

Roberta Ferreira de Mello

Depressão pós-acidente vascular cerebral como preditor de mau prognóstico: avaliação de sobrevida em longo prazo no Estudo de Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral (Estudo EMMA)

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de Concentração: Educação e Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Alessandra Carvalho Goulart

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Mello, Roberta Ferreira de

Depressão pós-acidente vascular cerebral como preditor de mau prognóstico :
avaliação de sobrevida em longo prazo no Estudo de Mortalidade e Morbidade do
Acidente Vascular Cerebral (Estudo EMMA) / Roberta Ferreira de Mello. -- São
Paulo, 2015.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de Concentração: Educação e Saúde.
Orientadora: Alessandra Carvalho Goulart.

Descritores: 1.Acidente vascular cerebral 2.Depressão 3.Sobrevida
4.Mortalidade 5.Epidemiologia 6.Estudos de coortes

USP/FM/DBD-467/15

**Ao meu marido,
minha verdadeira fonte de energia**

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a minha orientadora pelo apoio, incentivo, paciência e críticas fundamentais para realização desse trabalho.

Aos Professores Paulo Andrade Lotufo e Isabela Judith Martins Benseñor pelo incentivo ao meu desenvolvimento profissional.

A minha amiga Angelita pelo apoio e auxílio técnico que foram fundamentais em diversos momentos.

A minha amiga Elisa que me ouviu nas horas de almoço.

A minha família que esteve sempre ao meu lado.

Ao meu marido Carlos pelo companheirismo incondicional.

E ao Nick por ser só amor.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADROS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Panorama do AVC no mundo e no Brasil.....	5
1.2 Fatores de risco cerebrovasculares e comorbidades nos pacientes pós-AVC	9
1.3 Panorama da depressão pós- AVC.....	10
1.4 Mortalidade associada à depressão pós-AVC	13
2. OBJETIVO	17
3. MÉTODOS	21
3.1 População e desenho do subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA	23
3.2 Definição do Acidente Vascular Cerebral	25
3.3 Definição da Depressão	26
3.4 Dados adicionais coletados no subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA	28
3.5 Ética	29
3.6 Análise Estatística	29
4. RESULTADOS	31
4.1 Casuística	33

4.2 Depressão Menor pós-AVC	34
4.3 Transtorno Depressivo Maior pós-AVC	38
4.3.1 Depressão como um marcador independente de mau prognóstico após o AVC	40
5. DISCUSSÃO	45
5.1 Principais achados do subestudo de depressão pós-AVC	47
5.2 Depressão pós-AVC	47
5.3 Mortalidade associada à depressão na coorte EMMA	51
5.4 Forças do estudo	54
5.5 Limitações do estudo	55
6. CONCLUSÃO	59
7. PERSPECTIVAS	63
8. ANEXOS	67
ANEXO A	69
ANEXO B	71
9. REFERÊNCIAS	75
APENDICES	

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIT – Ataque Isquêmico Transitório

AVC – Acidente Vascular Cerebral

AVCH – Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico

AVCI – Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

BDI – Beck Depression Inventory

CEP HU-USP – Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital
Universitário da Universidade de São Paulo

CID-10 – Classificação Internacional de Doenças versão 10

CS – Cornell Scale

DSM –IV – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais versão IV

DSM-III – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais versão III

GDS – Geriatric Depression Scale

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

HDRS – Hamilton Depression Rating Scale

HR- Hazard Ratio

HSA - Hemorragia Subaracnóide Aguda

HU-USP – Hospital Universitário da Universidade de São Paulo

mRS – Escala de Rankin modificada

OMS – Organização Mundial de Saúde

PHQ-9 – Patient Health Questionnaire

RC – Razão de Chances

RR – Razão de Risco

OR – Odds Ratio

PSE - Present State Examination

SCA – Síndrome Coronariana Aguda

SCID – Structured Clinical Interview

TDM – Transtorno Depressivo Maior

vs. – versus

LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	Porcentagem
$<$	Menor que
\leq	Menor ou igual a que
$>$	Maior que
\geq	Maior igual a que

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Características basais dos 191 participantes do subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA de acordo com a ocorrência de depressão menor após evento agudo durante o seguimento de um ano..... 34
- Tabela 2. Tábua de Sobrevida: sobreviventes acometidos por AVC ao longo de um ano de seguimento no subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA de acordo com a presença de depressão menor36
- Tabela 3. Razão de risco de morte por todas as causas entre 191 participantes do subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA de acordo com a ocorrência de depressão menor durante um ano de seguimento após o evento agudo37
- Tabela 4. Características basais dos 191 participantes do subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA de acordo com a ocorrência de transtorno depressivo maior após evento agudo durante o seguimento de um ano 39
- Tabela 5. Tábua de Sobrevida: sobreviventes acometidos por AVC ao longo de um ano de seguimento no subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA de acordo com a presença de TDM42

Tabela 6. Razão de risco de morte por todas as causas entre 191 participantes do subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA de acordo com a ocorrência de transtorno depressivo maior durante um ano de seguimento após o evento agudo43

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier entre 191 participantes do subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA de acordo com a ocorrência de depressão menor após o evento agudo durante um ano de seguimento36
- Figura 2.** Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier entre 191 participantes do subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA de acordo com a ocorrência de transtorno depressivo maior após o evento agudo durante um ano de seguimento41

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Casuística dos pacientes (≥ 35 anos) incluídos no subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA no período de maio de 2011 a julho de 201333

Quadro 2. Causa imediata de morte entre os participantes do subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA que desenvolveram TDM após o evento agudo durante o período de seguimento de um ano.....41

RESUMO

Mello RF. *Depressão pós-acidente vascular cerebral como preditor de mau prognóstico: avaliação de sobrevida em longo prazo no Estudo de Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral (Estudo EMMA)* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: A influência da depressão pós-acidente vascular cerebral (AVC) como preditor de mortalidade é pouca investigada. Assim, nosso objetivo foi avaliar a influência da depressão na sobrevida em longo prazo nos participantes do Estudo de Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral (Estudo EMMA), uma coorte em andamento no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, Brasil. **Métodos:** Foi avaliada prospectivamente uma subamostra de 191 indivíduos com 35 anos ou mais, acometidos por acidente vascular cerebral do tipo isquêmico e hemorrágico, participantes do Estudo EMMA. As características do AVC na admissão hospitalar, além dos dados sociodemográficos e fatores de risco cardiovasculares foram avaliados de acordo com o primeiro episódio de depressão após o evento agudo. O rastreamento de depressão foi realizado com cada participante através de entrevista telefônica com o questionário “Patient Health Questionnaire-9” [transtorno depressivo maior (score ≥ 10 pontos) e depressão menor (score \geq cinco pontos)] 30 dias após o evento agudo e periodicamente durante um ano de seguimento. As análises de mortalidade foram realizadas através das curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier e pelas razões de risco (“hazard ratio”) proporcionais que foram calculadas por modelos de regressão logística de Cox ajustados para potenciais fatores de confusão. **Resultados:** Nesta

subamostra de 191 participantes do estudo EMMA, 164 (85,9%) indivíduos foram diagnosticados com acidente vascular cerebral isquêmico e 27 (14,1%) com acidente vascular cerebral hemorrágico. A frequência geral de transtorno depressivo maior foi de 25,1% (48/191) e a frequência de depressão menor foi de 57,1% (109/191) durante um ano de seguimento, independentemente do subtipo de AVC. Foi observada uma taxa de sobrevida menor entre os indivíduos que desenvolveram transtorno depressivo maior pós-AVC em comparação com aqueles que não desenvolveram esta condição após um ano de seguimento (85,4% vs. 96,5%, log-rank $p = 0,006$). Após análise de regressão de Cox múltipla, observamos um risco maior de mortalidade por todas as causas dentre aqueles que desenvolveram transtorno depressivo maior em comparação aos participantes sem transtorno depressivo maior (razão de risco = 5,97; IC 95% = 1,43-24,91, $p = 0,01$). Os participantes que desenvolveram depressão menor não apresentaram diferenças estatisticamente significativas nas taxas de sobrevida pós-AVC comparativamente aos que não apresentaram estes sintomas (93,2% vs. 94%, log-rank $p = 0,94$); assim como não apresentaram um aumento no risco de morte em até um ano de seguimento (razão de risco = 0,76; IC 95% = 0,18-3,19, $p = 0,71$). **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que a ocorrência do primeiro episódio de transtorno depressivo maior foi um preditor potencial de mau prognóstico caracterizado por um risco aumentado de morte um ano após o AVC.

Descritores: acidente vascular cerebral; depressão; sobrevida; mortalidade; epidemiologia; estudos de coortes.

ABSTRACT

Mello RF. *Depression as a predictor of poor long-term survival in a Brazilian stroke cohort (EMMA Study)* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Introduction: The influence of post-stroke depression as a predictor of mortality is poorly investigated. Thus, our aim was to evaluate the influence of depression on long-term survival in participants from the Study of Stroke Mortality and Morbidity (EMMA Study), an ongoing stroke cohort performed in the Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, Brazil. **Methods:** We prospectively evaluated a subset of 191 EMMA participants with 35 years or more, affected by ischemic and hemorrhagic stroke. The stroke characteristics at hospital admission, as well as, sociodemographic and cardiovascular risk factors were evaluated according to the first episode of depression after acute event. Screening of depression was conducted by telephone interview with each participant using "Patient Health Questionnaire-9" [major depressive disorder (score ≥ 10 points) and minor depression (score ≥ 5 points)] 30 days after acute event and periodically during one year of follow-up. Mortality analyzes were performed using Kaplan-Meier survival curves and the hazard proportional ratios were calculated by Cox logistic regression models adjusted for potential confounders.

Results: In this subsample of 191 EMMA participants, 164 (85.9%) patients were diagnosed with ischemic stroke and 27 (14.1%) with hemorrhagic stroke. The overall frequency of major depressive disorder was 25.1% (48/191) and lower depression rate was 57.1% (109/191) during one year of follow-up,

regardless of stroke subtype. It was observed a lower survival rate among individuals who developed major depressive disorder after stroke compared to those who did not develop this condition after one year of follow-up (85.4% vs. 96.5% was observed, log-rank $p = 0.006$). After multiple Cox regression analysis, we observed an increased all-cause mortality among those who developed major depressive disorder when compared to participants without major depressive disorder (risk ratio = 5.97, 95% CI = 1.43 to 24.91, $p = 0.01$). Participants who developed minor depression showed no statistically significant differences in post-stroke survival rates compared to those without these symptoms (93.2% vs. 94%, log-rank $p = 0.94$); as well as, they did not show an increased risk of death within one year of follow-up (risk ratio = 0.76, 95% CI = 0.18 to 3.19, $p = 0.71$). **Conclusion:** Our results suggest that the occurrence of the first episode of major depressive disorder was a potential predictor of poor prognosis characterized by an increased risk of death one year after the stroke. **Descriptors:** stroke; depression; survival; mortality; epidemiology; cohort studies.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Apesar da redução da mortalidade nos últimos anos, o acidente vascular cerebral (AVC) continua sendo um importante fator de eventos fatais em adultos acima de 50 anos mundialmente, inclusive no Brasil (GBD 2014). Particularmente, as taxas de mortalidade por AVC no Brasil são as mais altas da América Latina (Lotufo 2005; Johnston et al., 2009; Lotufo et al., 2013). Além de toda a carga debilitante crônica associada ao AVC (Hankey et al., 2002; Ayerbe et al., 2011; Fernandes et al., 2012a; Khan et al., 2012), a depressão é uma condição comumente encontrada dentre os sobreviventes pós evento cerebrovascular (Robinson et al., 1983; Aström et al., 1993; Hermann et al., 1998; Kauhanem et al., 1999; Berg et al., 2003; Paolucci et al., 2008; Ayerbe et al., 2011; Terroni et al., 2011; Khan et al., 2012; Paul et al., 2013). O estado depressivo costuma inclusive afetar mais frequentemente pacientes acometidos por AVC comparativamente a outras populações clínicas e não clínicas (Kessler et al., 2003; Katon, 2003). Estudos prospectivos realizados em sua maioria em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI), incluindo tanto amostras populacionais e de base hospitalar, realizados em países desenvolvidos, demonstram grande variação na frequência de sintomas depressivos pós-AVC (15,4% a 54%) a partir de duas semanas a um ano após o evento agudo (King, 1996; Hermann et al., 1998; Kauhanem et al., 1999; Berg et al., 2003; Toso et al., 2004; Paolucci et al., 2005; Carod-Artal et al., 2009; Ayerbe et al., 2011; Khan et al., 2012; Paul et al., 2013; Zhang et al., 2013). Em menor grau, o transtorno depressivo maior também foi descrito por estudos de base hospitalar numa frequência que variou

entre 9% a 31% a partir de quatro meses a três anos após evento o evento cerebrovascular agudo (Robinson et al., 1983; Aström et al., 1993; Kauhanem et al., 1999; Berg et al., 2003; Terroni et al., 2011).

