença de prejuízo cognitivo em 6 meses e 2 anos e maiores hiperintensidades nas regiões parieto-

occipital esquerda, corno anterior esquerdo e corno posterior esquerdo. Sivakumar et al. (2016) relata em seu estudo com 91 pacientes com AIT uma associação entre frequência de hiperintensidade como preditor de prejuízo cognitivo persistente após 30 dias do AVC ($\beta = 2,24 [1,956, 45,369]$, $p = 0,005$).

Estudos mais aprofundados das alterações corticais em nossos achados podem revelar associações com danos específicos associados a sintomas também específicos da DPA e do PC.

7.5 LIMITAÇÕES

No EMMA, a falta de associação de DPA e lesões neuroanatômicas poderia ser justificada pela frequência muito maior de comprometimento cognitivo do que de DPA, independentemente da incapacidade funcional na coorte. Esses achados podem ser reafirmados pelos escores médios ao longo do seguimento, indicando a baixa gravidade da depressão pelo PHQ-9 e a alta carga de comprometimento cognitivo pelo TICS-M após o AVC ao longo de 2 anos de acompanhamento verificados em nossa amostra.

Neste estudo, a avaliação da cognição e depressão foi realizada por telefone durante o acompanhamento a fim de minimizar as perdas que costumavam ser maiores em estudos prospectivos, particularmente em coortes de AVC. Com essa estratégia, os participantes afásicos, que usualmente apresentam taxas mais elevadas de DPA e PC, não foram avaliados. Portanto, é possível que nossos resultados estejam subestimados devido a esse viés de seleção de amostra.

Apesar da TICS-M ter demonstrado boa confiabilidade quando comparada ao MEEM e ao MoCA, o nível de escolaridade dos participantes do EMMA pode ter causado viés nos resultados do presente estudo. Em torno de 75% dos que desenvolveram PC tinham menos de 8 anos de educação formal ($p < 0,0001$), o que indiretamente poderia ter diminuído sua pontuação nos testes cognitivos. Portanto, o potencial viés de informação devido ao efeito residual da educação e do envelhecimento pode ter afetado nossos resultados.

Embora a avaliação cognitiva pré-AVC não tenha sido realizada por instrumento específico, todos os casos suspeitos de demência foram minuciosamente investigados por

médicos com base em registros clínicos e aqueles com demência presumível não foram incluídos no presente estudo.

Diferente da maioria dos estudos prévios em relação a níveis alterados de biomarcadores no AVC agudo (Gao et al., 2008; Rothenburg et al., 2010; Schram et al., 2007; Yang et al., 2011; Yang et al., 2010), as amostras de sangue do EMMA foram coletadas de 1 a 3 meses após o evento agudo. Esse fato poderia justificar o nível quase normal de biomarcadores na fase subaguda após o AVC e a falta de associações com a DPA e a PC. Além disso, casos de AVC mais graves (afásicos por exemplo) ou indivíduos muito debilitados a ponto de não responderem à bateria neurocognitiva – e provavelmente com níveis de biomarcadores mais alterados – foram excluídos do presente estudo.

Apesar das limitações, a avaliação concomitante de depressão, cognição, neuroimagem e biomarcadores resultou numa abordagem ampliada para explicar essa complexa rede que envolve biomarcadores e estruturas cerebrais. Finalmente, o tempo de entrevista pessoal (variando de 1 a 3 meses) poderia corroborar alguma variação nas frequências de ambas as condições neuropsicológicas entre os entrevistados no início ou no final do período. Assim, essa variável de confusão deve ser levada em consideração na interpretação dos resultados do estudo.

Embora as análises exploratórias iniciais das alterações de área e espessura cortical e de hiperintensidade de substância branca tenham sido realizadas para o desenvolvimento de DPA e PC em 6 meses e em até 2 anos, um estudo mais aprofundado desses dados deve ser realizado a fim de aprofundar as associações entre o estado de estruturas envolvidas no dano cerebral e a condição neuropsicológica em questão, principalmente no que diz respeito aos sintomas da DPA e aos domínios cognitivos específicos afetados nos quadros de PC.

7.6 FORÇAS

Poucos estudos avaliaram a lateralidade do AVC, a depressão pós-AVC e o comprometimento cognitivo em até 2 anos (Robinson et al., 1984; Parikh et al., 1987). Esta é a primeira investigação realizada em um país de renda média-baixa em uma amostra com baixo nível socioeconômico (SES) que demonstrou AVC esquerdo associado a uma alta probabilidade de desenvolvimento de prejuízo cognitivo a longo prazo. Estudos prévios, em sua maioria, relataram frequências, escores e índices de correlação para descrever a relação entre a DPA e o PC com AVC (Robinson et al., 1984; Parikh et al., 1987). Diferentemente, nenhum descreveu a importância da lateralidade do AVC no desenvolvimento de DPA e PC usando análises de sobrevida, assim como foi realizado na presente pesquisa.

8. CONCLUSÃO

Nesta subamostra de participantes do EMMA, o prejuízo cognitivo foi a condição mais comumente enfrentada pelos sobreviventes de AVC na fase subaguda e crônica. O AVC ocorrido no hemisfério esquerdo esteve mais associado à maior frequência de PC, mas não de DPA, aumentando o risco de desenvolver PC em mais de 3 vezes em até dois anos. Com base nesses achados, os sobreviventes de AVC afetados principalmente no hemisfério dominante devem iniciar a reabilitação precoce para evitar a deterioração em longo prazo da função cognitiva, independentemente da DPA.

A influência de marcadores inflamatórios na DPA e no PC ainda precisa ser estabelecida em bases mais sólidas.

Futuras investigações de estruturas cerebrais, associadas a biomarcadores sobre DPA e PC em até 2 anos de seguimento estão garantidas.

9. PERSPECTIVAS

A partir dos dados coletados em nosso projeto, algumas análises mais aprofundadas poderão ser realizadas a fim de estudar as relações entre as variáveis:

1. Alterações de biomarcadores (serotonina, BDNF, IL6 e IL18) na fase sub-aguda em relação a presença de depressão pós-AVC ou prejuízo cognitivo em 6 meses e 2 anos de seguimento após o evento.
2. Alterações de área e de espessura cortical cerebral e hiperintensidade da substancia branca em regiões cerebrais específicas na fase sub-aguda em relação a presença de sintomas específicos de depressão pós-AVC em 6 meses e 2 anos de seguimento após o evento.
3. Alterações de área e de espessura cortical cerebral e hiperintensidade da substancia branca em regiões cerebrais específicas na fase sub-aguda em relação a presença de prejuízo cognitivo pós-AVC em domínios de cognição específicos em 6 meses e 2 anos de seguimento após o evento.

10. ANEXOS

10.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo de mortalidade e morbidade
do acidente vascular cerebral

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA CEREBROVASCULAR: ESTUDO DE MORTALIDADE E MORBIDADE DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (ESTUDO EMMA), SÃO PAULO-BRASIL

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Apresentação do estudo:

O Projeto EMMA (Estudo de Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral) é uma pesquisa sobre a doença cerebrovascular, como o acidente vascular cerebral (derrame), que acomete a população adulta. É um estudo que é realizado no Hospital Universitário – USP e acompanhará os casos de acidente vascular cerebral que chegarem ao hospital para avaliação das condições de saúde dos pacientes.

Participação no estudo:

Prezado (a) Sr. (a)

A equipe de pesquisadores responsável pelo desenvolvimento do projeto “VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA CEREBROVASCULAR: ESTUDO DE MORTALIDADE E MORBIDADE DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (ESTUDO EMMA), SÃO PAULO-BRASIL” aplicado no Distrito Escola do Butantã, São Paulo (SP), Brasil, solicita a participação de V. Sa. na resposta do questionário que será apresentado agora e, depois da alta do Hospital Universitário com a realização de entrevistas por telefone ou presencial no Hospital Universitário-USP no décimo dia, ao final do primeiro mês após o derrame, nos primeiros 6 meses e depois anualmente.

Essa pesquisa está sendo aplicada neste hospital desde abril 2006. O objetivo dessa pesquisa é verificar os fatores que influenciam o atendimento médico e hospitalar dos pacientes que tenham suspeita de um derrame cerebral também chamado de acidente vascular cerebral. Esse conhecimento é importante para planejar o atendimento para esse tipo de paciente. Além disso, será feita coleta de sangue para análises de marcadores bioquímicos e genéticos, por exemplo. O total de sangue coletado não traz inconveniências para adultos. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. Esse sangue guardado é fundamental para futuras análises que possam ampliar o conhecimento sobre as doenças em estudo. O Sr (a) também poderá ser reconvocato para realização de entrevistas presenciais gravadas, e de exames de imagem cerebrais, como a tomografia computadorizada ou ressonância magnética para acompanhamento do seu quadro neurológico ao longo do estudo.

A equipe esclarece que V.Sa. ou o seu parente terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas. Informamos que não estamos alterando em nada a conduta médica, simplesmente anotando o ocorrido.

A equipe se compromete a salvaguardar a confidencialidade, o sigilo e a privacidade das respostas de V.Sa. as perguntas do questionário, ficando V.Sa. desobrigado de participar no futuro sem qualquer prejuízo de atendimento no Hospital Universitário.

Qualquer dúvida adicional, favor entrar em contato com o responsável pela pesquisa: Dr. Alessandra Carvalho Goulart, Hospital Universitário, Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 Cidade Universitária – 05508900 – São Paulo/SP, telefone: 3091-9241 email: agoulart@hu.usp.br.

Após esta primeira etapa do estudo, como o/a Sr/a. será periodicamente contatado/a por telefone, correspondência ou entrevista presencial para acompanhar as modificações no seu estado de saúde e para obtenção de informações adicionais é muito importante informar seu novo endereço e telefone em caso de mudança. Para poder monitorar melhor sua situação de saúde, é essencial ter acesso ao seu prontuário médico caso o Sr(a) apresente algum problema de saúde depois da alta.

Análises adicionais, de caráter genético ou não, que não foram incluídas nos objetivos definidos no protocolo original da pesquisa, somente serão realizadas mediante a apresentação de projetos de pesquisa específicos, aprovados pelo Comitê de Ética da instituição incluindo a assinatura de novos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Seus direitos como participante:

Sua participação é inteiramente voluntária. Todos os procedimentos realizados serão inteiramente gratuitos. Todos os resultados dos exames realizados serão entregues ao Sr(a).

Todas as informações obtidas do/a Sr/a. serão confidenciais, identificadas por um número e sem menção ao seu nome. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins de análise científica e serão guardadas com segurança - somente terão acesso a elas os pesquisadores envolvidos no projeto.

Uma cópia deste Termo de Consentimento Lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo, ou qualquer intercorrência, o/a Sr/a. pode procurar Dra Alessandra Carvalho Goulart, Professor Paulo Andrade Lotufo ou Professora Isabela Benseñor, coordenadores do projeto no CPC (Centro de Pesquisa Clínica) localizado no Hospital Universitário – USP na Av. Lineu Prestes 2565, telefone (11) 3091-9241. O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da USP pode ser contatado pelo seguinte telefone: (11) 3091-9457.

04/10/2011

1

Sua assinatura abaixo significa que o/a Sr/a. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do/a participante:

Documento de Identidade:

Data de nascimento:

Endereço:

Telefones para contato:.....

Declaro que compreendi as informações apresentadas neste documento, dei meu consentimento para participação no estudo e recebi uma cópia deste documento.

Autorizo os pesquisadores do estudo a obter informações sobre a ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza em registros de saúde junto ao Hospital Universitário - USP e a outras instituições de saúde públicas ou privadas, conforme indicar a situação específica.

No caso de hospitalização, autorizo, adicionalmente, que o/a representante do estudo devidamente credenciado/a, copie dados constantes na papeleta de internação, bem como resultados de exames realizados durante minha internação.

As informações obtidas somente poderão ser utilizadas para fins estatísticos e deverão ser mantidas sob proteção, codificadas e sem minha identificação nominal.