Uma revisão sistemática, que incluiu 51 estudos prospectivos, avaliou a depressão pós-AVC (depressão maior e menor) baseado principalmente no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM III-R e IV), reportou que cerca de 30% de todos os sobreviventes de AVC experimentaram sintomas depressivos entre um a seis meses após o evento agudo (Hackett et al., 2005). Na atualização dos dados sistemáticos apresentados por Hackett e cols (2014) incluindo estudos mais recentes e com maior seguimento, foi constatado que cerca de 31% dos indivíduos apresentaram depressão em algum momento em até cinco anos após o AVC (Hackett et al., 2014).

Além disso, alguns estudos que evoluíram depressão em função da mortalidade, a maioria realizados em longo prazo, identificaram que o desenvolvimento de depressão pós-AVC pode ser considerado como preditor independente de mortalidade (Morris et al., 1993; Schulz et al., 2000; House et al., 2001; Ramasubbu et al., 2003; Williams et al., 2004; Ellis et al., 2010; Bartoli et al., 2013; Ayerbe et al., 2014). A maioria dos estudos prospectivos conduzidos em países desenvolvidos relatou um risco de morte em torno de 1,5-2,0 vezes em indivíduos que desenvolveram depressão pós-AVC em comparação a sobreviventes que não desenvolveram esta condição (Morris et al., 1993; Schulz et al., 2000; House et al., 2001; Ramasubbu et al., 2003; Williams et al., 2004; Ellis et al., 2010; Bartoli et al., 2013; Ayerbe et al., 2014). Apesar da relevância do tema, poucos estudos observacionais de seguimento avaliaram a depressão pós-AVC em países em desenvolvimento (Carod-Artal

et al., 2009; Terroni et al., 2011; Khan et al., 2012; Paul et al., 2013; Zhang et al., 2013; Paul et al., 2013), aonde a carga da doença cerebrovascular possui um maior impacto na morbimortalidade (GBD 2014).

Particularmente no Brasil, poucos estudos avaliaram a depressão após o AVC com alguns desfechos específicos em populações selecionadas (Carod-Artal et al., 2009; Terroni et al., 2011) e nenhum estudo avaliou a sobrevivência em longo prazo entre indivíduos que desenvolveram depressão após o evento agudo.

1.1 Panorama do AVC no mundo e no Brasil

O AVC é uma patologia que tem causado grande preocupação em todo o mundo por ser um forte contribuinte para o risco de morte em indivíduos após a quinta década de vida, sendo atualmente considerada como segunda causa de óbito após a doença isquêmica (GBD 2015).

Países categorizados como de baixo e médio nível socioeconômico são os mais afetados pela doença cerebrovascular (Johnston et al., 2009; Mukherjee e Patil, 2011). No estudo de Johnston e cols (2009) foram obtidas estimativas em vários países sobre a carga e a mortalidade por AVC a partir do monitoramento de estatísticas vitais e através de uma revisão sistemática de estudos epidemiológicos que relataram a vigilância da doença. Estas estimativas são derivadas de 94 países membros da OMS a partir do Projeto Global de Vigilância do AVC da Organização Mundial de Saúde (OMS) [“WHO Global Burden of Disease Project”]. Este estudo constatou que a renda per

capita foi identificada como forte preditor de mortalidade em países em desenvolvimento (Johnston et al., 2009).

Em uma revisão sistemática que incluiu 56 estudos de base populacional publicados no período de 1970 a 2008, realizados em países de baixa, média e alta renda que avaliou a incidência de AVC e a letalidade precoce (21 dias a um mês), foi descrita uma redução (42%) na incidência de casos de AVC em países de alta renda e em países de baixa e média renda foi verificado um aumento acima de 100% na incidência de casos de AVC no mesmo período, enquanto a letalidade variou substancialmente entre os países. Em países de alta renda, a menor taxa de casos fatais de AVC foi de 8% em Dijon na França no período de 2002 a 2004 e o mais alto em Tartu, Estônia no período de 1970 a 1973 (49,2%). Em países de baixa e média renda a menor taxa de casos fatais de AVC foi reportado em Matão, Brasil no período de 2005 a 2006 (18,5%) e o mais alto foi relatado em Krasnoyarsk, Rússia entre o período de 1987 e 1988 [37,6%] (Feigin et al., 2009).

No Brasil as taxas de mortalidade por AVC são consideradas as mais altas da América Latina (Lotufo, 2005; Johnston et al., 2009; Lotufo et al., 2013). Segundo Lotufo (2005), a doença cerebrovascular é uma doença negligenciada possivelmente por exclusão social em países em desenvolvimento o que pode sugerir um pior cuidado de saúde, incluindo acesso a serviços de reabilitação e tratamento ocasionando maiores taxas de mortalidade por AVC. (Lotufo, 2005).

A partir de dados do Ministério da Saúde referentes à classificação de mortes no Brasil, foi avaliada a tendência de mortalidade por AVC no período de 1979 a 2009. Foi constatado que o AVC constituía a primeira causa de

morte em mulheres e a segunda causa de morte entre homens, seguida pela doença coronariana. 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., 2013).

Dados nacionais sobre a mortalidade pós-AVC em curto e em longo prazo foram descritos por estudos realizados principalmente nas regiões Sul e Sudeste (Minelli et al., 2007; Cabral et al., 2009; Goulart et al., 2010, 2012, 2013; Lotufo et al., 2013). Em Matão, cidade localizada no Estado de São Paulo, foi realizado o primeiro estudo de base populacional que incluiu casos de AVC isquêmico e hemorrágico (141, sendo 81 primo AVC) que ocorreram no período de novembro de 2003 a outubro de 2004. A taxa de letalidade precoce reportada por esse estudo foi de 18,5% em 30 dias pós-AVC e 30,9% em um ano após o evento agudo (Minelli et al., 2007). Logo após esta publicação, em Joinville-SC também foi realizado um estudo de base populacional que incluiu 1323 casos de AVC isquêmico, hemorrágico e hemorragia subaracnóide aguda (HSA), sendo 759 casos de primeiro episódio de AVC. Assim como a coorte que derivou a pesquisa em questão (estudo EMMA) foi utilizada na coorte Joinville-SC, a mesma metodologia para vigilância epidemiológica de AVC proposta pela OMS (“The WHO STEP Wise Approach to Stroke Surveillance”) que revelou letalidade de 19,1% em 30 dias após o evento e letalidade de 25% após seis meses de observação (Cabral et al., 2009).

A coorte EMMA (Estudo da Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral), a qual está em andamento no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), hospital de referência para comunidade da região do Butantã, Zona Oeste da cidade de São Paulo, foi verificada a letalidade para os casos de AVCI e AVCH, respectivamente. Em 10 dias foi de 6,0% vs. 19,8%, 28 dias foi de 10,6% vs. 22,1, em seis meses 17,6% vs. 29,1 e em um ano 21,0% vs. 31,5% após o evento agudo entre 430 participantes no período de 2006 a 2008 baseados no “The WHO STEP Wise Approach to Stroke Surveillance”. O preditor de mortalidade encontrado neste estudo foi analfabetismo em seis meses pós-AVC [Razão de Chances (RC) = 4,31; IC 95% = 1,34-13,91] e em um ano (RC = 4,21; IC 95% = 1,45-12,28) em pacientes com AVCI, mas não AVCH (Goulart et al., 2012).

Ainda no Brasil, verificou-se a letalidade por AVC em três hospitais localizados em três capitais brasileiras: São Paulo, João Pessoa e Natal. As taxas de letalidade foram avaliadas em 10 e 28 dias após o evento agudo de um total de 962 indivíduos com primeiro episódio de AVC dos três centros de investigação. Desses, 804 casos foram classificados como AVCI e 158 como AVCH. A letalidade foi maior para os casos de AVCH em 10 dias (12,3%; IC 95% = 7,2–17,4 vs. 7,0%; IC 95% = 5,3–8,8) e 28 dias (19,8%; IC 95% = 13,6–26,0 vs. 11,1%; IC 95% = 8,9–13,3). Ao comparar as três cidades a letalidade foi maior em João Pessoa entre os indivíduos com AVCI tanto em 10 dias como em 28 dias e para AVCH foi maior em 28 dias, mas não em 10 dias que foi maior em São Paulo (Fernandes et al., 2012b).

Posteriormente a partir de dados da coorte EMMA, foi avaliada a sobrevivência em 665 participantes que apresentaram primeiro evento de AVCI e

AVCH e foi verificado que, indivíduos acometidos por AVCH apresentaram menor taxa de sobrevivência em comparação aos casos de AVCI em até quatro anos de seguimento (44% vs. 52%, $p=0,04$). A falta de educação formal [Razão de Risco (RR) = 2,00; IC 95% = 1,28-3,10] e o diabetes (RR = 1,45; IC 95% = 1,07-1,97) foram identificados como os principais fatores preditores de mau prognóstico em longo prazo para aqueles que desenvolveram AVCI (Goulart et al., 2013).

1.2 Fatores de risco cerebrovasculares e comorbidades nos pacientes pós-AVC

Apesar da importância dos fatores de risco cerebrovasculares clássicos tais como hipertensão e diabetes e outras comorbidades associadas ao quadro de AVC, pouco é relatado na literatura sobre a carga da doença em pacientes pós-AVC em países em desenvolvimento. Segundo Johnston (2009) a taxa de mortalidade por AVC e a carga debilitante da doença variam muito, mas os países de baixa renda são os mais afetados. As medidas atuais de prevalência de fatores de risco cardiovasculares e da carga debilitante preveem fracamente a mortalidade global por AVC e também não explicam a ocorrência de maior carga em países de baixa renda (Johnston et al., 2009)

O estudo PURE [“Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study”] voltado para abordagem da causalidade e desenvolvimento de determinantes subjacentes à doença cardiovascular estimou eventos cardiovasculares e riscos associados numa base de dados de 156.424 pessoas em 628

comunidades de 17 países de alta, média e baixa renda. Foi constatado que as taxas de eventos cardiovasculares maiores (morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca) foram menores nos países de alta renda e maiores em países de média e baixa renda. Uma explicação para as menores taxas de eventos cardiovasculares apresentadas em países de alta renda seria um melhor acesso aos serviços de saúde, incluindo medicamentos e a realização de procedimentos de alta complexidade tais como revascularização miocárdica (Yusuf et al., 2014).

O projeto INTERSTROKE, estudo multicêntrico internacional realizado em 22 países no período de 2007 a 2010, desenhado para estabelecer a associação de fatores de risco tradicionais e emergentes, foi um dos primeiros estudos a constatar estresse psicossocial e depressão relacionados ao risco aumentado da ocorrência de AVC juntamente a carga clássica de fatores de risco cerebrovasculares (O'Donnell et al., 2010).

1.3 Panorama da depressão pós- AVC

A maioria dos estudos prévios que verificaram a frequência de depressão pós-AVC são estudos realizados em países desenvolvidos (Robinson et al., 1983; Aström et al., 1993; King, 1996; Herrmann et al., 1998; Kauhanen et al., 1999; Berg et al., 2003), dentre estes poucos são de base populacional (Ayerbe et al. 2011).