Assinatura

Local Data ____/____/____

Nome do/a entrevistador/a:

Assinatura:

10.2 STEP 1

Estudo de mortalidade e morbidade
do acidente vascular cerebral

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA USP – Projeto Acidente Vascular Cerebral

(STEP 1)

1. Número do questionário _____
2. Entrevistador _____
3. Data do preenchimento do questionário (____/____/200__)

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

4. Registro HU _____
5. Momento da admissão no Hospital
Data (____/____/200__) Horário (____:____)
6. Sobrenome _____
7. Primeiro nome _____
8. Sexo: ____ 9. Data de nascimento: (____/____/____)
- 9 a. Nome da mãe _____
10. Naturalidade: _____
11. Telefone de contato: _____
- 11.a. Endereço do contato: _____
12. Especificar de quem é o telefone: _____
13. Número do RG ou CPF _____
14. Endereço: _____
15. Qual o mais alto nível educacional atingido pela pessoa?
 1. Sem estudo formal
 2. fundamental incompleto
 3. fundamental completo
 4. médio incompleto
 5. médio completo
 6. superior completo
 7. Pós-graduado

16. Qual o principal trabalho da pessoa nos últimos 12 meses?
 1. Funcionário público
 2. Funcionário de empresa privada
 3. Trabalhador liberal
 4. Trabalhador informal
 5. Estudante
 6. Dona de casa
 7. Aposentado por tempo de serviço
 8. Aposentado por invalidez
 9. Desempregado capaz de trabalhar
 10. Não se aplica

17. Qual a renda familiar média no último ano?
 1. Por semana _____
 2. Ou por mês _____
 3. Ou por ano _____
 4. Informação negada

18. Quantas pessoas contribuem com a renda? _____
19. Quantas pessoas moram na casa? _____

STEP 1: AVALIAÇÃO HOSPITALAR

MÓDULO 1: Dados Fundamentais

M1-1 Momento do AVC:

Data (____/____/200__) Horário (____:____)

M1-1.a Obs. Marcar 0 se não houver informação sobre dia () ou 1 para horário desconhecido ()

M1-2 AVC bem definido:

1. Sim 2. Não

M1-3 Se Sim, o paciente já teve um AVC prévio?

1. Sim, há dados no prontuário
2. Sim, não há dados no prontuário
3. Não, há dados no prontuário
- (incidência de primeiro episódio confirmada pela história)
4. Não, não há dados no prontuário
5. Dados insuficientes

M1-3a Se M1-3 for sim, quantos? ____ M1-3b quando (sempre colocar dados do último episódio)? _____

M1-3c Origem do atendimento ao paciente:

1. Resgate de Emergência
2. Trazido por outrem
3. Veio sozinho
4. Já estava no HU por outro motivo
5. Transferido de outro hospital
6. Outro (descrever) _____

M1-3d Paciente atendido inicialmente:

1. Pela Emergência do HU
2. Por equipe interna do HU
3. Pela Emergência de outro hospital
4. Por equipe interna de outro hospital
5. Por equipe interna de posto de saúde
6. Por equipe do PSF
7. Outro (descrever) _____

M1-3e Histórico de doenças do paciente/ Charlson Index :

1. Hipertensão ()	9. Câncer () Tipo _____
2. 1. DM sem complicações () 2. DM com lesão órgão alvo () 3. DM com IRC () 4. DM sem ref a complicações ()	10. Outro _____
3. 1. IAM prévio () 2. ICC () 3. outras cardiopatias ()	11. DPOC ()
4. Dependência de Nicotina	12. Doença vascular perif. ()
5. Consumo de Alcool. Tipo _____	13. Demência ()
6. SIDA	14. Depressão ()
7. Sífilis	15. Doenças reumatol. ()
8. Tuberculose	16. Úlcera gástrica/duodenal ()
	17. Doença fígado ()

M1-3f Tabagismo (Você fuma?):

1. Sim
- 1.a Se fumante, quantos maços/dia _____ 0. Não se aplica.
2. Não
3. Ex-fumante.
- 3.a. Se ex-fumante, quanto tempo fumou e quantos cigarros (média /dia)a _____ b ____ 0. Não se aplica.

M1-3g Alcoolismo (Você bebe?):

1. Raramente ou nunca
2. 1-3 doses /mês
3. 1 dose /semana
4. 2-4 doses / semana
5. 5-6 doses / semana
6. Diariamente
- 6.a. Caso beba diariamente, quantas doses? _____. 0. Não se aplica.

M1-3h Medida PA (anotar medida da entrada): _____**M1-4 Qual a situação do paciente no 10º dia?**

7. Vivo
8. Morte relacionada ao AVC
9. Morte não relacionada ao AVC
10. Morte de causa desconhecida

M1-5 Raça

1. Asiático 2. Negro 3. Branco 4. Mulato ou Pardo

M1-6 Se o paciente NÃO se encontra vivo no 10º dia, indique o momento da morte.

Data (____ / ____ / 200 ____) Horário (____ : ____)

M1-6.a Obs. Marcar 0 se não houver informação sobre dia () ou 1 para horário desconhecido ()**M1-7 Qual a situação do paciente no 28º dia?**

1. Vivo
2. Morte relacionada ao AVC
3. Morte não relacionada ao AVC
4. Morte de causa desconhecida
5. Morte ocorrida antes do 28º

M1-8 Se o paciente NÃO se encontra vivo no 28º dia, indique momento da morte.

Data (____ / ____ / 200 ____) Horário (____ : ____)

M1-8.a Obs. Marcar 0 se não houver informação sobre dia () ou 1 para horário desconhecido ()**M1-9 Data da alta hospitalar (____ / ____ / 200 ____)****MÓDULO 2: Tratamento e Incapacidade****M2-1 Em qual departamento o paciente foi tratado?**

1. Neurocirurgia/neurologia
2. Departamento de emergência
3. Enfermaria da Clínica Médica (quinto andar)
4. Semi intensiva ou UTI
5. Outro _____

M2-2 O paciente recebeu uma ou mais das seguintes medicações antes do AVC? (nome comercial ou genérico)

M2-3 Quais das seguintes medicações o paciente recebeu enquanto estava internado?(nome comercial ou genérico)

M2-4 O paciente recebeu uma ou mais das seguintes medicações na alta hospitalar? (nome comercial ou genérico)

Tipo de medicação (DI=dados insuficientes)	M2-2	M2-3	M2-4
0 Não estava tomando medicação			
1 Medicações para hipertensão arterial			
2 Antiagregantes plaquetários			
3 Anticoagulantes			
4 Medicações para diabetes mellitus			
5 Hipolipemiantes			
7 Outras			
9 Desconhecido			
6 Uso de contraceptivo			

M2-7 Escala de AVC do NIH (primeiras 48 horas)

Escala de AVC do NIH	Score parcial	Escala de AVC do NIH	Score parcial
Nível de consciência (alerta)		Função motora do membro inferior esquerdo	
Nível de consciência (perguntas)		Função motora do membro inferior direito	
Nível de consciência (ordens)		Ataxia de membros	
Movimentação ocular (somente movimento ocular horizontal)		Sensório	
Avaliação do campo ocular		Melhor Linguagem	
Paresia facial		Disartria	
Função motora do membro superior esquerdo		Extinção e desatenção	
Função motora do membro superior direito		Escore total (00 a 42)	

M2-7a Escala de Atividades Básicas de Vida Diária

Atividade	Independente	Score
1 Banho	Não recebe ajuda ou somente recebe ajuda para uma parte do corpo	
2 Vestir-se	Pega as roupas e se veste sem qualquer ajuda, exceto para arrumar os sapatos	
3 Higiene Pessoal	Vai ao banheiro, usa o banheiro, veste-se e retorna sem qualquer ajuda (pode usar andador e bengala)	
4 Transferência	Consegue deitar na cama, sentar na cadeira e levantar sem ajuda (pode usar andador e bengala)	
5 Continência	Controla completamente urina e fezes	
6 Alimentação	Come sem ajuda (exceto para cortar carne ou passar manteiga no pão)	
Score Total, marque 1 para sim e 0 para não		

M2-8 Escala de Rankin modif. 28 dias após início do AVC:

0. Sem nenhum sintoma
1. Sem incapacidade significativa apesar de sintomas: pode fazer todas as atividades habituais
2. Pequena incapacidade: Incapaz de fazer todas as atividades habituais prévias, mas capaz de se cuidar sem ajuda.

3. Moderada incapacidade: Necessita de alguma ajuda, mas anda sozinho.
4. Moderada incapacidade: Incapaz de andar sozinho e de realizar higiene corporal sem ajuda.
5. Grave incapacidade: Acamado, incontinente e necessita de constante cuidados de enfermagem.
6. Morte
8. Desconhecida

M2-9 Acompanhamento da Escala de Rankin modificada:

1. Exame físico
2. Entrevista por telefone
7. Não se aplica
8. Outro
9. Desconhecido

MÓDULO 3: Tipo de AVC

M3-1 Qual dos seguintes métodos diagnósticos foram usados (múltiplas escolhas possíveis)

1. Tomografia de crânio

2. Ressonância magnética
3. Angiografia
4. Punção lombar
5. Outro
7. Não se aplica
8. Desconhecido

M3-2 Tempo do primeiro exame de imagem após o início dos sintomas de AVC (selecione uma resposta)

1. Nas primeiras 24 horas
2. Entre 24 horas e 7 dias
3. Entre 8 e 14 dias
4. Mais de 14 dias
7. Não se aplica
9. Desconhecido

M3-3 Qual o tipo de AVC diagnosticado no prontuário?

1. AVC isquêmico
2. Hemorragia intraparenquimatosa
3. Hemorragia subaracnóidea
4. Outro (qual?) _____
9. Desconhecido

M3-4 Caso conste no prontuário, qual o código CID10-3C do tipo de AVC diagnosticado? _____

STEP 1: AVALIAÇÃO HOSPITALAR 180 dias

MÓDULO 1: Dados Fundamentais

M1-10 Qual a situação do paciente no 180º dia?

1. Vivo
2. Morte relacionada ao AVC
3. Morte não relacionada ao AVC
4. Morte de causa desconhecida
5. Morte ocorrida antes do 180º dia

M1-11 Se o paciente NÃO se encontra vivo no 180º dia, indique momento da morte.

Data (____/ ____/ 200__) Horário (____: ____)

MÓDULO 2: Tratamento e Incapacidade

M2-10 Escala de Atividades Básicas de Vida Diária

Atividade	Independente	Score
1 Banho	Não recebe ajuda ou somente recebe ajuda para uma parte do corpo	
2 Vestir-se	Pega as roupas e se veste sem qualquer ajuda, exceto para arrumar os sapatos	
3 Higiene Pessoal	Vai ao banheiro, usa o banheiro, veste-se e retorna sem qualquer ajuda (pode usar andador e bengala)	
4 Transferência	Consegue deitar na cama, sentar na cadeira e levantar sem ajuda (pode usar andador e bengala)	
5 Continência	Controla completamente urina e fezes	
6 Alimentação	Come sem ajuda (exceto para cortar carne ou passar manteiga no pão)	
Score Total, marque 1 para sim e 0 para não		

M2-11 Escala de Rankin modif. 180 dias após início do AVC:

0. Sem nenhum sintoma
1. Sem incapacidade significativa apesar de sintomas: pode fazer todas as atividades habituais
2. Pequena incapacidade: Incapaz de fazer todas as atividades habituais prévias, mas capaz de se cuidar sem ajuda.
3. Moderada incapacidade: Necessita de alguma ajuda, mas anda sozinho.
4. Moderada incapacidade: Incapaz de andar sozinho e de realizar higiene corporal sem ajuda.
5. Grave incapacidade: Acamado, incontinente e necessita de constante cuidados de enfermagem.
6. Morte
9. Desconhecido

M2-12 Acompanhamento da Escala de Rankin modificada:

1. Exame físico
2. Entrevista por telefone
3. Não se aplica
4. Outro
5. Desconhecido

FONOAUDIOLOGIA

21. Iniciou acompanhamento fonoaudiológico em algum serviço desde o período que teve alta do Hospital?

1) Sim - Público 2. Privado 3. Especifique o local: _____

2) não, devido a:

1. dificuldade de transporte
2. Não dispunha de acompanhante
3. Não encontrei nenhum serviço de fonoaudiologia disponível
4. Desinteresse próprio
5. Dificuldades financeiras
6. Não conseguiu vaga em serviço público
7. Não obteve resultado
8. Outros (especifique) _____

22. Se a questão 21 for sim, qual a situação atual do acompanhamento fonoaudiológico?

- 1) já recebeu alta
- 2) em seguimento Local: _____ Periodicidade: _____ 3) não realiza mais devido:
1. Dificuldade de transporte
 2. Não dispunha de acompanhante
 3. Não encontrei nenhum serviço de fonoaudiologia disponível
 4. Desinteresse próprio
 5. Dificuldades financeiras
 6. Não conseguiu vaga em serviço público
 7. Não obteve resultado
 8. Outros (especifique) _____

23. Há dificuldades para :

- a) Deglutição b) Comunicação/Linguagem c) Fala d) Voz e) Nenhuma dificuldade

24. Durante este período quanto acredita ter melhorado após iniciar o acompanhamento fonoaudiológico?

FISIOTERAPIA

10. Iniciou acompanhamento de fisioterapia do 28º dia ao 180º dia?

- 1) sim - público 2. Privado 3. Especifique o local: _____
- 2) não devido :
1. dificuldade de transporte
 2. Não dispunha de acompanhante
 3. Não encontrei nenhum serviço de fisioterapia disponível
 4. Desinteresse próprio
 5. Dificuldades financeiras
 6. Não conseguiu vaga em serviço público
 7. Não obteve resultado
 8. Outros (especifique) _____

11. Se a questão 10 for sim, qual a situação atual do acompanhamento de fisioterapia?

- 1) já recebeu alta
- 2) em seguimento Local: _____ Periodicidade: _____
- 3) não realiza mais devido:
1. dificuldade de transporte
 2. Não dispunha de acompanhante
 3. Não encontrei nenhum serviço de fisioterapia disponível
 4. Desinteresse próprio
 5. Dificuldades financeiras
 6. Não conseguiu vaga em serviço público
 7. Não obteve resultado
 8. Outros (especifique) _____

12. As dificuldades atuais

- a) movimentar lado direito do corpo
- b) movimentar lado esquerdo do corpo
- c) movimentar o braço
- d) movimentar a perna
- e) movimentar a mão
- f) movimentar o pé
- g) sem predomínio
- h) manter equilíbrio sentado
- i) manter equilíbrio em pé
- j) ombro dolorido
- k) alteração da sensibilidade (anestesia, formigamento dormência, etc)
- l) outros _____

13. As dificuldades relacionadas ao último AVC:

- a) desapareceram b) melhoraram c) permaneceram iguais d) pioraram

Estudo de mortalidade e morbidade
do acidente vascular cerebral

STEP 1: AVALIAÇÃO HOSPITALAR Anual

Data do questionário: ____/____/____ Ano de referência: _____

MÓDULO 1 Dados Fundamentais

M1-1. Qual a situação atual do paciente

1. Vivo
2. Morte relacionada ao AVC
3. Morte não relacionada ao AVC
4. Morte de causa desconhecida
5. Morte ocorrida antes de um ano (obs. para questionário de 2 anos: morte ocorrida antes de 2 anos, e assim sucessivamente)

M1-2. Se o paciente NÃO se encontra vivo, indique momento da morte.