Um estudo realizado com uma amostra populacional que envolveu 3.689 indivíduos com ambos os subtipos de AVC durante o período de 1995 a 2006,

verificou a frequência de depressão através da aplicação da escala “Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)” aplicada entre três meses a cinco anos pós-evento agudo, as taxas encontradas de depressão foram quase as mesmas em todos os períodos analisados (3 meses 33%; um ano 28%; três anos 32%; cinco anos 31%). Os preditores de depressão identificados nesse estudo foram gravidade do AVC, incapacidade para o trabalho e cognição prejudicada. Neste mesmo estudo, a depressão ao longo do seguimento associou-se a um prejuízo cognitivo, falta de apoio familiar, maior probabilidade de institucionalização, incapacidade para o trabalho, dependência funcional e baixo nível de atividade diária (Ayerbe et al. 2011).

Um estudo epidemiológico multicêntrico realizado na Itália com 1.064 pacientes com AVC (isquêmico e hemorrágico) incluídos no período de 2000 a 2003 identificou que 36% dos sobreviventes avaliados entre duas a 38 semanas pós-AVC por meio da escala “Beck Depression Inventory (BDI)” de acordo com os critérios do DSM-IV estavam deprimidos. Este estudo identificou que o sexo feminino, AVC anterior ou depressão prévia foram significativamente associados com um risco aumentado de depressão pós-AVC (Paolucci et al., 2005).

Em relação aos estudos realizados com amostras de base hospitalar, a depressão também foi estudada em curto e em longo prazo, num seguimento que variou de três meses até 10 anos pós-AVC (Aström et al., 1993; Kauhanem et al., 1999; Carod-Artal et al., 2009; Terroni et al., 2011; Allan et al., 2013). Dentre estes, dois estudos avaliaram TDM em três meses e um ano após o AVC com base no DSM-III. A prevalência de depressão maior em três meses foi de 9% no estudo de Kauhanem (1999) e 31% no estudo de Aström (1993).

Após um ano a prevalência de depressão maior foi de 16% em ambos os estudos (Aström et al., 1993; Kauhanen et al., 1999).

Allan e cols (2013) utilizaram diferentes escalas para investigar depressão em uma amostra hospitalar de 355 indivíduos acometidos por ambos os subtipos de AVC. O diagnóstico de depressão maior foi obtido de acordo com critérios do DSM-IV; sintomas depressivos pela escala “Geriatric Depression Scale score (GDS)” ≥ 5 pontos e “Cornell Scale score (CS)” ≥ 10 pontos. A frequência de sintomas depressivos foi verificada em três meses e anualmente até 10 anos pós-evento agudo. Em três meses após o evento agudo foram encontradas altas taxas para sintomas depressivos (31,7%) usando a escala GDS; pela aplicação do CS foi constatado que cerca de 9,7% dos indivíduos apresentaram sintomas depressivos e 1,2% foram diagnosticados com TDM. Em longo prazo no geral foram observados aumentos progressivos, mas não lineares nas frequências tanto de sintomas depressivos e depressão maior na avaliação anual. Após 10 anos, 56,3% dos pacientes com AVC apresentaram sintomas depressivos pela escala GDS e 25% pela escala CS após nove anos de seguimento e 20% dos indivíduos no ano 10 foram diagnosticados com TDM segundo critérios do DSM-IV (Allan et al., 2013).

Os fatores tais como comprometimento funcional (Hankey et al., 2002; Ayerbe et al., 2011; Khan et al., 2012) e localização da lesão cerebral (Robinson et al., 1984; Mayberg et al., 1988; Terroni et al., 2011; Vataja et al., 2001; Vataja et al., 2004; Bhogal et al., 2004; Hackett e Anderson, 2005) entre os sobreviventes pós-AVC também foram relatados por estudos prévios prospectivos como tendo alguma colaboração no surgimento de depressão

pós-AVC.

No Brasil, há uma escassez de estudos que avaliaram a ocorrência de depressão pós-AVC (Carod-Artal et al., 2009; Terroni et al., 2011). Carod-Artal e cols (2009) realizaram um estudo de base hospitalar com 260 sobreviventes pós-AVC (228 casos de AVCI e 32 casos de AVCH) que foram avaliados através da escala HADS durante um ano. A frequência da depressão foi verificada de forma diferenciada entre mulheres e homens (25% vs 15,4%, $p = 0,05$, respectivamente). O outro estudo também de base hospitalar incluiu 68 pacientes com primeiro episódio de AVCI verificou que 31% dos sobreviventes foram acometidos por TDM pós-AVC com base na escala “Structured Clinical Interview (SCID)” e DSM-IV em até quatro meses de seguimento (Terroni et al., 2011).

1.4 Mortalidade associada à depressão pós-AVC

Além de toda sobrecarga de incapacidade gerada pelo AVC, pacientes com injúria cerebral de causa vascular possuem um risco aumentado de morte a curto (Ayerbe et al., 2014) e em longo prazo (Morris et al., 1993; Williams et al., 2004; Ellis et al., 2010; Paul et al., 2013; Ayerbe et al., 2014). Neste contexto, o surgimento ou piora dos sintomas depressivos após a fase aguda do evento pode acarretar num pior desfecho principalmente em longo prazo.

Alguns estudos realizados em países de alta renda que incluíram amostras populacionais identificaram um aumento no risco de mortalidade associada à depressão pós-AVC (Williams et al., 2004; Ellis et al., 2010; Ayerbe et al., 2014). Em um deles, com maior amostra populacional (51.119) foi

constatado baixa incidência de sintomas depressivos (5%) três anos pós-AVC, embora a baixa incidência, foi possível detectar um ligeiro aumento no risco de mortalidade entre os indivíduos depressivos em comparação com aqueles sem depressão [Hazard Ratio (HR) = 1,13; IC 95% = 1,06-1,21] (Williams et al., 2004). Segundo dados do estudo “National Health and Nutrition (NHANES) Survey Exam I Epidemiologic Follow-up Study” realizado em amostra de base populacional nos Estados Unidos, o qual incluiu 10.025 indivíduos sobreviventes após AVC entrevistados de acordo com “Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)”, também foi identificada a razão de risco (HR) de morte associada a sintomas depressivos em torno de 1,88 (IC 95% = 1,27-2,79) ao longo dos oito anos de seguimento (Ellis et al., 2010).

Outro estudo prospectivo de base populacional utilizou dados do “South London Stroke Register” entre 1997 e 2010 para avaliar a depressão após o AVC. Neste estudo, foram avaliados em torno de 1.100 pacientes três meses após evento agudo pela escala HADS, dentre esses 32,8% foram constatados como deprimidos. Foi observado também um aumento de mortalidade três meses após o AVC (HR = 1,27; IC 95% = 1,04-1,55). A taxa de sobrevivência avaliada pela Curva de Kaplan-Meier em até cinco anos foi menor para os pacientes que estavam deprimidos aos três meses comparados aos não deprimidos ($p=0,0015$). Porém este efeito depressão-risco mortalidade após 10 anos do evento agudo não foi observado nas análises de regressão múltipla de Cox (HR = 1,25; IC 95% = 0,83-1,89, $p=0,277$) entre os indivíduos que foram diagnosticados como tendo sintomas depressivos cinco anos pós-AVC (Ayerbe et al., 2014).

Uma revisão sistemática que incluiu 13 estudos observacionais publicados entre 1990 e 2012, perfazendo um total de 59.598 indivíduos com períodos de acompanhamento que variaram de um a 10 anos, também encontrou resultados na mesma direção. O risco (OR-Odds Ratio) para mortalidade entre as pessoas com depressão após o AVC foi de 1,22 (IC 95% = 1,02-1,47). Considerando os estudos que possuíam maior seguimento entre 2 a 5 anos, foi identificado apenas um discreto aumento no risco de morte (HR = 1,52; IC 95% = 1,02-2,26) entre os indivíduos com depressão pós-AVC (Bartoli et al., 2013).

Em um estudo de base hospitalar, o qual avaliou uma amostra de 91 indivíduos acometidos por AVC realizado em longo prazo (10 anos pós-AVC) nos Estados Unidos foi encontrado um risco significativo de mortalidade. A depressão (maior ou menor) foi avaliada com base em um exame estruturado do estado mental e o DSM-III em um curto espaço de tempo (2 semanas) após evento agudo. Foi verificado que a depressão após o AVC é um fator independente de mau prognóstico, aumentando em 3,4 vezes (OR = 3,4; 95% IC 1,4-8,4, $p=0,007$) o risco de morte em comparação com os indivíduos não depressivos 10 anos mais tarde (Morris et al., 1993).

Em países em desenvolvimento, poucos estudos avaliaram a depressão e mortalidade em longo prazo. Na Índia, um estudo de base comunitária realizado com 241 indivíduos verificou a relação entre depressão e mortalidade, mas não encontrou associação significativa em até um ano e meio de seguimento (Paul et al., 2013).

No Brasil nenhum estudo verificou a relação entre depressão pós-AVC e aumento de mortalidade em longo prazo.

2. OBJETIVO

2. OBJETIVO

Avaliar o papel prognóstico da depressão (depressão menor e transtorno depressivo maior) como fator de risco independente na sobrevida ao longo de um ano pós-AVC na coorte EMMA.

3. MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1 População e desenho do subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA

Trata-se de um subestudo prospectivo sobre depressão (menor e maior) após a fase aguda do AVC que incluiu uma subamostra de 191 participantes da coorte EMMA, que sobreviveram após 30 dias do evento agudo e responderam um breve questionário para rastrear a depressão “Patient Health Questionnaire (PHQ-9)” [Anexo A] (Kroenke et al., 2001) periodicamente ao longo de um ano. Neste subestudo foram avaliados todos os participantes incluídos na fase hospitalar [STEP 1 (Anexo B), vide descrição abaixo] do Estudo EMMA. A aplicação do PHQ-9 (Anexo A) foi realizada durante o período de maio de 2011 a julho 2013. Foram incluídos neste subestudo indivíduos com idade acima de 35 anos, com AVCI ou AVCH confirmados por exame neurológico e TC de crânio. Os critérios de exclusão foram a presença de AIT ou outra doença cerebrovascular aguda que não AVCI ou AVCH, qualquer tipo de impedimento para responder ao questionário por telefone tais como afasia, déficit cognitivo ou demência e uso prévio de qualquer medicamento psiquiátrico, incluindo antidepressivos. Maiores detalhes sobre a seleção dos casos estão na secção Resultados (Casuística).

A saber, o Estudo EMMA é uma coorte prospectiva de AVC que teve seu início em abril de 2006 e está em seguimento no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP). O HU-USP é uma unidade de ensino e

pesquisa, com características de média complexidade e com atendimento circunscrito ao Distrito Escola do Butantã. O HU-USP possui atualmente 280 leitos, constituindo atualmente como o único hospital público de atendimento secundário na área de referência.

Todos os pacientes consecutivos admitidos com suspeita de AVC no Departamento de Emergência do HU-USP foram convidados a participar do estudo principal, que incluiu seu último participante em setembro de 2014, porém o seguimento de desfechos fatais e não fatais continuam.

O Estudo EMMA foi baseado no programa de vigilância epidemiológica para doenças crônicas, o “The WHO STEP Wise Approach to Stroke Surveillance” desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Este sistema de vigilância basicamente captura informações em três etapas de investigação (Truelsen et al., 2001; Truelsen e Bonita, 2002; Lotufo e Benseñor, 2007; Goulart et al., 2010):

- ✓ **STEP 1** (eventos hospitalizados): Baseada em pacientes com doença cerebrovascular admitidos no Pronto-Socorro do Hospital Universitário da USP. De acordo com a OMS, todos os pacientes admitidos na fase hospitalar continuam em seguimento via telefônica nos primeiros seis meses para avaliação do status vital.

Em uma adaptação ao sistema de investigação da OMS, a coorte EMMA incluiu um seguimento anual após o evento cerebrovascular agudo para seguimento de desfechos não fatais e fatais para os casos de AVC (hemorrágico, isquêmico) e AIT. Neste seguimento, além da avaliação do

estado funcional, grau de dependência para as atividades básicas de vida diária, informações sobre internações hospitalares, complicações infecciosas, ocorrência de AVC, infarto ou outras comorbidades, também são realizadas avaliações de cognição e sobre o estado depressivo dos indivíduos acometidos por AVC anualmente por entrevista telefônica e atualizadas por revisões de prontuários médicos.