Data (____/____/20____) Horário (____:____)

MÓDULO 2 Evolução do AVC

As perguntas que se seguem são referentes aos últimos 12 meses desde a data do AVC.

M2-3. Desde da data _____ (primeira entrada) o(a) Sr(a) teve outro Derrame?

1. Sim
2. Não – pule para questão 6
3. Não sabe

M2-4 Data Derrame	M2-5 Procurou atendimento médico?
1º. ____/____/20____	1. Sim () HU () UBS/AMA () Outro () 2. Não
2º. ____/____/20____	1. Sim () HU () UBS/AMA () Outro () 2. Não
3º. ____/____/20____	1. Sim () HU () UBS/AMA () Outro () 2. Não
4º. ____/____/20____	1. Sim () HU () UBS/AMA () Outro () 2. Não

M2-6. Fez ou ainda faz algum tratamento com profissional de saúde para as sequelas do derrame?

1. Sim e ainda faço- não pergunte a questão 9.
2. Sim, mas não faço mais
3. Nunca fiz – pule para questão 9

M2-7. De qual(is) profissional(is) de saúde o Sr (a) recebeu tratamento para as sequelas do derrame? Quanto tempo de tratamento?

1. Fisioterapia (____meses)
2. Fonoaudiologia (____meses)
3. Enfermagem (____meses)
4. Terapia Ocupacional (____meses)
5. Psicologia (____meses)
6. Assistência Social (____meses)
7. Outro (especifique) _____

M2-8. Qual o tipo de serviço?

1. Público
2. Privado
3. Especifique o local: _____

M2-9. Qual(is) motivo(s) para não receber ou ter parado de receber tratamento para as seqüelas do derrame?

1. Dificuldade de transporte
2. Não dispunha de acompanhante
3. Não encontrou serviço disponível
4. Desinteresse próprio
5. Dificuldades financeiras
6. Não conseguiu vaga em serviço público
7. Não obteve resultado
8. Não houve seqüelas do derrame
9. Não foi encaminhado pelo médico
10. Outros (especifique) _____

M2-10. Precisou de alguém para ajudar a fazer as atividades do dia a dia?

1. Sim
2. Não – pule para a questão 12

M2-11. Teve alguém para cuidar e ajudar a fazer estas atividades?

1. Sim, familiar
2. Sim, amigo
3. Sim, serviço particular
4. Não

M2-12. Teve alguma das seguintes complicações?

1. Internação? Quantas vezes? _____ Causas _____
2. Pneumonia
3. Escaras (feridas por a pele ficar muito tempo em contato com o colchão, cadeira ou outro)
4. Infecção urinária.
5. Piora na memória.
6. Alterações de humor.
7. Outra (especifique) _____
8. Não

M2-13. Recebeu diagnóstico médico das seguintes doenças no último ano?

1. Hipertensão ()	9. Câncer () Tipo _____ ano _____
2. 1. DM sem complicações () 2. DM com lesão órgão alvo () 3. DM com IRC () 4. DM sem ref. a complicações ()	10. Outro _____
3. 1. IAM prévio () 2. ICC () 3. outras cardiopatias ()	11. DPOC ()
4. Dependência de Nicotina ()	12. Doença vascular perif. ()
5. Consumo de Alcool. Tipo _____	13. Demência ()
6. SIDA () 0	14. Depressão ()
7. Sífilis () ano _____	15. Doenças reumatológicas. ()
8. Tuberculose () ano _____	16. Úlcera gástrica/duodenal ()
	17. Doença fígado ()

M2-14. Medicamentos que esta tomando?

Classe terapêutica	Nome genérico/comercial	Dose diária	Data início
0. Não estava tomando medicação ()			
1. Medicamentos para hipertensão arterial ()			
2. Antiagregantes plaquetários ()			
3. Anticoagulantes ()			
4. Medicamentos para diabetes mellitus ()			
5. Hipolipemiantes ()			
6. Outros ()			
7. Desconhecido ()			

MÓDULO 3: Tratamento e Incapacidade

M3-15. Escala de Atividades Básicas de Vida Diária

Atividade	Independente	Score
1 Banho	Não recebe ajuda ou somente recebe ajuda para uma parte do corpo	
2 Vestir-se	Pega as roupas e se veste sem qualquer ajuda, exceto para arrumar os sapatos	
3 Higiene Pessoal	Vai ao banheiro, usa o banheiro, veste-se e retorna sem qualquer ajuda (pode usar andador e bengala)	
4 Transferência	Consegue deitar na cama, sentar na cadeira e levantar sem ajuda (pode usar andador e bengala)	
5 Continência	Controla completamente urina e fezes	
6 Alimentação	Come sem ajuda (exceto para cortar carne ou passar manteiga no pão)	
Score Total, marque 1 para sim (verdadeiro) e 0 para não (falso)		

M3-16. Escala de Rankin modif. após AVC:

0. Sem nenhum sintoma
1. Sem incapacidade significativa apesar de sintomas: pode fazer todas as atividades habituais
2. Pequena incapacidade: Incapaz de fazer todas as atividades habituais prévias, mas capaz de se cuidar sem ajuda.
3. Moderada incapacidade: Necessita de alguma ajuda, mas anda sozinho.
4. Moderada incapacidade: Incapaz de andar sozinho e de realizar higiene corporal sem ajuda.
5. Grave incapacidade: Acamado, incontinente e necessita de constante cuidados de enfermagem.
6. Morte
9. Desconhecido

M3-17. Acompanhamento da Escala de Rankin modificada:

1. Exame físico
2. Entrevista por telefone
7. Não se aplica
8. Outro
9. Desconhecido

M3-18. Costuma sair de casa?

1. Sim

Motivo:

- a) Passeio b) Compras c) Banco d) Igreja ou clube e) Todos f) Outros: _____

2. Não

Motivo:

- a) Dificuldade de locomoção nas ruas (barreiras); b) Dificuldade de transporte público; c) Dificuldades financeiras
d) Não dispõe de acompanhante; e) Desinteresse próprio f) Outros: _____

Adicionais core set-CIF

Função corporal

M3-19. Que tipo de sequela o Sr. ficou devido ao seu derrame? (Você pode marcar a mais de uma alternativa) (b730)

1. Perda de força de braço (s)?
2. Perda de força de perna (s)?
3. Perda de força de metade do corpo?
4. Perda de força no corpo todo?
5. Sem perda de força

Fatores familiares

M3-20. Quais seus parentes mais próximos? (Você pode marcar a mais de uma alternativa) (e310)

1. Esposa ou companheira (o) ? : 1. sim 2. Não
2. Filho (s)? 1. Sim Quantos? _____ 2. Não
3. Sobrinho (s)? 1. Sim Quantos? _____ 2. Não
4. Primo (s)? 1. Sim Quantos? _____ 2. Não
5. Tio (s)? 1. Sim Quantos? _____ 2. Não
6. Outros. Cite _____
7. Sem parentes próximos

MÓDULO 4: Dados Sociais

M4-19. Qual o principal trabalho da pessoa nos últimos 12 meses?

1. Funcionário público
2. Funcionário de empresa privada
3. Trabalhador liberal
4. Trabalhador informal
5. Estudante
6. Dona de casa
7. Aposentado por tempo de serviço
8. Aposentado por invalidez
9. Desempregado capaz de trabalhar
10. Não se aplica

M4-20. Qual a renda familiar média nos últimos 12 meses?

11. Por semana _____
12. Ou por mês _____
13. Ou por ano _____
14. Informação negada

M4-21. Quantas pessoas contribuem com a renda? _____

M4-22. Quantas pessoas moram na casa? _____

10.3 FICHA DE TRIAGEM

Estudo de mortalidade e morbidade
do acidente vascular cerebral

Projeto de Pesquisa: DEPRESSÃO E PREJUÍZO COGNITIVO PÓS-ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: AVALIAÇÃO EXPANDIDA NO ESTUDO DE MORTALIDADE E MORBIDADE DO AVC (ESTUDO EMMA), SÃO PAULO-BRASIL

Data de preenchimento da ficha ____ / ____ / ____

Médico que checkou critérios _____

Entrevistador _____

Critérios de Exclusão

Nome _____

ID EMMA ____ RGHU ____ Data admissão hospitalar _____

Sim	Não	DI	
			1. Paciente apresentou AIT, HSA ou AVC não confirmado na data admissão?
			2. Paciente apresentou AVC prévio com incapacidade moderada (Escala Rankin ≥ 3) na internação atual que corresponde ao seguimento deste estudo? <i>Preencha escala de Rankin (Questionário 1)</i>
			3. Paciente possui afasia grave ou problemas de fala e/ou audição que impossibilitam a participação no estudo?
			4. Paciente possui afasia de expressão?
			5. Paciente possui diagnóstico de hemorragia subaracnóide?
			6. Paciente possui doença aguda significativa (distúrbios graves renais, de pulmão, de coração ou de função hepática, histórico de câncer em atividade nos últimos cinco anos)?
			7. Paciente possui doença neurológica significativa aguda (incluindo doença de Parkinson, tumor cerebral, hematoma subdural, esclerose múltipla e doença de Alzheimer)?
			8. Paciente possui história prévia de demência (incluindo demência vascular)
			9. Paciente possui dependência de álcool e drogas? <i>Se história de álcool positiva passe questionário sobre álcool (questionário 2)</i>
			10. Paciente possui história prévia de transtorno depressivo maior com ideação suicida ou tratamento irregular nos últimos seis meses?
			11. Paciente possui contra indicações para realização da RM ou impossibilidade de realizar tal exame por algum outro motivo (marca-passo, claustrofobia)?
			12. Paciente possui nível de creatinina acima de 2,0 mg/dl com história de insuficiência renal de até 1 mês atrás? <i>Anotar valor creatinina e data:</i>
			13. Paciente preenche algum critério de exclusão?
			14. Paciente possui coleta de sangue na internação hospitalar para banco genética?

Diagnóstico AVC: _____

Se AVC recorrente, colocar número do episódio atual (primeiro, segundo, etc) _____

Data da entrevista psicológica no HU-USP ____ / ____ / ____

Data da RM de crânio no HCFMUSP ____ / ____ / ____

Anexos para o preenchimento dos critérios de exclusão (itens 2 e 9)

Questionário 1: Escala de Rankin modif. após início do AVC: Se pontuação ≥ 3 favor marcar critério de exclusão “sim” no item 2.