- ✓ **STEP 2:** Eventos fatais na comunidade. Esta fase já foi encerrada e incluiu informações sobre eventos fatais através de declaração de óbito, autópsia verbal e/ou necropsia para confirmar o subtipo de doença.
- ✓ **STEP 3:** Eventos não fatais na comunidade. Esta fase já foi encerrada e foram obtidas informações através de entrevistas realizadas diretamente na comunidade, o que possibilitou estimar taxas de prevalência da doença (Goulart et al., 2010).

3.2 Definição do Acidente Vascular Cerebral

O AVC foi definido de acordo com os critérios da OMS como desenvolvimento rápido de sintomas e/ou sinais de focos (ou às vezes globais) de alterações neurológicas, com duração de mais de 24 horas (ou levando a morte) e de origem vascular. Esta definição exclui Ataque Isquêmico Transitório (AIT). Cada evento foi classificado como primeiro evento clinicamente evidente ou AVC recorrente, confirmado por achados em tomografia sem contraste e uma avaliação neurológica realizada por neurologista durante a hospitalização.

O diagnóstico de AVC foi validado por três médicos pesquisadores responsáveis pelo estudo principal, os quais também foram responsáveis por classificar o subtipo de AVC baseado na Classificação Internacional de Doenças versão 10 (CID-10) como AVC Isquêmico (CID-10: I-63.X) ou AVC Hemorrágico (CID-10: I-61.X).

Para a pesquisa em questão também foi feita a classificação da localização da lesão (hemisfério esquerdo, hemisfério direito, ambos os lados e sem lesão aguda) durante a fase aguda do evento vascular baseada na imagem da tomografia realizada até 48-72 horas da admissão hospitalar.

3.3 Definição de Depressão

A definição de transtorno depressivo maior e depressão menor na população geral são baseadas em critérios diagnósticos encontrados no DSM-IV (Jorge, 2002) e também pelo CID-10 (Organização Mundial de Saúde, CID-10, 2009).

Particularmente para o diagnóstico de transtorno depressivo maior é necessária a presença de pelo menos cinco dos sintomas abaixo especificados por no mínimo duas semanas, sendo obrigatória a presença de pelo menos um dos sintomas maiores.

Sintomas maiores:

- 1) Humor deprimido a maior parte do tempo, quase todos os dias;
- 2) Anedonia, diminuição do prazer ou interesse para realizar a maioria das atividades;

Sintomas menores:

- 3) Alteração de peso, como perda ou ganho de peso sem a realização de dieta;
- 4) Insônia ou hipersônia praticamente diárias;
- 5) Problemas psicomotores, como agitação ou apatia psicomotora, quase todos os dias;
- 6) Falta de energia quase todos os dias;
- 7) Sentimento de desvalorização ou culpa excessiva e inutilidade;
- 8) Dificuldade de concentração quase todos os dias;
- 9) Ideação suicida, como pensamentos recorrentes de suicídio ou morte.

Para o diagnóstico de depressão menor é necessária a presença de dois a quatro sintomas por no mínimo duas semanas, dentre eles é obrigatória a presença de humor deprimido ou anedonia (sintomas maiores).

Baseados nos critérios supracitados vários instrumentos de rastreamento para depressão foram desenvolvidos e validados na língua portuguesa (Gorenstein et al., 1999). Particularmente em indivíduos acometidos por AVC, foi avaliado o desempenho do PHQ-9 (Anexo A). Os resultados demonstraram para depressão maior uma sensibilidade de 91% e especificidade de 89% e para qualquer diagnóstico de depressão foi obtida uma sensibilidade de 78% e especificidade de 96% (Williams et al., 2005).

Para o presente estudo, foi utilizada a versão brasileira em português do PHQ-9 (Anexo A) que é composto por nove questões que avaliam o humor depressivo e anedonia com base no DSM-IV (Osório et al., 2009).

A pontuação do PHQ-9 (Anexo A) varia de 0 a 27 pontos e cada uma das nove perguntas podem ser apontadas entre 0 (nenhum) a 3 [quase todos os dias] (Kroenke, 2001). Este instrumento foi aplicado para rastrear TDM com

ponto de corte ≥ 10 pontos ou, pelo menos ≥ 5 pontos para rastrear depressão menor, o início da aplicação ocorreu a partir de 30 dias após evento agudo. Toda a informação sobre a depressão (história prévia, uso de medicamentos e aplicação do PHQ-9) foi realizada através de entrevista telefônica por um psicólogo em um, três e seis meses e em um ano após o AVC.

3.4. Dados adicionais coletados no subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA

Assim como toda coorte EMMA, todos os participantes incluídos no presente subestudo responderam a um questionário padronizado baseado no “STEPS Stroke Manual Instructions” (WHO Steps Stroke, 2006) aplicado por entrevistadores treinados (Anexo B). Foram obtidas informações sobre dados sociodemográficos (idade, raça, educação e estado civil), subtipo de AVC (isquêmico e hemorrágico), números de episódios prévios ao evento atual, fatores de risco cerebrovasculares (hipertensão, diabetes, tabagismo, consumo de álcool) e dados sobre o estado funcional de acordo com a Escala de Rankin modificada (mRS) em um mês, seis meses e anualmente após o evento agudo. O status vital foi atualizado por meio de contato telefônico e consulta de registros médicos no primeiro contato (um mês após o evento agudo) e anualmente. Informações sobre a mortalidade foram confirmadas com a colaboração das secretarias municipal (PRO-AIM - Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade) e estadual (SEADE - Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados) de saúde de São Paulo.

3.5 Ética

O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes potenciais com AVC na admissão hospitalar e que concordaram em participar do estudo, cada indivíduo assinou e recebeu uma cópia do termo de consentimento.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HU-USP sob o registro CEP HU-USP 593/05B.

3.6 Análise Estatística

As características basais foram comparadas de acordo com TDM (não: <10 / Sim: ≥ 10 pontos no PHQ-9) e depressão menor (não: <5 / Sim: ≥ 5 pontos no PHQ-9). Para a presente análise foi considerado o primeiro episódio de TDM e o primeiro episódio de depressão menor após o evento agudo. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do Qui-quadrado e apresentados em frequências absolutas e relativas, bem como, o teste Mann-Whitney foi aplicado para variáveis contínuas que foram apresentados em valores médios (razão). Foi realizada análise de sobrevivência para avaliar todas as causas de mortalidade de acordo com a presença de TDM e depressão menor durante um ano de seguimento, incluindo curvas de Kaplan-Meier e análise de Cox, onde modelos de riscos proporcionais de sobrevivência foram ajustados para potenciais fatores de confusão [idade, sexo, nível

educacional, fatores de risco cerebrovasculares e subtipo de AVC] (Kleinbaum et al., 1995; Carvalho et al., 2011). Em uma análise de sensibilidade foram excluídos os casos de AVCH.

Para todas as análises, valores de P inferiores a 0,05 também foram considerados significativos. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software estatístico SPSS versão 22.0 e software R.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Casuística

Dos 284 participantes (≥ 35 anos de idade), que tiveram diagnóstico confirmado de AVCI ou AVCH incluídos no estudo EMMA durante o período de maio de 2011 a julho de 2013; 41 (14,43%) apresentaram critérios de exclusão (afasia, déficit cognitivo ou demência, história prévia de depressão ou uso prévio de medicações psiquiátricas); 12 (4,22%) não foram encontrados a tempo para realizar a entrevista; um (0,35%) participante se recusou a responder o questionário PHQ-9. Trinta e nove participantes (13,73%) faleceram antes da primeira entrevista psiquiátrica (um mês após evento agudo). Dessa forma, 191 (67,25%) indivíduos apresentaram os critérios de elegibilidade e concordaram em participar desse subestudo e foram acompanhados durante um ano (Quadro 1).

Quadro 1. Casuística dos pacientes (≥ 35 anos) incluídos no subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA no período de maio de 2011 a julho de 2013



4.2 Depressão Menor pós-AVC

Nesta subamostra do Estudo EMMA foi encontrada a frequência de depressão menor de 57,1% em um mês após evento agudo. As características basais de acordo com depressão menor são apresentadas na tabela 1. Os participantes com companheiro (a) apresentaram uma frequência maior de depressão menor comparativamente aos participantes sem companheiro (a) (51,4% vs. 48,6%, $p=0,05$). Outras características basais não foram associadas significativamente com o estado depressivo.

Tabela 1. Características basais dos 191 participantes do subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA de acordo com a ocorrência de depressão menor após evento agudo durante o seguimento de um ano

	Depressão menor ausente n = 82 (42,9%)	Depressão menor presente n = 109 (57,1%)	P-valor
Características sociodemográficas			
Idade Média (anos) (± DP)	62,55 (12,92)	62,96 (13,32)	0,94
Idade (anos) (%)			0,94
35-54	22 (26,8)	30 (27,5)	
55-64	23 (28,0)	29 (26,6)	
65-74	20 (24,4)	30 (27,5)	
≥75	17 (20,7)	20 (18,3)	
Gênero (%)			0,27
Masculino	53 (64,6)	62 (56,9)	
Feminino	29 (35,4)	47 (43,1)	
Raça (%)			0,07
Branco	45 (55,6)	45 (41,3)	
Mulato	28 (34,6)	40 (36,7)	
Preto	6 (7,4)	13 (11,9)	
Asiático	2 (2,5)	11 (10,1)	
Anos de Educação (%)			0,55
Analfabeto	9 (11,2)	15 (13,8)	
1-7	37 (46,2)	42 (38,5)	
≥ 8	34 (42,5)	52 (47,7)	
Estado civil (%)			0,05
Sem companheiro	28 (34,6)	53 (48,6)	
Com companheiro	53 (65,4)	56 (51,4)	

continua

conclusão

Tabela 1. Características basais dos 191 participantes do subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA de acordo com a ocorrência de depressão menor após evento agudo durante o seguimento de um ano

	Depressão menor ausente n = 82 (42,9%)	Depressão menor presente n = 109 (57,1%)	P-valor
Risco cerebrovascular prévio			
Hipertensão (%)			0,23
Sim	69 (84,1)	98 (89,9)	
Não	13 (15,9)	11 (10,1)	
Diabetes (%)			0,27
Sim	26 (31,7)	43 (39,4)	
Não	56 (68,3)	66 (60,6)	
Tabagismo (%)			0,80
Sim	22 (26,8)	31 (28,4)	
Não	60 (73,2)	78 (71,6)	
Consumo de Álcool (%)			0,76
Sim	21 (25,6)	30 (27,5)	
Não	61 (74,4)	79 (72,5)	
Características do AVC durante internação			
Subtipo de AVC (%)			0,15
AVC Isquêmico	67 (81,7)	97 (89,0)	
AVC Hemorrágico	15 (18,3)	12 (11,0)	
AVC recorrente			0,96
Sim	24 (29,3)	32 (29,6)	
Não	58 (70,7)	76 (70,4)	
Localização da lesão durante a fase aguda			0,05
Esquerdo	29 (36,2)	34 (32,4)	
Direito	22 (27,5)	47 (44,8)	
Ambos os lados	8 (10,0)	4 (3,8)	
Sem lesão aguda	21 (26,2)	20 (19,0)	
Tempo de internação (dias)	4 (1-93)	3 (0-30)	0,25

P- valor corresponde ao teste Qui-quadrado e teste Mann-Whitney. Variáveis contínuas são reportadas em média (faixa de variação mínima-máxima).

Depressão Menor foi definida pelo escore ≥ 5 de acordo com o Questionário de Saúde do Paciente (Patient Health Questionnaire-9/PHQ-9).

Adicionalmente, não foi encontrada associação entre a frequência de depressão menor e incapacidade funcional em um mês (depressão menor presente: 57,1% vs depressão menor ausente: 42,9%, $p=0,40$) e em seis meses (depressão menor presente: 60% vs depressão menor ausente: 40%, $p=0,80$) após o AVC baseado na Escala de Rankin modificada.

Também não foi detectada menor sobrevida entre os indivíduos que desenvolveram depressão menor pós-AVC comparado aos que não desenvolveram esta condição depois de um ano de seguimento [93,6% vs. 93,9%, log rank $p=0,94$] (figura 1). A proporção de casos com depressão menor e sem depressão menor foi mantida 1:1 durante todo o seguimento (Tabela 2).