Atividade	Independente	Score
1 Banho	Não recebe ajuda ou somente recebe ajuda para uma parte do corpo	
2 Vestir-se	Pega as roupas e se veste sem qualquer ajuda, exceto para arrumar os sapatos	
3 Higiene Pessoal	Vai ao banheiro, usa o banheiro, veste-se e retorna sem qualquer ajuda (pode usar andador e bengala)	
4 Transferência	Consegue deitar na cama, sentar na cadeira e levantar sem ajuda (pode usar andador e bengala)	
5 Continência	Controla completamente urina e fezes	
6 Alimentação	Come sem ajuda (exceto para cortar carne ou passar manteiga no pão)	
Score Total, marque 1 para sim e 0 para não		

0. Sem nenhum sintoma
1. Sem incapacidade significativa apesar de sintomas: pode fazer todas as atividades habituais
2. Pequena incapacidade: Incapaz de fazer todas as atividades habituais prévias, mas capaz de se cuidar sem ajuda.
3. Moderada incapacidade: Necessita de alguma ajuda, mas anda sozinho.
4. Moderada incapacidade: Incapaz de andar sozinho e de realizar higiene corporal sem ajuda.
5. Grave incapacidade: Acamado, incontinente e necessita de cuidados consta de enfermagem.
6. Morte
9. Desconhecido

Questionário 2: Pelo menos uma resposta positiva em qualquer um dos questionários, favor marcar como critério de exclusão “sim” no item 9.

CAGE

Responda:

1. Você já sentiu necessidade de parar de beber?
2. Você já se sentiu chateado por pessoas que criticam seu hábito de beber?
3. Você já se sentiu culpado por beber?
4. Já bebeu álcool de manhã para acordar?

Duas respostas SIM indicam abuso de álcool; apenas um SIM pode ser sinal de abuso.

Critérios para Abuso de Substância DSM IV

A. Um padrão mal-adaptativo de uso de substância levando a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por um (ou mais) dos seguintes aspectos, ocorrendo dentro de um período de 12 meses:

- (1) uso recorrente da substância resultando em um fracasso em cumprir obrigações importantes relativas a seu papel no trabalho, na escola ou em casa (por ex., repetidas ausências ou fraco desempenho ocupacional relacionado ao uso de substância; ausências, suspensões ou expulsões da escola relacionadas a substância; negligência dos filhos ou dos afazeres domésticos)
- (2) uso recorrente da substância em situações nas quais isto representa perigo físico (por ex., dirigir um veículo ou operar uma máquina quando prejudicado pelo uso da substância)
- (3) problemas legais recorrentes relacionados à substância (por ex., detenções por conduta desordeira relacionada a substância)
- (4) uso continuado da substância, apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos da substância (por ex., discussões com o cônjuge acerca das consequências da intoxicação, lutas corporais)

10.4 VALIDAÇÃO MÉDICA

EMMA

Estudo de mortalidade e morbidade
do acidente vascular cerebral

Validação Médica

Número de ordem: _____ Registro Hospitalar: _____

Nome: _____

Diagnóstico de saída _____

Tomografia	Encaminhado HC ou outro	Internação
Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()

Avaliação Médica

Data do AVC: ____/____/____

- Preenche critérios para acidente vascular cerebral: Sim () Não () Dados insuficientes ()
- Preenche critérios para episódio isquêmico transitório: Sim () Não () Dados insuficientes ()
- Em caso de AIT, trata-se de 1º evento? : Sim () Não () Dados insuficientes () Não se aplica ()
- Em caso negativo, qual o diagnóstico mais provável: _____
- Em caso de AVC confirmado, trata-se de primeiro evento? Sim () Não () Dados insuficientes () Não se aplica ()
- O laudo da tomografia comprova AVC? Sim () Não () Dados insuficientes () Não se aplica ()
- O laudo da tomografia exclui AVC? Sim () Não () Dados insuficientes () Não se aplica ()
- No caso de AVC, qual o diagnóstico a ser considerado como principal (CID 10 – I60 a I69)? [veja o quadro]
- no caso de I 67.8, qual seria a etiologia provável? Isquêmica () Hemorrágica () Dados Insuficientes () Não se aplica ()

Observações atualizadas pelo médico com dados do prontuário ou sistema HU:

- Data do AVC ____/____/____ Hora: ____:____ Período: Manhã ____ Tarde ____ Noite ____
- Antecedentes pessoais prévios ao AVC (só anotar os recentes): _____
- Presença de FA: Sim () Crônica ____ Aguda ____ Sem dados ____ Não () Dados insuficientes ()
- Paciente evoluiu a óbito? Sim () Não () Dados insuficientes () Não se aplica ()
- Causa óbito (se aplicável descrever Parte I): _____

CID 10 – Doenças cerebrovasculares		
G45 AVCs Isquêmicos Transitórios	I63.9 Infarto cerebral não especificado	I68. Transtornos cerebrovasculares em doenças classificadas em outra parte
I60 Hemorragia subaracnóide	I64 AVC não especificado como hemorrágico ou isquêmico	I69. Sequelas de doenças cerebrovasculares
I61 Hemorragia intracerebral	I67 Outras doenças cerebrovasculares	I69.3 Sequelas de infarto cerebral
I62 Outras hemorragias intracranianas não traumáticas	I67.8 Outras doenças cerebrovasculares especificadas: insuficiência cerebrovascular aguda ou crônica	I69.4 Sequelas de AVC não especificado como hemorrágico ou isquêmico
I63 Infarto cerebral	I67.9 Doenças cerebrovasculares não especificadas	I69.8 Sequelas de outras doenças cerebrovasculares e das não especificadas

10.5 SCID-I

EMMA

Estudo de mortalidade e morbidade
do acidente vascular cerebral

Episódios de humor, A1

EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (EDM) ATUAL

A . EPISÓDIOS DE HUMOR

NESTA SEÇÃO, SÃO AVALIADOS EPISÓDIOS: DEPRESSIVO MAIOR, MANÍACO, HIPOMANÍACO, TRANSTORNO DISTÍMICO, TRANSTORNO DE HUMOR DEVIDO A UMA CONDIÇÃO MÉDICA GERAL (CMG), TRANSTORNO DE HUMOR INDUZIDO POR SUBSTÂNCIA E OS ESPECIFICADORES DE EPISÓDIO. O TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E OS TRANSTORNOS BIPOLARES SÃO DIAGNOSTICADOS NO MÓDULO D.

EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

Agora eu vou lhe fazer mais algumas perguntas sobre o seu humor

No último mês

....houve algum período de tempo em que você se sentiu deprimido(a) ou na pior (pra baixo) na maior parte do dia, quase todos os dias? (como é que foi isso?)

SE SIM: Quanto tempo durou? (Durou duas semanas?)

....e quanto a perder o interesse ou o prazer pelas coisas que você costumava gostar?

SE SIM: Isso acontecia quase todos os dias? Quanto tempo durou? (durou duas semanas?)

CRITÉRIOS PARA EDM ATUAL

A . Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer

(1) humor deprimido na maior parte do dia? quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (p.ex.: sente-se triste ou vazio) ou observação feita por outros (p.ex. chora muito). Nota: Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.

?	1	2	3	
				A1

(2) interesse ou prazer acentuadamente diminuídos por todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (Indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros)

?	1	2	3	
				A2

SE NEM ITEM (1) OU ITEM (2) SÃO CODIFICADOS "3", VA PARA " EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO " A 12

NOTA: QUANDO AVALIAR OS ITENS SEGUINTE, CODIFIQUE "1" SE CLARAMENTE DEVIDO A UMA CONDIÇÃO MÉDICA GERAL, OU A DELÍRIOS OU ALUCINAÇÕES INCONGRUENTES COM O HUMOR

?= informação inadequada

1= ausente ou falso

2= subliminar

3= limiar ou verdadeiro

EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (EDM) ATUAL

PARA AS QUESTÕES SEGUINTE, FOCALIZE NAS **DUAS PIORES SEMANAS DO ÚLTIMO MÊS** (OU ENTÃO, NAS DUAS ÚLTIMAS SEMANAS, SE FICOU IGUALMENTE DEPRIMIDO O MÊS INTEIRO)

Durante este (PERÍODO DE DUAS SEMANAS)

...você perdeu ou ganhou peso? (Quanto?) (Você estava tentando perder peso sem estar em dieta (p.ex. mais de peso?)

SE NÃO: Como estava seu apetite? (Como estava o seu apetite comparado com seu apetite habitual?) (Você tinha que se forçar a comer?) (Você comia [menos/mais] que o habitual?) (Isso acontecia quase todos os dias?)

...como estava o seu sono?

(Dificuldades para pegar no sono, acordando frequentemente, dificuldades para continuar dormindo, acordando muito cedo OU dormindo demais? Quantas horas por noite isso ocorria comparado ao habitual? Isso acontecia quase todas as noites?)

...você estava tão inquieto(a) ou agitado(a) que não era capaz de ficar parado(a)? (Isso era tão forte que outras pessoas notavam? O que elas notavam? Isso acontecia quase todos os dias?)

SE NÃO: E quanto ao contrário, falando ou se movimentando mais devagar do que o normal para você? (Era tão forte que outras pessoas notavam? O que elas notavam? Isso acontecia quase todos os dias?)

....como estava sua energia? (Cansado(a) o tempo inteiro? Quase todos os dias?)

(3) perda ou ganho significativo de peso, sem ? 1 2 3
estar em dieta (p. ex.: uma alteração de mais que 5% do peso corporal em 1 mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias.
Nota: Em crianças, considere falha em apresentar os ganhos de peso esperados

Assinale se:

___ perda de peso ou diminuição do apetite
___ ganho de peso ou aumento do apetite

(4) insônia ou hipersonia quase todos os dias ? 1 2 3

Assinale se:

___ insônia
___ hipersonia

(5) agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento) ? 1 2 3

NOTA: CONSIDERE TAMBÉM O COMPORTAMENTO DURANTE A ENTREVISTA

Assinale se:

___ retardo psicomotor
___ agitação psicomotora

(6) fadiga ou perda de energia quase todos os dias ? 1 2 3

A3

A4

A5

A6

A7

A8

A9

A10

A11

A12

?= informação inadequada

1= ausente ou falso

2= subliminar

3= limiar ou verdadeiro

EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (EDM) ATUAL

Durante esse tempo...

...como você se sentia em relação a você mesmo(a)? (Inútil, sem valor?) (Quase todos os dias?)

SE NÃO: E quanto a se sentir culpado(a) por coisas que tinha feito ou deixado de fazer? (Quase todos os dias?)

...você tinha dificuldades de pensar ou de se concentrar? (Com que tipo de coisas isso interferia?) (Quase todos os dias?)

SE NÃO: Era difícil tomar decisões sobre coisas do dia-a-dia?(Quase todos os dias?)

...as coisas estavam tão ruins que você pensava muito em morte ou que estaria em melhor situação se estivesse morto(a)? E quanto a pensar em se ferir?

SE SIM: Você fez alguma coisa para se ferir ?

PELO MENOS CINCO DOS SINTOMAS ACIMA [A (1-9)] SÃO CODIFICADOS "3" E PELO MENOS UM DELES É O ITEM (1) OU (2)

NOTA: O critério B do DSM-IV (i.e., não satisfaz o critério para um Episódio Misto) foi omitido do scid.

(7) sentimento de inutilidade ou de culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente)

NOTA: CODIFIQUE "1" OU "2" SE APENAS BAIXA AUTO-ESTIMA

Assinale se:

___ inutilidade

___ culpa inadequada

(8) capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros)

Assinale se:

___ capacidade diminuída de pensar

___ indecisão

9) pensamentos recorrentes de morte (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

NOTA: CODIFIQUE "1" PARA AUTO-MUTILAÇÃO SEM IDEAÇÃO SUICIDA Assinale se:

___ pensamentos de morte recorrentes

___ ideação suicida

___ plano específico

___ tentativa de suicídio

1 2 3 A13

A14

A15

A 16

A17

A18

A19

A20

A21

A22

A23

1 3 A24

VÁ PARA EPISÓDIO DEPRESSIVO PASSADO A 12

?= informação inadequada

1= ausente ou falso

2= subliminar

3= limiar ou verdadeiro

EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (EDM) ATUAL

SE DÚBIO: Durante (ESTE EPISÓDIO DEPRESSIVO/ OUTRO EQUIVALENTE) ficou difícil para você trabalhar, cuidar das coisas em casa ou se relacionar com outras pessoas?

C. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo

? 1 2 3

VÁ PARA
EPISÓDIO
DEPRESSIVO
MAIOR PAS-
SADO A12

A25

NOTA: O CRITÉRIO B DO DSM-IV (I.E.), NÃO SATISFAZ O CRITÉRIO PARA UM EPISÓDIO MISTO) FOI OMITIDO DO SCID.

Pouco antes disso começar, você estava fisicamente doente?

D. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p.ex. droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral (p.ex. hipotireoidismo)

? 1 3

DEVIDO A
USO DE
SUBSTÂNCIA
OU DE CMG,
VÁ PARA
EPISÓDIO
DEPRESSIVO
MAIOR
PASSADO
A12

A26

SE SIM: O que o médico disse?

Pouco antes disso começar, você estava usando algum medicamento?

SE SIM: Houve alguma mudança na quantidade que você estava usando?

Pouco antes disso começar, você estava bebendo ou usando drogas?