Figura 1. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier entre 191 participantes do subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA de acordo com a ocorrência de depressão menor após o evento agudo durante um ano de seguimento

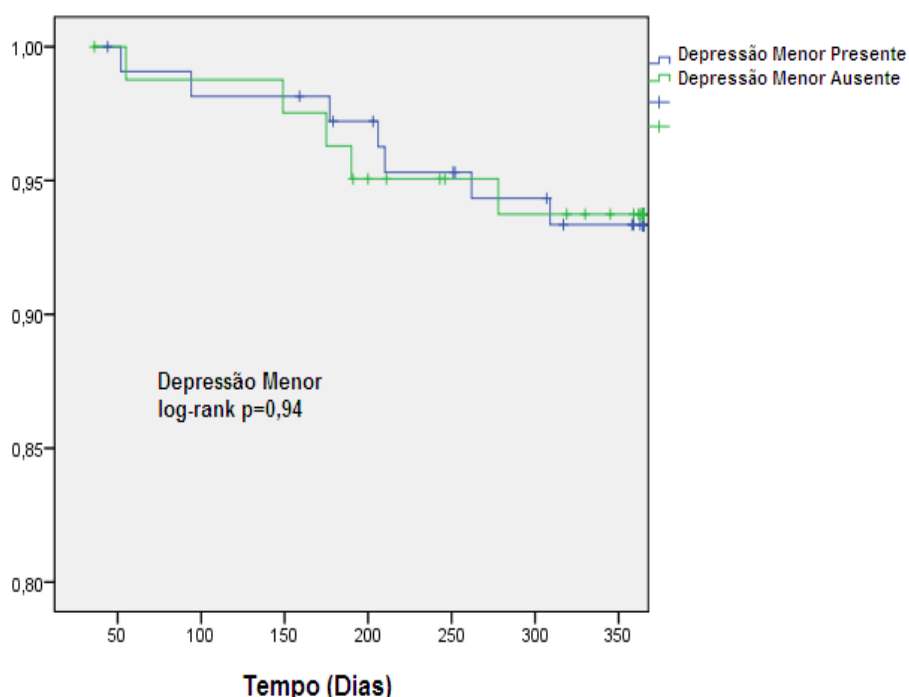


Tabela 2. Tábua de Sobrevida: sobreviventes acometidos por AVC ao longo de um ano de seguimento no subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA, de acordo com a presença de depressão menor

Dias	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	365
Presente	109	107	107	106	106	104	101	100	97	97	94	92
Ausente	82	80	80	80	79	78	75	74	72	71	70	67

Não houve associação com risco de morte entre os participantes rastreados com depressão menor pós-AVC em comparação com aqueles sem depressão menor [Razão de Risco (RR) =0,76; IC 95% = 0,18-3,19, p=0,71] (tabela 3).

Tabela 3. Razão de risco de morte por todas as causas entre 191 participantes do subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA de acordo com a ocorrência de depressão menor durante um ano de seguimento após o evento agudo

Modelos de regressão	Razão de Risco (95% IC)	P-valor
Modelo 1 (não ajustado)		0,94
Ausente	Referência (1,00)	
Presente	1,04 (0,33-3,29)	
Modelo 2 (ajustado por idade)		0,97
Ausente	Referência (1,00)	
Presente	1,01 (0,32-3,21)	
Modelo 3 (ajustado por idade e sexo)		0,95
Ausente	Referência (1,00)	
Presente	1,03 (0,32-3,30)	
Modelo 4 (ajustado por idade, sexo e nível educacional)		0,92
Ausente	Referência (1,00)	
Presente	0,94 (0,29-3,05)	
Modelo 5 (ajustado por idade, sexo, nível educacional, consumo de álcool, diabetes, hipertensão, tabagismo)		0,80
Ausente	Referência (1,00)	
Presente	0,85 (0,25-2,86)	
*Modelo 6 (ajuste adicional pelas características do AVC)		0,71
Ausente	Referência (1,00)	
Presente	0,76 (0,18-3,19)	

*Modelo 6: ajustado por idade, sexo, nível educacional, consumo de álcool, diabetes, hipertensão, tabagismo, característica do ACV: subtipo de AVC, localização, primeiro episódio de AVC.

Em uma análise de sensibilidade, foram incluídos pacientes com depressão prévia e a razão de risco de morte para os participantes diagnosticados com depressão menor não foi alterada (RR = 0,70; IC 95% = 0,17-2,88, p=0,62).

4.3 Transtorno Depressivo Maior pós-AVC

Dentre os participantes dessa subamostra do Estudo EMMA foi encontrada a frequência de 25,1% de TDM após um mês do evento agudo durante um ano de seguimento, independentemente do subtipo de AVC. As características basais de acordo com TDM são apresentadas na tabela 4. Mulheres apresentaram uma frequência maior de TDM comparado à população masculina (52,1% vs. 49,7%, p=0,04). As demais características basais ou fatores de risco cerebrovasculares tais como localização da lesão cerebral não foram associados significativamente à depressão maior.

Tabela 4. Características basais dos 191 participantes do subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA de acordo com a ocorrência de transtorno depressivo maior após evento agudo durante o seguimento de um ano

	TDM ausente n = 143 (74,9%)	TDM presente n = 48 (25,1%)	P-valor
Características sociodemográficas			
Idade (anos)	64 (37-94)	62 (35-94)	0,60
Idade em anos (%)			0,88
35-54	40 (28,0)	12 (25,0)	
55-64	40 (28,0)	12 (25,0)	
65-74	37 (25,9)	13 (27,1)	
≥75	26 (18,2)	11 (22,9)	
Sexo (%)			0,04
Masculino	92 (64,3)	23 (47,9)	
Feminino	51 (35,7)	25 (52,1)	
Raça (%)			0,48
Branco	63 (44,4)	27 (56,2)	
Mulato	55 (38,7)	13 (27,1)	
Preto	14 (9,9)	5 (10,4)	
Asiático	10 (7,0)	3 (6,2)	
Anos de Educação (%)			0,13
Analfabeto	14 (9,9)	10 (20,8)	
1-7	62 (44,0)	17 (35,4)	
≥ 8	65 (46,1)	21 (43,8)	
Estado civil (%)			0,60
Sem companheiro	59 (41,5)	22 (45,8)	
Com companheiro	83 (58,5)	26 (54,2)	
Risco cerebrovascular prévio			
Hipertensão (%)			0,60
Sim	124 (86,7)	43 (89,6)	
Não	19 (13,3)	5 (10,4)	
Diabetes (%)			0,35
Sim	49 (34,3)	20 (41,7)	
Não	94 (65,7)	28 (58,3)	
Tabagismo (%)			0,90
Sim	40 (28,0)	13 (27,1)	
Não	103 (72,0)	35 (72,9)	
Consumo de Álcool (%)			0,28
Sim	41 (28,7)	10 (20,8)	
Não	102 (71,3)	38 (79,2)	
Características do AVC durante internação			
Subtipo de AVC (%)			0,70
AVC Isquêmico	122 (85,3)	42 (87,5)	
AVC Hemorrágico	21 (14,7)	6 (12,5)	
AVC recorrente			0,76
Sim	41 (28,9)	15 (31,3)	
Não	101 (71,1)	33 (68,8)	

continua

conclusão

Tabela 4. Características basais dos 191 participantes do subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA de acordo com a ocorrência de transtorno depressivo maior após o evento agudo durante o seguimento de um ano

	TDM ausente n = 143 (74,9%)	TDM presente n = 48 (25,1%)	P-valor
Localização da lesão durante a fase aguda			0,42
Esquerdo	45 (31,9)	18 (40,9)	
Direito	52 (36,9)	17 (38,6)	
Ambos os lados	11 (7,8)	1 (2,3)	
Sem lesão aguda	33 (23,4)	8 (18,2)	
Tempo de internação (dias)	3 (1-93)	3 (0-30)	0,63

P-valor corresponde ao teste Qui-quadrado e teste Mann-Whitney. Variáveis contínuas são reportadas em média (faixa de variação mínima-máxima).

Transtorno Depressivo Maior (TDM) foi definido pelo escore ≥ 10 de acordo com o Questionário de Saúde do Paciente (*Patient Health Questionnaire-9/PHQ-9*).

Adicionalmente, não foi encontrada associação entre a frequência de TDM e incapacidade funcional em um mês (TDM: 28,6% vs. sem TDM: 71,4%, $p=0,14$) e em seis meses (TDM: 34,3% vs. sem TDM: 65,7%, $p=0,10$) após o AVC baseado na Escala de Rankin modificada.

4.3.1 Depressão como um marcador independente de mau prognóstico após o AVC

Foi detectada uma menor taxa de sobrevida entre indivíduos que desenvolveram TDM após o AVC comparado aos que não desenvolveram esta condição depois de um ano de seguimento (85,4% vs. 96,5%, log rank $p=0,006$). Baseado na curva de Kaplan-Meier, a diferença em relação a menor sobrevida entre os participantes que desenvolveram TDM pós-AVC foi mais evidente a partir do terceiro mês de seguimento (Figura 2). Entretanto a proporção de casos de TDM entre indivíduos pós-AVC (1:3) foi constante ao

longo de um ano (Tabela 5).

Dentre os 191 participantes, 12 morreram durante o período de um ano após o evento agudo. Desses, 58,3% (7/12) foram acometidos por TDM (Quadro 2).

Quadro 2. Causa imediata de morte entre os participantes do subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA que desenvolveram TDM após o evento agudo durante o período de seguimento de um ano

Número de casos	Causa Imediata
2	Doença cardiovascular
1	Sepse
1	Câncer de próstata
1	Doença vascular intestinal
2	Não especificado

Figura 2. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier entre 191 participantes do subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA de acordo com a ocorrência de transtorno depressivo maior após o evento agudo durante um ano de seguimento

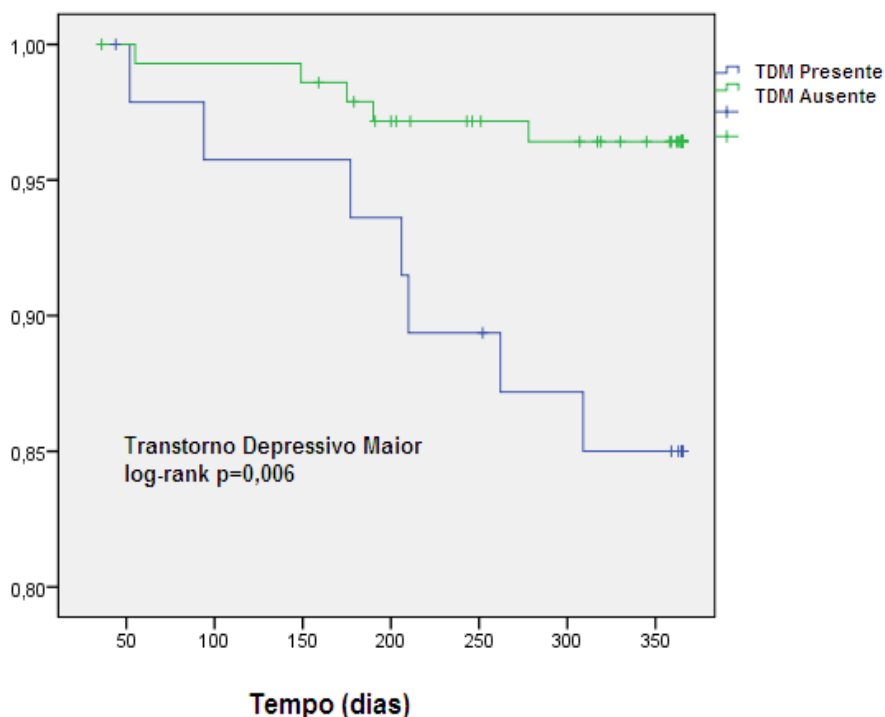


Tabela 5. Tábua de Sobrevida: sobreviventes acometidos por AVC ao longo de um ano de seguimento no subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA de acordo com a presença de TDM

Dias	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	365
Presente	48	46	46	45	45	44	43	42	40	40	39	38
Ausente	143	141	141	141	140	137	133	132	129	128	125	121

O risco de morte foi de quase seis vezes dentre os participantes com TDM em comparação com aqueles que não sofreram essa condição durante o seguimento de um ano. Após análise de regressão de Cox múltipla, foi mantido um maior risco de mortalidade por todas as causas dentre os participantes que desenvolveram TDM em comparação com aqueles sem TDM um ano após o evento agudo [RR = 5,97; IC 95% = 1,43-24,91, p=0,01] (Tabela 6).

Em uma análise secundária, não foi encontrada associação significativa entre localização da lesão e mortalidade em até um ano após o AVC (hemisfério esquerdo 10,5% de mortalidade vs. hemisfério direito 6,2% de mortalidade, p=0,38).

Tabela 6. Razão de risco de morte por todas as causas entre 191 participantes do subestudo de depressão pós-AVC na coorte EMMA de acordo com a ocorrência de transtorno depressivo maior durante um ano de seguimento após o evento agudo

Modelos de regressão	Razão de Risco (95% IC)	P-valor
Modelo 1 (não ajustado)		0,01
Ausente	Referência (1,00)	
Presente	4,34 (1,37-13,68)	
Modelo 2 (ajustado por idade)		0,01
Ausente	Referência (1,00)	
Presente	4,10 (1,29-12,99)	
Modelo 3 (ajustado por idade e sexo)		0,01
Ausente	Referência (1,00)	
Presente	4,34 (1,35-13,93)	
Modelo 4 (ajustado por idade, sexo e nível educacional)		0,02
Ausente	Referência (1,00)	
Presente	4,13 (1,27-13,39)	
Modelo 5 (ajustado por idade, sexo, nível educacional, consumo de álcool, diabetes, hipertensão, tabagismo)		0,01
Ausente	Referência (1,00)	
Presente	5,00 (1,47-17,01)	
*Modelo 6 (ajuste adicional pelas características do AVC)		0,01
Ausente	Referência (1,00)	
Presente	5,97 (1,43-24,91)	

*Modelo 6: ajustado por idade, sexo, nível educacional, consumo de álcool, diabetes, hipertensão, tabagismo, subtipo de AVC, localização, primeiro episódio de AVC.

Análise de sensibilidade, excluindo os casos de AVCH derivou em uma atenuação na magnitude do risco de morte e diminuição do IC 95% porém não alterou a direção dos nossos resultados (RR = 4,63; IC 95% = 1,08-19,81,

p=0,03). Assim como, a inclusão de pacientes com depressão prévia ou uso de medicação psiquiátrica não alteraram a razão de risco de morte associada ao transtorno depressivo maior (RR = 5,59; IC 95% = 1,44-21,72, p=0,01).

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

5.1 Principais achados do subestudo de depressão pós-AVC

A frequência de TDM (25,1%) e depressão menor (57,1%) após evento agudo detectadas no presente estudo foram relativamente mais elevadas em relação às taxas previamente descritas na literatura internacional (Robinson et al., 1983; Aström et al., 1993; Hermann et al., 1998; Kauhanen et al., 1999; Berg et al., 2003; Toso et al. 2004; Paolucci et al., 2005; Khan et al., 2012; Zhang et al., 2013), assim como em outros estudos realizados no Brasil (Carod-Artal et al., 2009; Terroni et al., 2011). No geral, características basais e comprometimento funcional não estiveram associados ao desenvolvimento de depressão, assim como outras características do AVC também não influenciaram de maneira significativa no surgimento de depressão pós-AVC.

A depressão maior foi associada a um prognóstico desfavorável após o acidente vascular cerebral aumentando o risco de mortalidade geral em torno de quase seis vezes em comparação aos participantes que não desenvolveram depressão no seguimento do estudo.

5.2 Depressão pós-AVC

A maioria dos estudos que avaliaram prospectivamente depressão pós-AVC foram realizados em países desenvolvidos, os quais no geral possuem menores taxas de AVC e morbimortalidade associada à doença

cerebrovascular (Robinson et al., 1983; Aström et al., 1993; King, 1996; Herrmann et al., 1998; Kauhanen et al., 1999; Berg et al., 2003; Ayerbe et al., 2011) comparativamente aos estudos realizados em países em desenvolvimento (Carod-Artal et al., 2009; Terroni et al., 2011; Khan et al., 2012; Paul et al., 2013; Zhang et al., 2013). Ainda, grande parte dos estudos possuía como base de dados informações advindas de internação hospitalar e incluíram principalmente casos de AVCI (Robinson et al., 1983; Aström et al., 1993; Hermann et al., 1998; Kauhanen et al., 1999; Berg et al., 2003; Toso et al., 2004; Paolucci et al., 2005; Carod-Artal et al., 2009; Terroni et al., 2011; Khan et al., 2012; Zhang et al., 2013). Além destes fatores, notamos grande variação nas taxas de incidência de depressão (maior e menor) que também sofreram influência do tempo de acompanhamento (entre duas semanas a três anos pós-AVC) e instrumentos utilizados nos diferentes estudos (Robinson et al., 1983; Aström et al., 1993; King, 1996; Hermann et al., 1998; Kauhanen et al., 1999; Berg et al., 2003; Toso et al., 2004; Paolucci et al., 2005; Carod-Artal et al., 2009; Ayerbe et al., 2011; Terroni et al., 2011; Khan et al., 2012; Paul et al., 2013; Zhang et al., 2013).

Em uma revisão sistemática recente que incluiu somente estudos prospectivos realizados em sua maioria em países desenvolvidos (12 estudos populacionais e 49 de base hospitalar) envolvendo um total de 25.488 indivíduos com mais de 18 anos de idade, que incluiu ambos os subtipos de AVC, foi relatada uma frequência de sintomas depressivos de 31% em até cinco anos após o evento agudo com uma pequena variação na frequência em um ano (25%) e cinco anos (23%) após o AVC. (Hackett e Pickles, 2014).

Em relação a informações sobre TDM pós-AVC, identificamos dois

estudos de base hospitalar que foram realizados em países desenvolvidos que encontraram taxas de TDM em torno de 16% (DSM-III) em um ano após o evento agudo (Aström et al., 1993; Kauhanem et al., 1999).

Em países em desenvolvimento encontramos um estudo de base comunitária realizado na Índia que verificou a frequência de sintomas depressivos pós-AVC em 241 indivíduos através da escala GDS, foi reportado que 36,9% dos indivíduos apresentaram sintomas depressivos em até 18 meses de seguimento. A taxa de pico para o aparecimento dos sintomas foi após três meses do evento agudo, o que difere dos dados observados em nosso estudo, pois a taxa de pico para aparecimento dos sintomas foi em um mês após o AVC (Paul et al., 2013). Porém, apesar do seguimento em longo prazo (até 18 meses pós-AVC), este estudo não encontrou diferença na mortalidade entre os deprimidos da amostra. Além disso, não foram apresentados dados relacionados ao acometimento por TDM pós-AVC o que acaba por limitar comparações com o nosso estudo.

Em relação aos dados nacionais sobre AVC e depressão, dois estudos verificaram a incidência de depressão e não realizaram análises de mortalidade (Carod-Artal et al., 2009; Terroni et al., 2011).

Carod-Artal (2009) em um estudo de base hospitalar analisou somente a incidência de depressão pós-AVC em longo prazo (um ano pós-AVC) e assim como nosso estudo encontrou frequências distintas para mulheres e homens com base no instrumento HADS [25% vs 15,4, $p=0,005$, respectivamente] (Carod-Artal et al., 2009).

Somente um estudo brasileiro verificou a incidência de TDM pós-evento agudo com base na escala SCID e DSM-IV em até quatro meses de

seguimento em uma amostra de base hospitalar e incluiu especificamente 68 casos de primeiro episódio de AVCI. O principal objetivo desse estudo foi verificar a relação entre depressão pós-AVC com exames de imagem, por isso o tempo de observação não passou de quatro meses (Terroni et al., 2011).

Nosso estudo, o qual possui uma base de dados de AVC da comunidade que utiliza o HU-USP como hospital de referência de atendimento público da Zona Oeste na cidade São Paulo comparado aos dados nacionais, é o único estudo que verificou a depressão após o evento cerebrovascular como preditor independente de morte em longo prazo.

Vale ressaltar ainda pelo que se tem descrito na literatura (Robinson et al., 1983; Aström et al., 1993; Hermann et al., 1998; Kauhanen et al., 1999; Berg et al., 2003; Toso et al. 2004; Paolucci et al., 2005; Carod-Artal et al., 2009; Terroni et al., 2011; Khan et al., 2012; Zhang et al., 2013) e o que foi verificado em nosso estudo sobre a relação de depressão pós-AVC que o tempo de observação após um mês e com seguimento até um ano, muito provavelmente sejam suficientes para retratar a realidade desta comorbidade psiquiátrica em pacientes que sobrevivem a fase aguda do insulto vascular cerebral. Nossos resultados também sugerem esta tendência, visto que a proporção de casos após um mês do evento agudo foi praticamente constante entre os sobreviventes nesta subamostra na coorte EMMA durante um ano de seguimento (1 caso de TDM pós-AVC para cada 3 casos de AVC).

5.3 Mortalidade associada à depressão na coorte EMMA

Assim como os estudos de incidência de depressão pós-AVC, os principais dados da literatura sobre depressão pós-AVC e mortalidade advém de estudos realizados em países desenvolvidos (Morris et al., 1993; House et al., 2001; Williams et al., 2004; Ellis et al., 2010), que têm menor carga de mortalidade por doença cerebrovascular (Lotufo, 2005; Johnston et al., 2009; Yusuf et al., 2014). A maioria desses estudos relatou a relação entre sintomas depressivos pós-AVC e mortalidade em estudos de base hospitalar e amostras selecionadas, restrito aos casos de AVCI e poucos investigaram TDM e sua associação com pior sobrevivência em longo prazo [até 10 anos pós-AVC] (Morris et al., 1993; House et al., 2001).

Comparado a estudos prospectivos prévios que avaliaram TDM e mortalidade em países desenvolvidos (Morris et al., 1993; House et al., 2001;), encontramos maior risco de morte mesmo ajustado por vários fatores de confusão (RR = 5,97; IC 95% = 1,43-24,91) entre os participantes com TDM comparados aos sem TDM, particularmente três meses após o evento agudo. Embora a frequência de depressão menor tenha sido quase duas vezes maior do que TDM após o AVC, não foi verificada associação com pior sobrevida.

Além das taxas de risco de morte associadas à depressão (maior e menor) pós-AVC terem sido relativamente baixas comparativamente as nossas taxas, apenas um ligeiro aumento no risco de mortalidade foi observado em estudos prévios com seguimento prolongado até 10 anos pós-AVC (Ellis et al., 2010; Bartoli et al., 2013; Ayerbe et al., 2014). Na revisão sistemática realizada por Bartoli e cols (2013), na qual foram incluídos 13 estudos observacionais,

todos derivados em países desenvolvidos (Estados Unidos da América, Noruega, Itália, Austrália, Inglaterra, Alemanha), foi investigada na maioria deles a relação entre sintomas depressivos e mortalidade após o AVC e somente três estudos investigaram TDM e a influência no risco de mortalidade. O risco (OR) de morte por todas as causas entre pessoas com depressão pós-AVC foi de 1,22 (95% CI = 1,02-1,47) e estudos com seguimento de dois a cinco anos revelaram uma proporção de risco de mortalidade de 1,52 (HR; IC 95% = 1,02-2,26) entre indivíduos com depressão pós-AVC sugerindo um leve aumento no risco de mortalidade em longo prazo (Bartoli et al., 2013). À luz dos resultados encontrados em nossa subamostra, podemos aventar que talvez o acesso a melhores tratamentos de reabilitação de comorbidades em longo prazo justifique menor risco de mortalidade nos sobreviventes de AVC em países desenvolvidos.

Em um estudo de base hospitalar realizado na Inglaterra com seguimento até dois anos após o evento agudo (n=448), os pacientes que desenvolveram sintomas depressivos mantiveram um risco aumentado de morte (OR = 2,4, IC 95% = 1,4-4,1). Em relação à depressão maior e mortalidade pós-AVC foi encontrada uma tendência na mesma direção, mas não estatisticamente significativa (House et al., 2001). O que contrasta com os achados do nosso estudo, que identificou TDM pós-AVC, mas não depressão menor, como um preditor independente de mortalidade, mesmo após o ajuste por múltiplos fatores de confusão tais como idade, educação, fatores de risco cardiovasculares e características do AVC.