SE HÁ ALGUM INDICAÇÃO DE QUE A DEPRESSÃO PODE SER SECUNDÁRIA (i.e., UMA CONSEQUÊNCIA FISIOLÓGICA DIRETA DE UMA CMG OU SUBSTÂNCIA): VÁ PARA CGM/SUBSTÂNCIA A 43 E RETORNE AQUI PARA AVALIAR SE "1" OU "3"

EPISÓDIO
PRIMÁRIO
DE HUMOR

Condições Médicas Gerais incluem:

doença neurológica degenerativa (p.ex. doença de Parkinson) acidente cerebrovascular (p.ex.: derrame), condições metabólicas (p. ex. deficiência de vitamina B - 2), condições endócrinas (p.ex.: hiper e hipo tireoidismo, hiper e hipoadrenocortical), infecções virais e outras infecções (p.ex.: hepatite, mononucleose infecciosa, HIV) certos cânceres (p.ex.: carcinoma pancreático).

Substâncias etiológicas incluem: álcool, anfetaminas, cocaína, alucinógenos, inalantes, opióides, agentes antineoplásicos, fenilciclídina, sedativos, hipnóticos, ansiolíticos, analgésicos. Medicamentos incluem anti-hipertensivos, anticoncepcionais, corticosteróides, esteróides anabólicos, agentes anticancerígenos, analgésicos, drogas anticolinérgicas, medicação cardíaca.

CONTINUE
ABAIXO

?= informação inadequada

1= ausente ou falso

2= subliminar

3= limiar ou verdadeiro

EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (EDM) ATUAL

(Isso começou logo depois que alguém próximo a você morreu?)

E. Os sintomas não são melhor explicados por Luto, ou seja, após a perda de um ente querido, os sintomas persistem por mais de 2 meses ou são caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.

1	3
LUTO SIM- PLES VÁ PARA EPISÓDIO DEPRES- SIVO MAI- OR PAS- SADO* A12	NÃO É LUTO SIMPLES CONTINUE ABAIXO

A27

OS CRITÉRIOS A, C, D e E PARA EPI-
SÓDIO DEPRESSIVO MAIOR SÃO
CODIFICADOS "3"

1	3
VÁ PARA EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PAS- SADO* A12	EPISÓDIO DEPRES- SIVO MAI- OR ATUAL

A28

Quantas vezes diferentes você esteve(deprimido (a) / OUTRO EQUIVALENTE) quase todos os dias, por pelo menos duas semanas, e teve muito dos sintomas que você descreveu, como por exemplo (SINTOMAS DO PIOR EPISÓDIO)?

Número total de Episódios Depressivos Maiores, incluindo o atual (CODIFIQUE 99 SE MUITO NUMEROSO OU INDISTINTO PARA CONTAR)

A29

NOTA: PARA ANOTAR DETALHES DE EPISÓDIOS PASSADOS, VÁ PARA J.9 (OPCIONAL).

?= informação inadequada

1= ausente ou falso

2= subliminar

3= limiar ou verdadeiro

EDM Passado

***EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO CRITÉRIOS PARA EDM**

SE NÃO ESTIVER DEPRIMIDO(A) ATUALMENTE: Já houve, alguma vez na sua vida, momento em que você se sentiu deprimido(a) ou na pior, na maior parte do dia, quase todos os dias? (Como é que foi isso?)

SE ESTIVER DEPRIMIDO(A) ATUALMENTE MAS OS CRITÉRIOS NÃO FORAM PREENCHIDOS, RASTREAR EDM PASSADO: houve alguma outra vez em que você se sentiu deprimido(a) ou na pior na maior parte do dia quase todos os dias? (Como é que foi isso?)

SE SIM: Quando foi isso? Quanto tempo durou? (Durou duas semanas?)

SE HOUVE HUMOR DEPRESSIVO NO PASSADO: Durante aquele tempo, você perdeu o interesse ou o prazer pelas coisas que você costumava gostar?

Como é que foi isso?

SE NÃO HOUVE HUMOR DEPRESSIVO NO PASSADO: Já houve algum momento em que você perdeu o interesse ou o prazer pelas coisas que você costumava gostar?

(Como é que foi isso?)

SE SIM: Quando foi isso? Isso acontecia quase todos os dias? Quanto tempo durou? (Durou duas semanas?)

Você já teve mais de um momento como aquele? (Qual dos momentos foi o pior?)

SE DÚBIO: Você já teve qualquer momento como aquele durante este último ano?

A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior, pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer.

(1) humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (p.ex.: sente-se triste ou vazio) ou observação feita por outros (p.ex.: chora muito).

Nota: Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.

2) interesse ou prazer acentuadamente diminuídos por todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros)

NOTA: SE MAIS DE UM EPISÓDIO PASSADO É SUGERIDO, SELECIONE O "PIOR" DELES PARA SEUS QUESTIONAMENTOS SOBRE UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO. ENTRETANTO, SE HOUVE UM EPISÓDIO NO ÚLTIMO ANO, PERGUNTE SOBRE AQUELE EPISÓDIO MESMO QUE NÃO TENHA SIDO O PIOR.

? 1 2 3 A52

? 1 2 3 A53

SE NEM O ITEM (1) NEM O ITEM (2) SÃO CODIFICADOS "3", VÁ PARA EPISÓDIO MAIOR ATUAL A 18

?= informação inadequada

1= ausente ou falso

2= subliminar

3= limiar ou verdadeiro

EDM Passado

NAS QUESTÕES SEGUINTE, FOCALIZE NAS **DUAS PIORES SEMANAS** DO EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO QUE VOCÊ ESTÁ INVESTIGANDO

NOTA: QUANDO AVALIAR OS ITENS SEGUINTE, CODIFIQUE "1" SE FOI CLARA E DIRETAMENTE DEVIDO A UMA CONDIÇÃO MÉDICA GERAL, OU A DELÍRIOS OU ALUCINAÇÕES INCONGRUENTES COM O HUMOR.

Durante (AQUELE PERÍODO DE DUAS SEMANAS) ...

... você perdeu ou ganhou peso? (Quanto?) (Você estava tentando perder peso?)	(3) perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (p. ex.: uma alteração de mais de 5% do peso corporal em 1 mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias, Nota: Em crianças considere falha em apresentar os ganhos de peso esperados.	? 1 2 3	A54
SE NÃO: Como estava seu apetite (Em comparação com o habitual?) (Você tinha que se forçar a comer?) (Você comia [menos/mais] que o habitual?) (Isso acontecia quase todos os dias?)	Assinale se: ___ perda de peso ou diminuição do apetite ___ ganho de peso ou aumento do apetite		A55 A56
... como estava o seu sono? (Dificuldades para pegar no sono, acordando frequentemente, dificuldades em ficar acordado, acordando muito cedo, ou, dormindo demais? Quantas horas por noite comparado com o habitual? Isso acontecia quase todas as noites?)	(4) insônia ou hipersonia quase todos os dias	? 1 2 3	A57
	Assinale se: ___ insônia ___ hipersonia		A58 A59
... você estava tão inquieto(a) ou agitado(a) que não era capaz de ficar parado(a)? (Isso era tão forte que outras pessoas notavam? O que elas notavam? Isso acontecia todos os dias?)	(5) agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento)	? 1 2 3	A60
SE NÃO: E o contrário: falando ou se movendo mais devagar do que o normal para você? (Era tão forte que outras pessoas notavam? O que elas notavam? Isso acontecia quase todos os dias?)	Assinale se: ___ agitação psicomotora ___ retardo psicomotor		A61 A62
... como estava sua energia? Cansado(a) o tempo inteiro? Quase todos os dias	(6) fadiga ou perda de energia quase todos os dias?	? 1 2 3	A63

?= informação inadequada

1= ausente ou falso

2= subliminar

3= limiar ou verdadeiro

		Episódios de humor, A14				
		EDM Passado				
Durante aquele tempo	(7) sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente)	?	1	2	3	A64
...como você se sentia em relação a você mesmo(a)? (Inútil, sem valor?) (Quase todos os dias?)						
SE NÃO: E quanto a se sentir culpado(a) por coisas que tinha feito ou deixado de fazer? (Quase todos os dias?)	NOTA: CODIFIQUE "1" OU "2" PARA BAIXA AUTO-ESTIMA, MAS NÃO SENTIMENTO DE INUTILIDADE					
	Assinale se					
	___ Sentimento de Inutilidade					A65
	___ Culpa inadequada					A66
...você tinha dificuldades de pensar e de se concentrar? (Com que tipo de coisas isso interferia?) (Quase todos os dias?)	(8) capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros)	?	1	2	3	A67
	Assinale se					
SE NÃO: Era difícil tomar decisões sobre coisas do dia-a-dia? (Quase todos os dias?)	___ capacidade de pensar diminuída					A68
	___ indecisão					A69
... As coisas estavam tão ruins que você pensava muito em morte ou que estaria em melhor situação se estivesse morto(a)? E quanto a pensar em se ferir?	(9) pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio	?	1	2	3	A70
SE SIM: Você fez alguma coisa para se ferir?	NOTA: CODIFICAR "1" PARA AUTOMUTILAÇÃO OU SEM IDEAÇÃO SUICIDA.					
	Assinale se:					
	___ Pensamentos de morte recorrentes					A71
	___ Ideação suicida					A72
	___ Plano específico					A73
	___ Tentativa de suicídio					A74

?= informação inadequada	1= ausente ou falso	2= subliminar	3= limiar ou verdadeiro
--------------------------	---------------------	---------------	-------------------------

EDM Passado

PELO MENOS CINCO DOS SINTOMAS ACIMA [A (1-9)] SÃO CODIFICADOS "3"

E PELO MENOS UM DELES É O ITEM (1) OU (2)

SE AINDA NÃO PERGUNTADO: Já houve algum outro momento em que você estava (deprimido(a) /OUTRO EQUIVALENTE) e teve até mais sintomas do que os que eu acabei de perguntar?

1	3
CONTINUE ABAIXO	

SE SIM: RETORNE A "EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO" A. 12, E VERIFIQUE SE JÁ HOVE QUALQUER OUTRO EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR QUE FOI MAIS GRAVE E/OU CAUSOU MAIS SINTOMAS. SE POSITIVO, PERGUNTE SOBRE AQUELE EPISÓDIO

SE NÃO: VÁ PARA "EPISÓDIO MANÍACO ATUAL" A 18.

NOTA: o critério B do DSM-IV (i.e., não preenche os critérios para um Episódio Misto) foi omitido do SCID.

SE DÚBIO: Durante (este episódio depressivo/OUTRO EQUIVALENTE) ficou difícil para você trabalhar, cuidar das coisas em casa, ou se relacionar com outras pessoas?

C. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo

?	1	2	3

SE AINDA NÃO PERGUNTADO: Já houve algum outro momento em que você esteve (deprimido(a)/ OUTRO EQUIVALENTE) e isso lhe causou ainda mais problemas do que esta vez que eu acabei de perguntar?

CONTINUE NA PRÓXIMA PÁGINA

SE SIM: RETORNE A "EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO" A. 12, E VERIFIQUE SE HOVE QUALQUER OUTRO EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR QUE FOI MAIS GRAVE E/OU CAUSOU MAIS SINTOMAS. SE POSITIVO, PERGUNTE SOBRE AQUELE EPISÓDIO.

SE NÃO: VÁ PARA "EPISÓDIO MANÍACO ATUAL" A 18.

?= informação inadequada

1= ausente ou falso

2= subliminar

3= limiar ou verdadeiro

EDM Passado

Pouco antes disso começar, você estava fisicamente doente?

D. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p.ex.: droga de abuso, ou medicamento) ou de uma condição médica geral (p.ex. hipotireoidismo)

?

1

3

A77

DEVIDO
AO USO DE
SUBST.
OU CMG

SE SIM: O que o médico disse?

Pouco antes disso começar, você estava usando algum medicamento?

SE SIM: Houve alguma mudança na quantidade que você estava usando?

Pouco antes disso começar, você estava bebendo ou usando drogas?

SE HÁ QUALQUER INDICAÇÃO DE QUE A DEPRESSÃO POSSA SER SECUNDÁRIA (i.e., UMA CONSEQUÊNCIA FISIOLÓGICA DIRETA DE UMA CMG OU SUBSTÂNCIA), VÁ PARA "CMG/SUBSTÂNCIA" A. 43/45 E RETORNE AQUI PARA AVALIAR SE "1" OU "3".

REFERIR-SE À LISTA DE CONDIÇÕES MÉDICAS GERAIS E SUBSTÂNCIAS, A4.

EPISÓDIO
PRIMÁRIO
DE HUMOR

CONTINUE

SE DESCONHECIDO: Já houve algum outro momento em que você esteve tão deprimido(a) quanto dessa vez, mas não estava (usando SUBSTÂNCIA/doente com CMG)?

SE SIM: RETORNE A "EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO," A.12 E VERIFIQUE SE JÁ HOUVE QUALQUER OUTRO EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR QUE FOI MAIS GRAVE OU QUE CAUSOU MAIS SINTOMAS. SE POSITIVO, PERGUNTE SOBRE AQUELE EPISÓDIO.

SE NÃO: VÁ PARA "EPISÓDIO MANÍACO ATUAL" A. 18

?= informação inadequada

1= ausente ou falso

2= subliminar

3= limiar ou verdadeiro

EDM Passado

(Isso começou logo depois que alguém próximo a você morreu?)

E. Os sintomas não são melhor explicados por Luto simples, ou seja, após a perda de um ente querido, os sintomas persistem por mais que 2 meses ou são caracterizados por acentado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.

?

1

LUTO
SIM-
PLES

3

PELO ME-
NOS UM
EPISÓDIO
NÃO É
LUTO SIM-
PLES

A78

SE DESCONHECIDO: Já houve algum outro momento em que você estivesse tão deprimido(a) quanto dessa vez e que não ocorreu depois que alguém próximo tinha morrido?

SE SIM: RETORNE A "EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO" A.12 E VERIFIQUE SE HOUVE QUALQUER OUTRO EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR QUE FOI MAIS GRAVE E/OU CAUSOU MAIS SINTOMAS. SE POSITIVO, PERGUNTE SOBRE AQUELE EPISÓDIO.

SE NÃO: VÁ PARA "EPISÓDIO MANIACO ATUAL," A. 18.

CONTINUE

OS CRITÉRIOS A, C, D e E do EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR SÃO CODIFICADOS "3"

1

3

A79

VÁ PARA
"EPISÓDIO
MANIACO
ATUAL"
A 18EPISÓDIO
DEPRES-
SIVO
MAIOR
PASSADO

Quantos anos você tinha quando começou (EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO)?

Idade de início do Episódio Depressivo Maior Passado codificado acima

Quantas vezes diferentes você esteve (deprimido(a)/OUTRO EQUIVALENTE) quase todos os dias por pelo menos duas semanas e teve vários dos sintomas que você descreveu, como por exemplo, (SINTOMAS DO PIOR EPISÓDIO)?

Número total de Episódios Depressivos Maiores (CODIFIQUE 99 SE MUITO NUMEROSOS OU INDISTINTOS PARA CONTAR

NOTA: PARA ANOTAR DETALHES DE OUTROS EPISÓDIOS PASSADOS, VÁ PARA J.9 (OPCIONAL)

?= informação inadequada

1= ausente ou falso

2= subliminar

3= limiar ou verdadeiro

10.6 HDRS-17

Guia da entrevista estruturada para a Escala de Avaliação de Depressão Hamilton

Nome do paciente: _____ Data: ____/____/____

Introdução: Gostaria de lhe fazer algumas perguntas sobre a última semana. Como você tem se sentido desde a última (dia da semana)? (Se paciente ambulatorial) Você tem trabalhado? Por que não?

<p>1. Como tem estado seu humor na última semana? Você tem se sentido para baixo ou deprimido? Triste? Sem esperança? Na última semana, com que frequência você se sentiu assim? Todos os dias? O dia inteiro? Você tem chorado?</p> <p>Humor depressivo</p> <p>tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade</p> <p>0 – ausente</p> <p>1 – sentimentos relatados somente se perguntados</p> <p>2 – sentimentos relatados verbal e espontaneamente</p> <p>3 – sentimentos evidentes na expressão facial, postura, voz e tendência ao choro</p> <p>4 – o paciente comunica quase que exclusivamente esses sentimentos, tanto em seu relato verbal como na comunicação não verbal.</p> <p>Se pontuou de 1 a 4, pergunte: Há quanto tempo você tem se sentido desta maneira?</p>	<p>4. Como tem sido seu sono na última semana? Você teve alguma dificuldade em iniciar o sono? Após se deitar, quanto tempo leva para conseguir dormir? Em quantas noites nesta semana você teve problemas para iniciar o sono?</p> <p>Insônia inicial</p> <p>0 – sem dificuldades para iniciar o sono</p> <p>1 – queixa-se de dificuldade ocasional para iniciar o sono ou seja, mais que meia hora</p> <p>2 – queixa-se de dificuldade para iniciar o sono toda noite</p>
<p>2. Você tem se sentido especialmente autocrítico nesta última semana, sentindo que fez coisas erradas ou decepcionou outras pessoas? SE SIM: Quais foram esses pensamentos? Você tem se sentido culpado em relação a coisas que fez ou não fez? Você tem pensado que, de alguma maneira, você é responsável pela sua depressão? Você sente que está sendo punido ficando doente?</p> <p>Sentimentos de culpa</p> <p>0 – ausente</p> <p>1 – auto reprovação, acha que desapontou outras pessoas</p> <p>2 – ideias de culpa ou ruminções de erros ou ações pecaminosas no passado</p> <p>3 – paciente acha que a doença atual é uma punição, delírios de culpa</p> <p>4 – ouve vozes que o acusam ou denunciam e/ou experiencia alucinações visuais ameaçadoras</p>	<p>6. A que horas você tem acordado pela manhã na última semana? Se cedo: Acorda com despertador ou sozinho? A que horas você normalmente acorda (ou seja, antes de ficar deprimido)?</p> <p>Insônia tardia</p> <p>0 – sem dificuldade</p> <p>1 – acorda durante a madrugada mas volta a dormir</p> <p>2 – não consegue voltar a dormir se levanta da cama durante a noite</p>
<p>3. Nesta última semana, você teve pensamentos de que não vale a pena viver ou de que você estaria melhor morto? Ou pensamentos de se machucar ou até de se matar? SE SIM: O que você tem pensado sobre isso? Você já se machucou?</p> <p>Suicídio</p> <p>0 – ausente</p> <p>1 – acha que não vale a pena viver</p> <p>2 – deseja estar morto ou pensa em uma possível morte para si</p> <p>3 – ideias ou atitudes suicidas</p> <p>4 – tentativas de suicídio</p>	<p>7. Como você tem passado seu tempo na última semana (quando não está no trabalho)? Você se sente interessado em fazer (estas atividades) ou você tem que se forçar? Você parou de fazer atividades que costumava fazer? SE SIM: Por que? Há alguma coisa que você aguarda ansiosamente?</p> <p>Trabalho a atividades</p> <p>0 – sem dificuldade</p> <p>1 – pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza, relacionado atividade, trabalho ou <i>hobbies</i>.</p> <p>2 – perda de interesse em atividades ou indiretamente, indecisão ou vacilo (sente que tem que se forçar para trabalhar ou fazer atividades)</p> <p>3 – diminuição no tempo gasto em atividades ou queda de produtividade, no hospital o paciente se ocupa por menos de três horas/dia em atividades, com exceção de tarefas da enfermaria</p> <p>4 – parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital sem atividades com exceção de tarefas da enfermaria ou não consegue realizar tais tarefas sem ajuda</p>

<p>8. Avaliação baseada na observação durante a entrevista Retardo lentificação do pensamento ou discurso, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora 0 – pensamento e discurso normais 1 – lentificação discreta à entrevista 2 – lentificação óbvia durante a entrevista 3 – estupor completo</p>	<p>12. Como tem estado seu apetite nesta última semana? Como se compara ao seu apetite habitual? Você tem tido que se forçar a comer? As outras pessoas têm que insistir para você comer? Sintomas somáticos (gastrointestinais) 0 – nenhum 1 – perda de apetite, mas come sem necessidade de insistência 2 – dificuldade para comer sem insistência</p>
<p>9. Avaliação baseada na observação durante a entrevista Agitação 0 – nenhuma 1 – inquietação 2 – mexe as mãos, cabeça, etc. 3 – movimenta-se bastante, não consegue permanecer sentado durante a entrevista 4 – retorce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios</p>	<p>13. Como tem estado sua "energia" nesta última semana? Você se sente cansado o tempo todo? Nesta última semana, você teve dor nas costas, dor de cabeça ou dor muscular? Nesta última semana, você tem sentido um peso nos ombros, costas ou cabeça? Sintomas somáticos (gerais) 0 – nenhum 1 – peso em membros, costas ou cabeça, dor nas costas, cabeça ou muscular, perda de energia e fadigabilidade 2 – algum sintoma óbvio</p>
<p>10. Você tem se sentido especialmente tenso ou agitado nesta última semana? Você tem estado preocupado com coisas pouco importantes, com as quais normalmente não se preocuparia? SE SIM: Com o que, por exemplo? Ansiedade psíquica 0 – sem dificuldade 1 – tensão e irritabilidade subjetivas 2 – preocupa-se com trivialidades 3 – atitude apreensiva aparente na face ou discurso 4 – paciente expressa medo sem ser perguntado</p>	<p>14. Como tem estado o seu interesse em sexo nesta semana? (não estou perguntado-lhe sobre performance, mas sobre seu interesse por sexo: O quanto você tem pensado nisso? Houve alguma mudança em seu interesse por sexo em relação à época em que você estava deprimido?) Isso é algo em que você tem pensado muito? Se não: Isso é pouco habitual para você? Sintomas genitais perda de libido, distúrbios menstruais 0 – ausente: sem perda ou informação inadequada 1 – leve ou infrequente perda de libido, performance sexual prejudicada 2 – óbvio e severo: perda completa do interesse sexual</p>
<p>11. Na última semana, você sofreu de alguns dos seguintes sintomas físicos? Leia a lista parando após cada sintoma para a resposta. O quanto estes sintomas o incomodaram na última semana? Quão intensos eles foram? Quanto tempo ou com que frequência você os teve? Nota: Não considerar se claramente relacionados à medicação (por exemplo, boca seca e imipramina) Ansiedade (somática) Concomitantes de ansiedade, como GI (boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação), CV (palpitação, cefaleia), respiratórias. (hiperventilação, suspiros), ter que urinar frequentemente, sudorese 0 – ausente 1 – duvidoso ou trivial: sintomas menores, relatados quando perguntados 2 – leve: paciente descreve espontaneamente os sintomas, que não são incapacitantes 3 – moderada: maior número e frequência que 2, acompanhado de estresse subjetivo e prejudica o funcionamento normal 4 – grave: numerosos sintomas, persistentes e incapacitantes na maior parte do tempo ou ataques de pânico quase diariamente</p>	<p>15. Na última semana, o quanto seus pensamentos têm focalizado na sua saúde física ou no funcionamento do seu corpo (comparado ao seu pensamento habitual?) Você se queixa muito de sintomas físicos? Você tem se deparado com situações em que você pede ajuda para fazer coisas que poderia fazer sozinho? SE SIM: Como o que, por exemplo? Com que frequência isto tem ocorrido? Hipocondria 0 – ausente 1 – <i>self-absorption (bodily)</i> 2 – preocupação com a saúde 3 – queixas frequentes, pedidos de ajuda, etc. 4 – delírios hipocondríacos</p> <p>16. Você perdeu algum peso desde que essa (depressão) começou? SE SIM: Quanto? SE INCERTO: Você acha que suas roupas estão mais folgadas? Perda de peso desde o início da doença ou última avaliação? 0 – sem perda de peso ou perda de peso NÃO causada pela doença atual 1 – perda de peso provavelmente causada pela doença atual. Perda de peso de meio quilo 2 – perda de peso definitivamente causada pela doença atual. Perda de meio quilo ou mais</p>
	<p>17. Avaliação baseada na observação durante a entrevista Insight 0 – reconhece estar deprimido e doente OU não estar deprimido no momento 1 – reconhece a doença mas atribui a causa a má alimentação, clima, excesso de trabalho, vírus, necessidade de descanso, etc. 2 – nega estar doente</p>

10.7 PHQ-9

Estudo de mortalidade e morbidade
do acidente vascular cerebral

Patient Health Questionnaire: PHQ-9

Número de ordem:	Registro Hospitalar:
Nome:	Data: / /

Nas últimas duas semanas com que frequência você se sentiu incomodado por algum dos problemas abaixo?	Nunca (0)	Várias Vezes (1)	Mais da metade dos dias (2)	Quase todo dia (3)
1. Pouco interesse ou prazer em fazer as atividades do dia a dia				
2. Sentindo-se para baixo, deprimido ou sem esperança				
3. problemas para pegar no sono, continuar dormindo ou por dormir demais				
4. Sentindo-se cansado ou com pouca energia				
5. Com pouco apetite ou comendo demais				
6. Sentido mal com você mesmo ou que você é um fracasso ou que você põe você mesmo ou sua família para baixo				
7. Problemas de concentração, como para ler jornal ou assistir televisão				
8. Está se movimentando ou falando tão devagar que outras pessoas notaram? Ou ao contrário que você está tão agitado ou inquieto que você acaba se movimentando mais do que o habitual				
9. Pensamentos que seria melhor você morrer ou se ferir de alguma maneira				
Escore total =				