Já em outro estudo de base hospitalar realizado nos Estados Unidos foi observado um risco alto de morte 10 após AVC dentre uma pequena amostra

selecionada de 91 indivíduos diagnosticados precocemente com depressão (duas semanas após o evento agudo). Foram utilizadas duas ferramentas “Present State Examination (PSE)” para medir e classificar sintomas psiquiátricos e para classificar a gravidade dos sintomas depressivos foi utilizada a escala de “Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)”. Além disso, foi realizada uma entrevista psiquiátrica quantitativa semi-estruturada para o diagnóstico de depressão maior e menor de acordo com o DSM-III. Este estudo avaliou o risco de morte dez anos mais tarde e constatou que a ocorrência de depressão maior ou menor após o AVC foi considerado um fator independente de mau prognóstico, aumentando em 3,4 vezes o risco de morte (OR = 3,4; IC 95% = 1,4-8,4, $p=0,007$) em relação aos pacientes não depressivos. A taxa de mortalidade para aqueles que desenvolveram depressão maior foi maior do que a taxa encontrada entre os pacientes não depressivos [26/37 (70%) vs. 22/54 (41%)] (Morris et al., 1993). As taxas encontradas neste estudo contrastam em termos de magnitude com as observadas em estudos maiores de base populacional, porém apesar de não demonstrar as razões de risco (HR) para estimar mortalidade pós-depressão, o mesmo foi um dos únicos na literatura a utilizar entrevista psiquiátrica.

A comparação entre estudos em países em desenvolvimento fica um pouco limitada, além de poucas publicações, nenhum analisou a associação entre TDM e mortalidade pós-AVC.

Um estudo realizado na Índia de base comunitária em 241 pacientes com AVC foi relatada alta frequência de sintomas depressivos (36,9%), porém foi verificado que não houve risco de mortalidade em comparação com os sobreviventes não deprimidos em até um ano e meio de seguimento. Os

autores não relataram resultados de depressão maior relacionados à mortalidade (Paul et al., 2013).

É possível observar que estudos com seguimentos após um até 10 anos pós-AVC relataram ligeiro aumento no risco de mortalidade, o que permite refletir que passada a fase aguda, o tempo de observação de até um ano seja suficiente para avaliar o prognóstico dos pacientes acometidos por depressão pós-AVC.

Infelizmente no Brasil, poucos estudos investigaram a frequência de depressão pós-AVC e fatores de risco associados (Carod-Artal et al., 2009; Terroni et al., 2011) e nenhum avaliou a sobrevida em longo prazo entre indivíduos que desenvolveram depressão (maior e menor) após o AVC.

5.4 Forças do estudo

Foram demonstrados dados únicos sobre TDM pós-AVC, a qual foi identificada como preditor independente de mortalidade após um ano de seguimento em uma amostra derivada de coorte prospectiva de AVC de base comunitária em seguimento num hospital secundário, que é considerado como referência para atendimento de emergência da população moradora de uma área de baixo-médio nível socioeconômico localizada na cidade de São Paulo. Além disso, encontramos taxas relativamente elevadas de depressão (maior e menor) comparadas aos estudos realizados em países em desenvolvimento (Carod-Artal et al., 2009; Terroni et al., 2011; Khan et al., 2012; Paul et al., 2013) que tiveram impacto na mortalidade da população avaliada.

A ferramenta utilizada neste subestudo para rastrear a depressão pode ser considerada confiável para esta aplicação. Em um estudo anterior, o desempenho de PHQ-9 (Anexo A) foi verificado em pacientes pós-AVC e comparado com a escala SCID, o qual é um instrumento padrão para o diagnóstico da depressão. Os resultados demonstraram para depressão maior uma sensibilidade de 91% e especificidade de 89% e para qualquer diagnóstico de depressão foi obtida uma sensibilidade de 78% e especificidade de 96% (Williams et al., 2005).

Outros estudos com pacientes acometidos por AVC também utilizaram o PHQ-9 (Anexo A) para rastrear depressão, porém com objetivos que diferem da nossa pesquisa, tais como utilizar esta ferramenta para verificar diferenças entre grupos que tinham tratamento integrado e os que não tinham nenhum tratamento pós-AVC. O que foi possível observar é que os grupos de participantes que recebiam intervenções como atividade física ou eram monitorados apresentaram menos sintomas depressivos do que aqueles que não receberam nenhum tipo de intervenção, ou seja, o PHQ-9 (Anexo A) foi útil nestes estudos para compreender melhor a importância do tratamento integrado e monitoramento da doença (Joubert et al., 2008; Pfeil et al., 2009; Sims et al., 2009; Haq et al., 2010).

5.5 Limitações do estudo

Nosso estudo também apresentou algumas limitações, como a taxa de não participantes que foi de 32,7%, principalmente devido à morte antes da

primeira entrevista psiquiátrica. A avaliação da sobrevivência em longo prazo após o AVC é um desfecho complicado de analisar devido a mortes prematuras, provocado principalmente pelo AVCH, o que limita a análise de sobrevivência de acordo com o subtipo de AVC. Embora a aderência ao estudo possa ser uma limitação que deve ser considerada em estudos prospectivos, nós apresentamos uma baixa taxa de recusa, apenas um caso.

Embora os dados desse estudo tenham sido retirados de uma coorte prospectiva num hospital geral, que é a referência para atendimento de emergência na região do Butantã, São Paulo, a amostra avaliada neste subestudo apresentou poucos eventos fatais (12 no total, sendo sete dentre os casos com TDM), o que dificultou análises de mortalidade por causa específica ou mesmo por causa imediata. Apesar disso, os resultados apresentados replicam estudos prévios que afirmam a associação independente entre depressão e alto risco de mortalidade (Morris et al., 1993; Schulz et al., 2000; House et al., 2001; Ramasubbu et al., 2003; Williams et al., 2004; Ellis et al., 2010; Bartoli et al., 2013; Ayerbe et al., 2014). Possíveis fatores contribuintes para uma maior mortalidade nestes indivíduos poderiam ser uma baixa imunidade ou sequelas neurológicas tornando indivíduos com depressão pós-AVC mais suscetíveis a infecções fatais tais como pneumonia aspirativa. No entanto, a causa imediata de morte na amostra apresentada nesse estudo foi mais relacionada à doença cerebro-cardiovascular e apenas um caso de morte foi devido à sepse de origem pulmonar entre os indivíduos com TDM. Outras causas que poderiam influenciar o resultado principal (aumento da mortalidade por todas as causas associada à TDM), como o suicídio ou alta frequência de perdas durante o estudo não foram observados aqui. Ainda, nossa taxa de

perdas durante o seguimento de um ano foi limitada a poucos casos, 12,6% (24/191), que de fato foram seguidos por um tempo médio de seis meses e, portanto censurados a partir deste ponto.

Apesar da associação da localização da lesão, particularmente o hemisfério esquerdo com a depressão (Robinson et al., 1984; Mayberg et al., 1988; Vataja et al., 2001; Bhogal et al., 2004; Vataja et al., 2004; Hackett e Anderson, 2005; Terroni et al., 2011), o ajuste adicional considerando a localização da lesão (hemisfério esquerdo e direito) não interferiu nos resultados de maior mortalidade para os indivíduos com TDM pós-AVC.

A exclusão de casos de participantes afásicos dessa amostra também pode ser considerada uma limitação, visto que, foi realizada entrevista telefônica para rastrear a depressão ao longo do seguimento, o que impossibilitou a avaliação dos participantes afásicos. Mesmo assim, foi possível detectar um risco significativamente elevado de mortalidade por todas as causas entre os pacientes depressivos pós-AVC (25,1%, 48/191). Podemos especular que se os pacientes afásicos fossem incluídos, o poder do estudo para detectar uma associação positiva entre depressão e mortalidade poderia ter sido ainda maior do que o observado. Portanto, a exclusão de participantes afásicos reforça os resultados encontrados. A saber, do total de 284 participantes com mais de 35 anos de idade com AVC Isquêmico e Hemorrágico avaliados no período deste subestudo, menos de 10% (7% - 20 casos) apresentaram afasia e foram excluídos da amostra.

Apesar das características basais serem semelhantes ao reportado em publicações anteriores do Estudo EMMA (Goulart et al., 2010; Goulart et al., 2012; Goulart et al., 2013), não podemos descartar a possibilidade de viés de

seleção no presente subestudo.

Outra limitação foi à falta de um médico especialista para checar o diagnóstico realizado por um psicólogo treinado, porém como relatado anteriormente o uso de uma ferramenta consistente como o PHQ-9 (Anexo A) que possui boa sensibilidade e especificidade e foi desenvolvido para o rastreamento por não especialistas tende a minimizar falsos diagnósticos.

6. CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

A frequência de transtorno depressivo maior pós-AVC nesta amostra da coorte EMMA foi considerada relativamente alta e esta condição psiquiátrica foi caracterizada como preditora independente de mau prognóstico. Dentre os participantes que desenvolveram TDM foi observado um risco de morte de quase seis vezes comparativamente aos participantes que não desenvolveram essa condição em até um ano após o evento agudo.

Apesar da frequência relativamente alta de depressão menor, esta condição não impactou numa menor sobrevida assim como não foi constatado risco de mortalidade associado após um ano de seguimento.

Sendo assim, os resultados apresentados neste subestudo reforçam a importância do monitoramento e tratamento precoce de comorbidades psiquiátricas em indivíduos pós-AVC. Esta estratégia pode refletir em melhor qualidade de vida e redução nas taxas de morbidade e mortalidade pós-AVC.

7. PERSPECTIVAS

7. PERSPECTIVAS

Avaliar estes dados de maneira estendida na coorte para confirmar taxas de depressão e mortalidade associada.

Avaliar a depressão em conjunto com prejuízo cognitivo prospectivamente na coorte EMMA.

Avaliar a depressão em função da sobrevida na coorte EMMA comparando os dados de uma coorte de Síndrome Coronariana Aguda (Projeto ERICO- Estratégia de Registro da Insuficiência Coronariana).

8. ANEXOS

ANEXO A

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) _____

ANEXO B

 HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA USP – Projeto Acidente Vascular Cerebral

(STEP 1)

1. Número do questionário _____
2. Entrevistador _____
3. Data do preenchimento do questionário (___/___/201__)

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

4. Registro HU _____
5. Momento da admissão no Hospital
Data (___/___/201__) 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:/Cep _____

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

15.a Estado Civil _____

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 (___/___/201__) 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 outrém
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 (0	12. Doença vascular perif. ()
5. Consumo de Alcool. Tipo _____	13. Demência ()
6. SIDA () ano _____	14. Depressão ()
7. Sífilis () ano _____	15. Doenças reumatol. ()
8. Tuberculose () ano _____	16. Úlcera gástrica/duodenal ()
	17. Doença fígado ()

M1-3f Tabagismo (Você fuma?):

0. Não se aplica
1. Sim
- 1.a Se fumante, quantos maços/dia _____ tempo _____
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 (___/___/201___) 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 (___/___/201___) Horário (___:___)

M1-8.a Obs. Marcar 0 se não houver informação sobre dia () ou 1 para horário desconhecido ()**M1-9 Data da alta hospitalar (___/___/201___)****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			
8 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-28 dias

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

Sangue coletado 1. sim
2. não

Motivo: _____

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? _____

9. REFERÊNCIAS

9. REFERÊNCIAS

Allan LM, Rowan EN, Thomas AJ, Polvikoski TM, O'Brien JT, Kalaria RN. Long-term incidence of depression and predictors of depressive symptoms in older stroke survivors. *Br J Psychiatry* 2013; 203(6):453-60.

Aström M, Adolfsson R, Asplund K. Major Depression in Stroke Patients: A 3-Year Longitudinal Study. *Stroke* 1993; 24:976-82.

Ayerbe L, Ayis S, Rudd AG, Heuschmann PU, Charles DA. Natural history, predictors, and associations of depression 5 years after stroke: the South London Stroke Register. *Stroke* 2011; 42(7):1907-11.