Se você apresentou algum problema, o quanto esses problemas atrapalharam você no trabalho, a cuidar das coisas em casa ou na sua relação com outras pessoas

- () Não atrapalhou
 () Atrapalhou um pouco
 () Atrapalhou muito
 () Atrapalhou demais

Gravidade da depressão de acordo com PHQ-9 escore (preenchimento médico):

Mínima (0 - 4) _____
Leve (5 - 9) _____
Moderada (10 - 14) _____
Moderadamente grave (15 - 19) _____
Grave (20 - 27) _____

10.8 MEEM

EMMA

Estudo de mortalidade e morbidade
do acidente vascular cerebral

Mini Exame do Estado Mental

ORIENTAÇÃO NO TEMPO Em que ano nós estamos? () Em que estação do ano nós estamos? () Em que mês nos estamos? () Em que dia da semana nós estamos? () Em que dia do mês nós estamos? ()	___ / 5
ORIENTAÇÃO NO ESPAÇO Em que Estado nós estamos? () Em que cidade nós estamos? () Em que bairro nós estamos? () O que é este prédio em que estamos? () Em que a andar nós estamos? ()	___ / 5
REGISTRO Agora preste atenção. Eu vou dizer três palavras e o(a) Sr.(a) vai repeti-las quando eu terminar. Certo? As palavras são: CARRO (pausa), VASO (pausa), BOLA (pausa). Agora repita as palavras para mim. (Permita 5 tentativas mas pontue apenas a primeira) Carro () Vaso () Bola ()	___ / 3
ATENÇÃO E CÁLCULO Agora eu gostaria que o(a) Sr.(a) subtraísse 7 de 100 e do resultado subtraísse 7. Então, continue subtraindo 7 de cada resposta até eu mandar parar. Entendeu? (pausa) Vamos começar: quanto é 100 menos 7? 93 () 86 () 79 () 72 () 65 () Se não atingir o escore máximo, peça: Solete a palavra MUNDO. Corrija os erros de soletração e então peça: Agora solete a palavra MUNDO de trás pra frente: O() D() N() U() M()	___ / 5
MEMÓRIA DE EVOCAÇÃO Peça: Quais são as três palavras que eu pedi que o(a) Sr.(a) memorizasse? (Não forneça pistas) Carro () Vaso () Bola ()	___ / 3
LINGUAGEM Aponte o lápis e o relógio e pergunte: O que é isto? Relógio (). O que é isto? Lápis ()	___ / 2
Agora eu vou pedir para o(a) Sr.(a) repetir o que eu vou dizer. Certo? Então repita: NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ ()	___ / 1
Agora ouça com atenção porque eu vou pedir para o(a) Sr.(a) fazer uma tarefa. (pausa) Pegue este papel com a mão direita (pausa), () com as duas mãos dobre ao meio (pausa), () em seguida jogue-o no chão. ()	___ / 3
Por favor, leia isto e faça o que está escrito no papel. Mostre ao examinado a folha com o comando: Feche os olhos ()	___ / 1
Por favor, escreva uma sentença. Se o paciente não responder, peça: Escreva sobre o tempo. Coloque na frente do paciente um pedaço de papel em branco e um lápis ou caneta ()	___ / 1
Por favor, copie esse desenho.	___ / 1
Total	___ / 30

10.9 MoCA

EMMA

Estudo de mortalidade e morbidade
do acidente vascular cerebral

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Versão Experimental Brasileira

Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
Escolaridade: _____ Data de avaliação: ____/____/____
Sexo: _____ Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos
				☐ Contorno ☐ Números ☐ Ponteiros		___/5
NOMEAÇÃO						
						___/3
MEMÓRIA		Leia a lista de palavras. O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.		Rosto Veludo Igreja Margarida Vermelho	Sem Pontuação	
ATENÇÃO		Leia a sequência de números (1 número por segundo). O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 e em ordem indireta [] 7 4 2.		___/2		___/1
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros. [] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B		Subtração de 7 começando pelo 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto		___/3
LINGUAGEM		Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. [] O gato sempre se esconde embaixo do sofá quando o cachorro está na sala. []		___/2		___/1
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (H ≥ 11 palavras)		___/1		ABSTRAÇÃO		___/2
Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [] trem - bicicleta [] relógio - régua		___/2		EVOCAÇÃO TARDIA		___/5
Deve recordar as palavras SEM PISTAS [] [] [] [] [] []		Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS		OPCIONAL		___/6
Pista de categoria [] [] [] [] [] []		Pista de múltipla escolha [] [] [] [] [] []		ORIENTAÇÃO		___/6
[] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade		TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade		___/30		

© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org
Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmento
Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman

(UNIFESP-SP 2007)

10.10 TICS-M

EMMA

Estudo de mortalidade e morbidade
do acidente vascular cerebral

Versão Brasileira da Entrevista Telefônica para Avaliação do Estado Cognitivo - versão modificada (TICS-M)

Pontuação:
'1' para cada resposta correta
'0' para cada resposta incorreta

A. Orientação

1. (i) Que dia da semana é hoje?
- (ii) Qual a data de hoje?
- (iii) Em qual estação nós estamos?
2. Qual é sua idade?
3. Qual é o seu número de telefone?

Dia	<input type="text"/>
Dia	<input type="text"/>
Mes	<input type="text"/>
Ano	<input type="text"/>
Estação	<input type="text"/>
Idade	<input type="text"/>
Telefone	<input type="text"/>
Total A	<input type="text"/>

B. Registro / Memória imediata

4. Eu vou ler uma lista de 10 palavras. Por favor, ouça com atenção e tente gravar estas palavras na sua memória. Quando eu terminar, você tem que me dizer todas as palavras que você lembrar, não importa a ordem. Você está pronto(a)?

Cabana	<input type="text"/>
Cachimbo	<input type="text"/>
Elefante	<input type="text"/>
Peito	<input type="text"/>
Seda	<input type="text"/>
Teatro	<input type="text"/>
Relógio	<input type="text"/>
Chicote	<input type="text"/>
Travesseiro	<input type="text"/>
Gigante	<input type="text"/>
Total B	<input type="text"/>

C. Atenção / Cálculo

5. (i) Por favor, quanto é 100 menos 7?
- (ii) Agora continue diminuindo 7 do número que sobrar até que eu peça para você parar.
6. Por favor, conte de 1 a 20, só que de trás para frente

93	<input type="text"/>
86	<input type="text"/>
79	<input type="text"/>
72	<input type="text"/>
65	<input type="text"/>
Sem erros	<input type="text"/>
Total C	<input type="text"/>

D. Memória de compreensão, semântica e episódica recente

7. O que as pessoas geralmente utilizam para cortar papel?
8. Qual é a planta verde cheia de espinhos encontrada no deserto?
9. Quem é o atual presidente do Brasil?
10. Quem é o atual governador do Estado? (adaptar conforme Estado)
11. Qual é o oposto de Leste?

Tesoura	<input type="text"/>
Cactus, macambira, mandacaru, palma ou qualquer planta similar	<input type="text"/>
Nome ou sobrenome	<input type="text"/>
Nome ou sobrenome	<input type="text"/>
Oeste	<input type="text"/>
Total D	<input type="text"/>

E. Linguagem/Repetição

12. Por favor, repita isso: Igreja Presbiteriana

Total E	<input type="text"/>
Correto	<input type="text"/>

F. Evocação tardia

13. Por favor, repita a lista de 10 palavras que eu li anteriormente

Cabana	<input type="text"/>
Cachimbo	<input type="text"/>
Elefante	<input type="text"/>
Peito	<input type="text"/>
Seda	<input type="text"/>
Teatro	<input type="text"/>
Relógio	<input type="text"/>
Chicote	<input type="text"/>
Travesseiro	<input type="text"/>
Gigante	<input type="text"/>
Total F	<input type="text"/>

Total Geral
máximo de 39 pontos

A Baccaro et al. *Validation of the Brazilian-Portuguese version of the Modified Telephone Interview for cognitive status among stroke patients.*
Geriatr Gerontol Int 2014

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adams HPJ, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24(1):35-41.

Almeida OP, Flicker L, Norman P, Hankey GJ, Vasikaran S, Van Bockxmeer FM, Jamrozik K. Association of cardiovascular risk factors and disease with depression in later life. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15:506-513.

Baccaro A, Segre A, Wang YP, Brunoni AR, Santos IS, Lotufo PA, Bensenor IM, Goulart AC. Validation of the Brazilian-Portuguese version of the Modified Telephone Interview for cognitive status among stroke patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(9):1118-1126.

Ballard C, Rowan E, Stephens S, Kalaria R, Kenny RA. Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke. *Stroke*. 2003;34(10):2440-2444.

Barber M, Stott DJ. Validity of the Telephone Interview for Cognitive Status (TICS) in post-stroke subjects. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(1):75-79.

Bensimon K, Herrmann N, Swardfager W, Yi H, Black SE, Gao FQ, Snaiderman A, Lanctôt KL. Kynurenine and depressive symptoms in a poststroke population. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1827-1835.

Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. The Mini-Mental State Examination in an outpatient population: influence of literacy. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52:1-7.

Bhugal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M. Lesion Location and Poststroke Depression. Systematic Review of the Methodological Limitations in the Literature. *Stroke*. 2004;35:794-802.

Bossù P, Salani F, Cacciari C, Picchetto L, Cao M, Bizzoni F, Rasura M, Caltagirone C, Robinson RG, Orzi F, Spalletta G. Disease outcome, alexithymia and depression are

differently associated with serum IL-18 levels in acute stroke. *Curr Neurovasc Res*. 2009;6(3):163-170.

Bour A, Rasquin S, Boreas A, Limburg M, Verhey F. How predictive is the MMSE for cognitive performance after stroke? *J Neurol*. 2015;257(4):630–637.

Carod-Artal FJ. Post-stroke depression (I). Epidemiology, diagnostic criteria and risk factors. *Rev Neurol*. 2006;42:794-802.

Carson AJ, MacHale S, Allen K, Lawrie SM, Dennis M, House A, Sharpe M. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet*. 2000; 356:122–126.

de Carvalho FR, Lima MG, Azevedo RCG, Soares RC, Caetano D. Translation from English to the Hamilton Self-Assessment Questionnaire for Depression. *J Bras Psiquiatr*. 1993;42(5):255–260.

Chan E, Altendorff S, Healy C, Werring DJ, Cipolotti L. The test accuracy of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) by stroke lateralisation. *Neurol Sci*. 2017;373:100-104.

Del-Bena CM, Vilela JAA, Crippa JAS, Hallak JEC, Labate CM, Zuairi AW. Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV – Clinical Version translated into Portuguese. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001;23(3):156-159.

Demeyere N, Riddoch MJ, Slavkova ED, Jones K, Reckless I, Mathieson P, Humphreys GW. Domain-specific versus generalized cognitive screening in acute stroke. *J Neurol*. 2016;263(2):306-315.

Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Hyman BT, Albert MS, Killiany RJ. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyralbased regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968-80.

Desmond DW, Moroney JT, Sano M, Stern Y. Mortality in patients with dementia after ischemic stroke. *Neurology*. 2002;59(4):537-543.

Dong Y, Sharma VK, Chan BP, Venketasubramanian N, Teoh HL, Seet RC, Tanicala S, Chan YH, Chen C. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-

Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *J Neurol Sci.* 2010;299(1-2):15-18.

Douven E, Köhler S, Rodriguez MMF, Staals J, Verhey FRJ, Aalten P. Imaging Markers of Post-Stroke Depression and Apathy: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* 2017;27(3):202-219.

Duering M, Righart R, Csanadi E, Jouvent E, Hervé D, Chabriat H, Dichgans M. Incident subcortical infarcts induce focal thinning in connected cortical regions. *Neurology.* 2012;79(20):2025-8.

Duro D, Simoes MR, Ponciano E, Santana I. Validation studies of the Portuguese experimental version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): confirmatory factor analysis. *J Neurol.* 2010;257(5):728-738.

Feigin VL, Lawes CM., Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag, V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009;(8):355-369.

Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, Barker-Collo S, Moran AE, Sacco RL, Truelsen T, Davis S, Pandian JD, Naghavi M, Forouzanfar MH, Nguyen G, Johnson CO, Vos T, Meretoja A, Murray CJ, Roth GA; GBD 2013 Writing Group.; GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology.* 2015;45(3):161-76.

Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, Mensah GA, Norrving B, Shiue I, Ng M, Estep K, Cercy K, Murray CJ, Forouzanfar MH. Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol.* 2016;15(9):913-24.

Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abdulle AB, Abera SF et al. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 2017;16:877-897.

Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 2017; 120(3):439-448.

First, MB, Spitzer, RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P)* New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, November 2002.

Fischl B, Liu A, Dale AM. Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Trans Med Imaging*. 2001;20(1): 70-80.

Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, van der Kouwe A, Killiany R, Kennedy D, Klaveness S, Montillo A, Makris N, Rosen B, Dale AM. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002;33(3):341-355.

GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71.

Gao HQ, Zhu HY, Zhang YQ, Wang LX. Reduction of cerebrospinal fluid and plasma serotonin in patients with post-stroke depression: A preliminary report. *Clin Invest Med*. 2008;31(6):E351-356.

Gorenstein C, Andrade LHSG, Zuardi AW. *Escalas de avaliação clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia*. São Paulo: Lemos-Editorial;2000.

Goulart AC, Fernandes TG, Santos IS, Alencar AP, Bensenor IM, Lotufo PA. Predictors of long-term survival among first-ever ischemic and hemorrhagic stroke in a Brazilian stroke cohort. *BMC Neurology*. 2013;24;13(1):51.

Goulart AC, Bustos IR, Abe IM, Pereira AC, Fedeli LM, Benseñor IM, Lotufo PA. A stepwise approach to stroke surveillance in Brazil: the EMMA (Estudo de Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral) study. *Int J Stroke*. 2010;5:284-289.

Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, Engedal K, Oksengard AR, Stenset V, Loken K, Aaberg M, Fure B. Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first-ever

stroke in patients without pre-existing cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;32:401-407.

Jiménez I, Sobrino T, Rodríguez-Yáñez M, Pouso M, Cristobo I, Sabucedo M, Blanco M, Castellanos M, Leira R, Castillo J. High serum levels of leptin are associated with post-stroke depression. *Psychol. Med*. 2009;39:1201-9.

Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modeling. *Lancet Neurol*. 2009;8:345-54.

Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Research*. 2002;109:143–148.

Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Maatta R, Nieminen P, Sotaniemi KA, Myllyla VV. Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke*. 1999;30(9):1875-1880.

Kesarwani M, Perez A, Lopez VA, Wong ND, Franklin SS. Cardiovascular comorbidities and blood pressure control in stroke survivors. *J Hypertens*. 2009;27(5):1056-63.

Knopman DS, Roberts RO, Geda YE, Pankratz VS, Christianson TJ, Petersen RC, Rocca WA. Validation of the telephone interview for cognitive status-modified in subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or dementia. *Neuroepidemiology*. 2010;34(1):34-42.

Krishnamurthi RV, Moran AE, Feigin VL, Barker-Collo S, Norrving B, Mensah GA, Taylor S, Naghavi M, Forouzanfar MH, Nguyen G, Johnson CO, Vos T, Murray CJ, Roth GA. GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20-64 Years in 1990-2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):190-202.

Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-613.

Li J, Zhao YD, Zeng JW, Chen XY, Wang RD, Cheng SY. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in post-stroke depression. *J Affect Disord*. 2014;168:373-379.

Li Q, Pardoe H, Lichter R, Werden E, Raffelt A, Cumming T, Brodtmann A. Cortical thickness estimation in longitudinal stroke studies: A comparison of 3 measurement methods. *Neuroimage Clin.* 2014;8:526-35.

Lotufo PA. Stroke in Brazil: a neglected disease. *Sao Paulo Med J.* 2005;123(1):3-4.

Lotufo PA, Goulart AC, Fernandes TG, Benseñor IM. A reappraisal of stroke mortality trends in Brazil (1979-2009). *Int J Stroke.* 2013;8(3):155-63.

Mallmann AB, Fuchs SC, Gus M, Fuchs FD, Moreira LB. Population-attributable risks for ischemic stroke in a community in South Brazil: a case-control study. *PLoS One.* 2012;7(4):e35680.

de Mello RF, Santos Ide S, Alencar AP, Benseñor IM, Lotufo PA, Goulart AC. Major Depression as a Predictor of Poor Long-Term Survival in a Brazilian Stroke Cohort (Study of Stroke Mortality and Morbidity in Adults) EMMA study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(3):618-625.

Mellon L, Brewer L, Hall P, Horgan F, Williams D, Hickey A. Cognitive impairment six months after ischaemic stroke: a profile from the ASPIRE-S study. *BMC Neurol.* 2015;15:31.

Mirza SS, Wolters FJ, Swanson SA, Koudstaal PJ, Hofman A, Tiemeier H, Ikram MA. 10-year trajectories of depressive symptoms and risk of dementia: a population-based study. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(7):628-635.

Mitchell AJ, Sheth B, Gill J, Yadegarfar M, Stubbs B, Yadegarfar M, Meader N. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: A meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder. *Gen Hosp Psychiatry.* 2017;47:48-60.

Moran GM, Fletcher B, Feltham MG, Calvert M, Sackley C, Marshall T. Fatigue, psychological and cognitive impairment following transient ischaemic attack and minor stroke: a systematic review. *Eur J Neurol.* 2014;21(10):1258-1267.

Narasimhalu K, Ang S, De Silva DA, Wong MC, Chang HM, Chia KS, Auchus AP, Chen CP. The prognostic effects of poststroke cognitive impairment no dementia and domain-

specific cognitive impairments in nondisabled ischemic stroke patients. *Stroke*. 2011;42(4):883-888.

O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, Rao-Melacini P, Zhang X, Pais P, Agapay S, Lopez-Jaramillo P, Damasceno A, Langhorne P, McQueen MJ, Rosengren A, Dehghan M, Hankey GJ, Dans AL, Elsayed A, Avezum A, Mondo C, Diener HC, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Pogosova N, Weimar C, Iqbal R, Diaz R, Yusoff K, Yusufali A, Oguz A, Wang X, Penaherrera E, Lanas F, Ogah OS, Ogunniyi A, Iversen HK, Malaga G, Rumboldt Z, Oveisgharan S, Al Hussain F, Magazi D, Nilanont Y, Ferguson J, Pare G, Yusuf; INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761-75.

Oksala NK, Jokinen H, Melkas S, Oksala A, Pohjasvaara T, Hietanen M, Vataja R, Kaste M, Karhunen PJ, Erkinjuntti T. Cognitive impairment predicts poststroke death in long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:1230 –1235.

Ormstad H, Aass HC, Amthor KF, Lund-Sørensen N, Sandvik L. Serum levels of cytokines, glucose, and hemoglobin as possible predictors of poststroke depression, and association with poststroke fatigue. *Int J Neurosci*. 2012 Nov;122(11):682-90.

Osório FL, Mendes AV, Crippa JA, Loureiro SR. Study of the Discriminative Validity of the PHQ-9 and PHQ-2 in a Sample of Brazilian Women in the Context of Primary Health Care. *Perspect Psychiatr Care*. 2009;45(3):216-227.

Paolucci S. Epidemiology and treatment of pos-stroke depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4:145-54.

Parikh RM, Lipsey JR, Robinson RG, Price TR. Two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: dynamic changes in correlates of depression at one and two years. *Stroke*. 198;18(3):579-84.

Pedroso VSP, Rachid MA, Teixeira AL. Biomarkers in Post-stroke Depression. *Curr Neurovasc Res*. 2016;13(2):163-73.

Pompili M, Venturini P, Campi S, Seretti ME, Montebovi F, Lamis DA, Serafini G, Amore M, Girardi P. Do stroke patients have an increased risk of developing suicidal

ideation or dying by suicide? An overview of the current literature. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(9):711-721.

Prisnie JC, Fiest KM, Coutts SB, Patten SB, Atta CA, Blaikie L, Bulloch AG, Demchuk A, Hill MD, Smith EE, Jetté N. Validating screening tools for depression in stroke and transient ischemic attack patients. *Int J Psychiatry Med.* 2016;51(3):262-277.

Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation.* 2016;133(4):422-33.

Robinson RG, Starr LB, Lipsey JR, Rao K, Price TR. A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: dynamic changes in associated variables over the first six months of follow-up. *Stroke.* 1984;15(3):510-517.

Robinson R.G., Jorge, R.E. Post-Stroke Depression: A Review. *Am J Psychiatry.* 2016;173(3),221-231.

Rodríguez T, Malvezzi M, Chatenoud L, Bosetti C, Levi F, Negri E, La Vecchia C. et al. Trends in stroke mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in the Americas: 1970-2000. *Heart.* 2006;92(4):453-60.

Román GC, Sachdev P, Royall DR, Bullock RA, Orgogozo JM, López-Pousa S, Arizaga R, Wallin A. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2004;226(1-2),81-87.

Rothenburg LS, Herrmann N, Swardfager W, Black SE, Tennen G, Kiss A, Gladstone DJ, Ween J, Snaiderman A, Lanctôt KL. The relationship between inflammatory markers and post-stroke cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2010;23(3),199-205.

Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, Lorentz L, Looi JC, Berman K, Ross A, Wen W, Zagami AS. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;21(5-6):275-83.

Schmidt P, Gaser C, Arsic M, Buck D, Förchler A, Berthele A, Hoshi M, Ilg R, Schmid VJ, Zimmer C, Hemmer B, Mühlau M. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *Neuroimage.* 2012;59(4):3774-3783.

Schram MT, Euser SM, de Craen AJ, Witteman JC, Frölich M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM, Westendorp RG. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(5):708-716.

Shi Y, Yang D, Zeng Y, Wu W. Risk Factors for Post-stroke Depression: A Meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:218.

Sivakumar L, Riaz P, Kate M, Jeerakathil T, Beaulieu C, Buck B, Camicioli R, Butcher K. White matter hyperintensity volume predicts persistent cognitive impairment in transient ischemic attack and minor stroke. *Int J Stroke.* 2017;12(3):264-272.

Spalletta G, Cravello L, Imperiale F, Salani F, Bossù P, Picchetto L, Cao M, Rasura M, Pazzelli F, Orzi F, Caltagirone C, Robinson RG, Cacciari C. Neuropsychiatric symptoms and interleukin-6 serum levels in acute stroke. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2015;25(4):255-263.

Srikanth VK, Anderson JF, Donnan GA, Saling MM, Didus E, Alpitsis R, Dewey HM, Macdonell RA, Thrift AG. Progressive dementia after first-ever stroke: a community-based follow-up study. *Neurology.* 2004;63:785-792.

Stopa SR, Malta DC, de Oliveira MM, Lopes CS, Menezes PR, Kinoshita RT. Prevalence of self-reported depression in Brazil: 2013 National Health Survey results. *Rev Bras Epidemiol.* 2015 Dec;18 Suppl 2:170-80.

Su JA, Chou SY, Tsai CS, Hung TH. Cytokine changes in the pathophysiology of poststroke depression. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012;34(1):35-39.

Tan HH, Xu J, Teoh HL, Chan BP, Seet RCS, Venketasubramanian N, Sharma VK, Chen CL, Dong Y. Decline in changing Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores is associated with post-stroke cognitive decline determined by a formal neuropsychological evaluation. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173291.

Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, Desmond DW, Stern Y, Sano M, Hauser WA, Mayeux R. Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort: results of a longitudinal study. *Neurology.* 1994;44(10):1885-1891.

Ten Brink AF, Verwer JH, Biesbroek JM, Visser-Meily JMA, Nijboer TCW. Differences between left- and right-sided neglect revisited: A large cohort study across multiple domains. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2017;39(7):707-723.

Terroni L, Amaro E, Iosifescu DV, Tinone G, Sato JR, Leite CC, Sobreiro MF, Lucia MC, Scaff M, Fráguas R. Stroke lesion in cortical neural circuits and post-stroke incidence of major depressive episode: a 4-month prospective study. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12(7):539-548.

Toole JF, Bhadelia R, Williamson JD, Veltkamp R. Progressive cognitive impairment after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2004;13(3):99-103.

Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacol Ther*. 2018;184:131-144.

Wei N, Yong W, Li X, Zhou Y, Deng M, Zhu H, Jin H. Post-stroke depression and lesion location: a systematic review. *J Neurol*. 2015;262:81–90

Williams LS, Brizendine EJ, Plue L, Bakas T, Tu W, Hendrie H, Kroenke K. Performance of the PHQ-9 as a screening tool for depression after stroke. *Stroke*. 2005 Mar;36(3):635-8.

Wong A, Wang D, Black SE, Nyenhuis DL, Shi L, Chu WC, Xiong YY, Au L, Lau A, Chan AY, Wong LK, Mok V. Volumetric magnetic resonance imaging correlates of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment neuropsychology protocols. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2015;37(9):1004-1012.

Yang L, Zhang Z, Sun D, Xu Z, Zhang X, Li L. The serum interleukin-18 is a potential marker for development of post-stroke depression. *Neurol Res*. 2010; 32(4):340-346.

Yang L, Zhang Z, Sun D, Xu Z, Yuan Y, Zhang X, Li L. Low serum BDNF may indicate the development of PSD in patients with acute ischemic stroke. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(5): 495-502.

Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, Geoffre C, Herrmann F, Moulias R, Hauw JJ. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy. *Neurobiol Aging*. 2003;24:213-219.