Ayerbe L, Ayis S, Crichton S, Wolfe CD, Rudd AG. The long-term outcomes of depression up to 10 years after stroke; the South London Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(5):514-21.

Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: Has the Gold Standard Become a Lead Weight? *Am J Psychiatry* 2004; 161:2163–2177.

Bartoli F, Lilia, N, Lax A, Crocamo C, Mantero V, Carrà G, Agostoni E, Clerici M. Depression after Stroke and Risk of Mortality: A Systematic review and Meta-Analysis. *Stroke Research and Treatment* 2013; 2013:862978.

Berg A, Palomäki H, Lehtihalmes M, Lönnqvist J, Kaste M. Post Stroke Depression. An 18-month follow-up. *Stroke* 2003; 34:138-43.

Bhogal Sk, Teasell R, Foley N, Speechley M. Lesion location and poststroke depression: systematic review of methodological limitations in the literature. *Stroke* 2004; 35(3):794-802.

Cabral NL, Goncalves AR, Longo AL, et al. Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(7):755-61.

Carneiro AM, Fernandes F, Moreno RA. Hamilton depression rating scale and montgomery–asberg depression rating scale in depressed and bipolar I patients: psychometric properties in a Brazilian sample. *Health and Quality of Life Outcomes* 2015; 13:42.

Carod-Artal FJ, Trizoto DS, Coral LF, Moreira CM. Determinants of quality of life in Brazilian stroke survivors. *J Neurol Sci* 2009; 284(1-2):63-8.

Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Cakpos DP, Barbosa MT, Shimakura SE. *Análise de Sobrevivência. Teoria e Aplicações em Saúde*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2011.

Ellis C, Zhao Y, Egede LE. Depression and increased risk of death in adults with stroke. *Journal of Psychosomatic Research* 2010; 68(6):545–51.

Feigin, V.L., Lawes, C.M., Bennett, D.A., Barker-Collo, S.L., Parag, V., Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009.

Fernandes TG, Goulart AC, Santos-Junior WR, Alencar AP, Benseñor IM, Lotufo PA. Educational levels and the functional dependence of ischemic stroke survivors. *Cad Saude Publica* 2012a; 28(8):1581-90.

Fernandes TG, Goulart AC, Campos TF, Lucena NM, Freitas KL, Trevisan CM, Benseñor IM, Lotufo PA. Early stroke case-fatality rates in three hospital registries in the Northeast and Southeast of Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2012b; 70(11):869-73.

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;385:117–171.

Gilbody S, Richards D, Breadeley S. Screening for depression in medical settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): A diagnostic Meta-Analysis. *JGIM* 2007 1596-1602.

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

Goulart AC, Bustos IR, Abe IM, Pereira AC, Fedeli LM, Benseñor IM, Lotufo PA. A stepwise approach to stroke surveillance in Brasil: the EMMA (Estudo de Mortalidade e Morbidade do Acidente Vascular Cerebral) study. *International Journal of Stroke*. 2010; 5(4):284-89.

Goulart AC, Bensenor IM, Fernandes TG, Alencar AP, Fedeli LM, Lotufo PA. Early and one-year stroke case fatality in Sao Paulo, Brazil: applying the World Health Organization's stroke STEPS. *J Stroke Cerebrovascular Dis* 2012; 21(8):832-38.

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 Neurol* 2013; 24;13(1):51.

Hackett ML, Pickles K..Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke*. 2014; 9(8):1017-25.

Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke. A systematic review of observational studies. *Stroke* 2005; 36(6):1330-40.

Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Anderson CS. Stroke. Long-term disability after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study, 1989-1990. *Stroke* 2002; 33(4):1034-40.

Haq SU, Symeon C, Agius M, Brady R. Screening for depression in post stroke patients. *Psychiatr Danub*. 2010 ;22 (S1):S33-5.

Hermann N, Black SE, Lawrence J, Szekely C, Szalai JP. The Sunnybrook Stroke Study. A Prospective Study of Depressive Symptoms and Functional Outcome. *Stroke* 1998; 29:618-24.

House A, Knapp P, Bamford J, Vail A. Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke* 2001; 32:696-701.

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.

Jorge MR. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM-IV – Texto Revisado 4a. Edição. Porto Alegre: Artmed, 2002.

Joubert J, Joubert L, Reid C, Barton D, Cumming T, Mitchell P, House M, Heng R, Meadows G, Walterfang M, Pantelis C, Ames D, Davis S. The positive

effect of integrated care on depressive symptoms in stroke survivors. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26 (2):199-205.

Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry* 2003; 54(3):216-26.

Kauhanen ML, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Määttä R, Nieminen P, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Poststroke Depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 1999; 30(9):1875-80.

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS. The Epidemiology of Major Depressive Disorder, Results From the National Comorbidity Survey Replication. *JAMA* 2003; 289(23):3095-05.

Khan M, Ahmed B, Ahmed M. Functional, cognitive and psychological outcomes, and recurrent vascular events in Pakistani stroke survivors: a cross sectional study. *BMC Res Notes* 2012; 5:89.

King RB. Quality of life after stroke. *Stroke* 1996; 27(9):1467-72.

Kleinbaum DG. *Survival Analysis: a self-learning text.* Springer series in statistics. Statistics in the health sciences 1995.

Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9 Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001; 16(9):606-13.

Lotufo PA, Bensenor IM. Improving WHO STEPS Stroke in Brazil. *Lancet Neurol* 2007; 6:387-88.

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.

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

Lowe B, Kroenke K, Herzog W, Grafe K. Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire. *Journal of Affective Disorders* 81, 2004 61-66.

Mayberg HS, Robinson RG, Wong DF, Parikh R, Bolduc P, Starkstein SE, Price T, Dannals RF, Links JM, Wilson AA, et al. PET imaging of cortical S2 serotonin receptors after stroke: lateralized changes and relationship to depression. *Am J Psychiatry*. 1988; 145:937-43.

Minelli C, Fen LF, Minelli DP. Stroke incidence, prognosis, 30-day, and 1-year case fatality rates in Matao, Brazil: a population-based prospective study. *Stroke*, 2007; 38(11):2906-11.

Morris PL, Robinson RG, Andrzejewski P et al. Association of depression with 10-year post-stroke mortality. *Am J Psychiatry* 1993; 150(1):124-29.

Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurgery* 2011; 76(6S): S85-S90.

O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral hemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):112-23.

Organização Mundial da Saúde, CID-10 – Classificação Estatística Internacional de Doenças, Edusp, 2009.

Osório FL, Mendes AV, Crippa A, 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. *Perspectives in Psychiatric Care* 2009; 45(3):216-27.

Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Sommacal S (on behalf of DESTRO Study Group) and Toso V. Quantification of the risk of

poststroke depression: the Italian multicenter observational study DESTRO. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112(4):272-8.

Paolucci S. Epidemiology and treatment of post-stroke depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4(1):145-54.

Paul N, Das S, Hazra A, Ghosal MK, Ray BK, Banerjee TK, Chaudhuri A, Sanyal D, Basu A, Das SK. Depression among stroke survivors: a community-based, prospective study from Kolkata, India. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21(9):821-31.

Pfeil M, Gray R, Lindsay B. Depression and stroke: a common but often unrecognized combination. *Br J Nurs*. 2009;18(6):365-9.

Phelan E, Williams B, Meeker K, Bonn K, Frederick J, Logerfo J, Snowden M. A study of the diagnostic accuracy of the PHQ-9 in primary care elderly. *BMC Family Practice*, 2010; 11:63.

Rajashekar P, Pai K, Thunga R, Unnikrishnan. Post-stroke depression and lesion location: A hospital based cross-sectional study. *Indian J Psychiatry* 2013; 55(4): 343-348.

Ramasubbu R, Patten SB. Effect of depression on Stroke morbidity and mortality. *Can J Psychiatry* 2003; 48(4):250-57.

Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, Rao K, Price TR. Mood disorders in stroke patients. Importance of location of lesion. *Brain*. 1984;107:81-93.

Robinson RG, Starr LB, Kubos KL, Price TR. A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: findings during the initial evaluation. *Stroke* 1983; 14(5):736-41.

Schulz R, Beach SR, Ives DG. Association between depression and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2000; 160:1761-68.

Sims J, Galea M, Taylor N, Dodd K, Jespersen S, Joubert L, Joubert J. Regenerate: assessing the feasibility of a strength-training program to enhance the physical and mental health of chronic post stroke patients with depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24(1):76-83.

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. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2011; 12(7):539-48.

Toso V, Gandolfo C, Paolucci S, Provinciali L, Torta R, Grassivaro N. DESTRO Study Group. Post-stroke depression: research methodology of a large multicentre observational study (DESTRO). *Neurol Sci* 2004; 25:138-44.

Truelsen T, Bonita R, Jamrozik K. Surveillance of stroke: a global perspective.

Int J Epidemiol 2001; 30(Suppl. 1): S11-6.

Truelsen T, Bonita R. Surveillance of stroke: the WHO STEPwise approach.

Summary. Geneva: World Health Organization, 2002.

Vataja R, Leppävuori A, Pohjasvaara T, Mäntylä R, Aronen HJ, Salonen O,

Kaste M, Erkinjuntti T. Poststroke depression and lesion location

revisited. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2004; 16:156-62.

Vataja R, Pohjasvaara T, Leppävuori A, Mäntylä R, Aronen HJ, Salonen O,

Kaste M, Erkinjuntti T. Magnetic resonance imaging correlates of

depression after ischemic stroke. Arch Gen Psychiatry. 2001; 58:925-31.

Williams LS, Ghose SS, Swindle RW. Depression and other mental health

diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke. Am J Psychiatry

2004; 161(6):1090-95.

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; 36(3):635-38.

World Health Organization: WHO STEPS Stroke manual: the WHO STEPwise

approach to stroke surveillance/noncommunicable diseases and mental

health. World Health Organization; 2006. [cited 12/06/2010]; Available from: World Health Organization <http://www.who.int/chp/steps/stroke/manual/en/index.html>

Yusuf S, Rangarajan S, Teo K. Cardiovascular risk and events in 17 low-middle, and-income countries. *N Engl J Med.* 2014; 371(9):818-27.

Zhang WN, Pan YH, Wang XY, Zhao Y. A prospective study of the incidence and correlated factors of post-stroke depression in China. *PLoS One* 2013; 8(11):e78981.

APENDICES

APENDICES

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 PauloSP, 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.

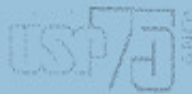
Sua assinatura abaixo significa que o/a Sr/a. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do/a participante:
Documento de Identidade:
Data de nascimento:
Endereço:
Telefones para contato:.....

<p>Declaro que compreendi as informações apresentadas neste documento, dei meu consentimento para participação no estudo e recebi uma cópia deste documento.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>As informações obtidas somente poderão ser utilizadas para fins estatísticos e deverão ser mantidas sob proteção, codificadas e sem minha identificação nominal.</p> <p>Assinatura _____</p> <p>Local _____ Data ____/____/____</p>

Nome do/a entrevistador/a:
Assinatura: _____



São Paulo, 03 de agosto de 2012.

Il^{mo}. S^{ra}.

Dra. Alessandra Carvalho Goulart

Divisão de Clínica Médica do Hospital Universitário
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Subprojeto de Pesquisa** “Depressão pós-acidente vascular cerebral” –
Pesquisadora Responsável: Dra. Alessandra Carvalho Goulart – **Pesquisadora**
Executante: Roberta Ferreira de Mello - **Registro CEP-HU/USP:** 593/05B –
SISNEP CAAE: --.

Prezado(a) Doutora

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 03 de agosto de 2012, analisou o Subprojeto de pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Trata-se o referido Subprojeto de proposta de continuidade do Projeto de Pesquisa “*Vigilância epidemiológica da doença cerebrovascular: estudo de mortalidade e morbidade do acidente vascular cerebral (Estudo EMMA), São Paulo – Brasil*”.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais ou final, em função da duração da pesquisa), de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, inciso IX.2, letra “c”.

O primeiro relatório está previsto para 03 de agosto de 2013.

Atenciosamente,


Dr. Maurício Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP