

LUISA DE MARILLAC NIRO TERRONI

**Associação entre o episódio depressivo maior  
após acidente vascular cerebral isquêmico e comprometimento de circuitos  
neuronais pela lesão: um estudo prospectivo de 4 meses**

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

Área de concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Renério Fráguas Júnior

**SÃO PAULO**

**2009**

LUISA DE MARILLAC NIRO TERRONI

**Associação entre o episódio depressivo maior  
após acidente vascular cerebral isquêmico e comprometimento de circuitos  
neurais pela lesão: um estudo prospectivo de 4 meses**

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

Área de concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Renério Fráguas Júnior

**SÃO PAULO**

**2009**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Terroni, Luisa de Marillac Niro

Associação entre o episódio depressivo maior após acidente vascular cerebral isquêmico e comprometimento de circuitos neuronais pela lesão : um estudo prospectivo de 4 meses / Luisa de Marillac Niro Terroni. -- São Paulo, 2009.

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

Departamento de Psiquiatria.

Área de concentração: Psiquiatria.

Orientador: Renério Fráguas Júnior.

Descritores: 1.Depressão 2.Acidente cerebral vascular 3.Imagem por ressonância magnética 4.Neuroanatomia 5.Córtex cerebral

USP/FM/SBD-354/09

## **DEDICATÓRIA**

**Ao Getulio,  
por tudo.**

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Renério Fráguas Júnior que ofereceu orientação ao longo de todo o trabalho, pela atenção e serenidade com que o mesmo foi realizado, pelo modelo de profissional, pesquisador, orientador e colaborador a ser seguido, cujas contribuições foram essenciais para o início, continuidade e conclusão deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Edson Amaro Júnior pela supervisão na preparação das neuroimagens e pelo apoio ao longo do trabalho.

À Profa. Dra. Tânia C. T. F. Alves por sua atenção e sugestões, inclusive nos cafezinhos.

Ao Prof. João Ricardo Sato pela disponibilidade em me ensinar a trabalhar nos programas computacionais e pela disponibilidade em elaborar recursos computacionais para análise das lesões, sempre com muito bom humor.

À Profa. Dra. Gisela Tinone, Profa. Dra. Adriana B. Conforto, Dr. Fabio I. Yamamoto, Dr. Rodrigo C. Carvalho, Prof. Dr. Milberto Scaff e residentes da neurologia por todo apoio e colaboração.

Aos amigos e colegas, parceiros imprescindíveis na realização do trabalho, neuropsicóloga Matildes F. M. Sobreiro, psicólogas Maria Irene dos Santos e Valeri D. Guajardo, Dra. Patricia Mattos, Dra. Mary S. Yeh e Maria Cristina Gallerani.

À Profa. Dra. Claudia C. Leite pelo seu apoio na realização do trabalho no setor de ressonância magnética e pela contribuição, desde o início do projeto, de forma efetiva.

À Profa. Dra. Mara Cristina S. de Lucia, Prof. Dr. Teng C. Tung, Dr. Dan V. Iosifescu pelo apoio, sugestões e acréscimos importantes.

A Rafael Izbicki, pelas análises estatísticas.

À enfermeira Emilia, biomédica Wanda, Sueli, Reiko, Mirtes e Eliza pela ajuda constante.

Aos pacientes e familiares que participaram deste estudo.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES pelo apoio financeiro.

## SUMÁRIO

Lista de siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 Epidemiologia da depressão pós-AVC: prevalência e incidência .....	5
1.2 Impacto e prognóstico da depressão pós-AVC .....	10
1.3 Diagnóstico da depressão pós-AVC .....	11
1.4 Fatores de risco da depressão pós-AVC.....	13
1.5 Características neuroanatômicas do AVC e depressão pós-AVC .....	18
1.6 Doenças do sistema nervoso central e depressão maior .....	30
1.7 Transtorno depressivo maior e achados de neuroimagem .....	32
1.8 Justificativa do estudo .....	34
<b>2. OBJETIVO</b> .....	36
<b>3. HIPÓTESE</b> .....	38
<b>4. MÉTODOS</b> .....	40
4.1 Aspectos éticos .....	41
4.2 Desenho do estudo .....	42
4.3 Seleção dos pacientes.....	42
4.3.1 Critérios de inclusão.....	42

4.3.2 Critérios de exclusão .....	43
4.4 Instrumentos .....	45
4.4.1 Entrevista psiquiátrica .....	45
4.4.2 Avaliação da gravidade da depressão .....	46
4.4.3 Avaliação da gravidade do AVC .....	47
4.4.4 Avaliação do comprometimento nas atividades de vida diária .....	47
4.4.5 Avaliação do comprometimento da função cognitiva.....	48
4.4.6 Avaliação de neuroimagem estrutural.....	48
4.5 Amostra .....	50
4.6 Procedimentos .....	54
4.6.1. Estudo da localização e do volume do AVC .....	54
4.6.1.1 Localização do AVC .....	54
4.6.1.2 Preparação das imagens.....	56
4.6.1.3 Estudo quantitativo do volume do AVC .....	64
4.6.2 Circuito neural comprometido no TDM.....	64
4.6.3 Momento das avaliações no seguimento .....	66
4.6.4 Diagnóstico do episódio depressivo maior na primeira avaliação.....	67
4.6.5 Primeira avaliação.....	68
4.6.6 Segunda avaliação.....	68
4.6.7 Terceira avaliação .....	69
4.7 Análise estatística .....	69
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>72</b>
5.1 Análise do grupo de pacientes incluídos e do grupo de pacientes excluídos .....	73
5.2 Taxa de incidência do episódio depressivo maior nos quatro meses posteriores ao AVC .....	76
5.3 Variáveis sócio-demográficas e clínicas dos pacientes com e sem episódio depressivo maior .....	78
5.4 Fatores preditivos do episódio depressivo maior na segunda e terceira avaliação.....	81
5.5 Associação entre o volume do AVC em circuitos neurais no hemisfério .esquerdo e no hemisfério direito e a incidência do episódio depressivo maior.....	83

5.6 Associação entre o volume do AVC em áreas do circuito LCEPT no hemisfério esquerdo e a incidência do episódio depressivo maior .....	86
5.7 Análise complementar da associação entre a incidência do episódio depressivo maior e o volume do AVC em outras regiões cerebrais para os hemisférios.....	89
5.8 Análise complementar da associação entre a incidência do episódio depressivo maior e o volume do AVC em ambos os hemisférios cerebrais.....	91
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>94</b>
<b>7. CONCLUSÕES.....</b>	<b>110</b>
<b>8. ANEXOS .....</b>	<b>113</b>
8.1 ANEXO A – Metodologia do grupo de Robinson.....	114
8.2 ANEXO B – Redes neurais .....	116
8.3 ANEXO C – Condições clínicas dos pacientes .....	118
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>127</b>

## LISTAS DE SIGLAS

AB	Área de Brodmann (s)
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BDI	Inventário de Beck
CAPPesq	Comitê de Ética para Análise e Pesquisa
CDA	Coeficiente de difusão aparente
DICOM	“Digital imaging and communications in medicine”
DPAVC	Depressão pós-AVC
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação de Psiquiatria Americana – 4ª. Edição
EDM	Episódio Depressivo Maior
ELT	Epilepsia do lobo temporal
FLAIR	“Fluid attenuated inversion recovery”
FSC	Fluxo Sanguíneo Cerebral
HAM-D	Escala de Hamilton para Depressão
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HD	Hemisfério direito
HE	Hemisfério esquerdo
INRAD	Instituto de Radiologia
LCEPT	Circuito límbico-córtico-estriado-pálido-talâmico
MEEM	Mini-exame do Estado Mental

MNI	“Montreal Neurological Institute”
NIH	“National Institutes of Health”
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET	Tomografia por emissão de pósitron
RM	Ressonância Magnética
ROI	Região de interesse
RPFM	Rede prefrontal medial
RPFO	Rede prefrontal orbital
SCID	Entrevista clínica estruturada para diagnóstico pelo DSM-IV
SPM	“Statistical Parametric Mapping”
SPSS	“Statistical Package for the Social Sciences”
TAB	Transtorno afetivo bipolar
TC	Tomografia computadorizada
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TE	Tempo de eco
TR	Tempo de repetição

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Diagrama do fluxo dos pacientes.....	51
Figura 2 Mapa de Brodmann.....	55
Figura 3 Fluxograma do processamento de imagem do estudo .....	57
Figura 4 Imagem cerebral em aquisição axial FLAIR formato DICOM.....	58
Figura 5 Imagem cerebral em axial FLAIR formato “Analyse” .....	58
Figura 6 Normalização espacial .....	60
Figura 7 Etapas de delimitação da região de interesse – ROI.....	63
Figura 8 ROI pronta para inserção no programa estatístico .....	63
Figura 9 Circuito límbico-córtico-estriado-pálido-talâmico .....	88
Figura 10 Metodologia de estudo de localização da lesão .....	115
Figura 11 Rede prefrontal orbital .....	116
Figura 12 Rede prefrontal medial .....	117

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Estudos sobre prevalência de depressão maior após AVC .....	6
Tabela 2 Estudos sobre incidência de depressão maior após AVC .....	9
Tabela 3 Estudos sobre DPAVC e localização da lesão .....	20
Tabela 4 Motivos da não elegibilidade de 234 pacientes durante a triagem na enfermaria de Neuro-Clínica.....	52
Tabela 5 Motivos de exclusão de pacientes por problemas detectados durante processamento das imagens por RM .....	53
Tabela 6 Características sócio-demográficas dos grupos de pacientes incluídos e excluídos do estudo em função de quebra de protocolo na aquisição das imagens .....	74
Tabela 7 Características clínicas dos grupos de pacientes incluídos e excluídos do estudo devido a quebra do protocolo na aquisição das imagens .....	75
Tabela 8 Momento do seguimento em que foi diagnosticado o EDM e a evolução dos pacientes deprimidos nas avaliações seguintes.....	77
Tabela 9 Características sócio-demográficas dos pacientes com e sem EDM pós-AVC.....	79
Tabela 10 Características clínicas dos pacientes com e sem EDM pós-AVC .....	80

Tabela 11 Associação entre os parâmetros clínicos e a incidência do EDM nas avaliações seguintes.....	82
Tabela 12 Associação entre o volume do AVC nos circuitos neurais no hemisfério esquerdo e no hemisfério direito e a incidência do EDM.....	84
Tabela 13 Associação entre o volume do AVC em áreas do circuito LCEPT do hemisfério esquerdo e a incidência do EDM .....	87
Tabela 14 Associação entre o volume do AVC no hemisfério esquerdo e hemisfério direito e a incidência do EDM .....	90
Tabela 15 Associação entre o volume do AVC em ambos os hemisférios e a incidência do EDM.....	92
Tabela 16 Condições clínicas dos 68 pacientes.....	119

## RESUMO

Terroni LMN. *Associação entre o episódio depressivo maior após acidente vascular cerebral isquêmico e comprometimento de circuitos neuronais pela lesão: um estudo prospectivo de 4 meses* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 146p.

**INTRODUÇÃO:** Alterações em circuito neural têm sido associadas com o transtorno depressivo maior. Entretanto, até o momento não se tem estudos investigando a associação entre a lesão do acidente vascular cerebral neste circuito e a incidência do episódio depressivo maior após o acidente vascular cerebral. Este estudo teve como objetivo principal investigar de modo prospectivo a associação entre o volume da lesão no circuito neural límbico-córtico-estriado-pálido-talâmico no hemisfério esquerdo e a incidência de episódio depressivo maior nos primeiros quatro meses posteriores ao acidente vascular cerebral isquêmico. Como objetivo secundário, visou investigar a associação entre o volume da lesão em regiões específicas do circuito e a incidência do episódio depressivo maior após o acidente vascular cerebral isquêmico. **MÉTODOS:** Neste estudo foram triados de modo consecutivo 326 pacientes admitidos na enfermaria de neurologia do Hospital das Clínicas de São Paulo. Destes, foram elegíveis 68 pacientes e foram acompanhados prospectivamente. A avaliação psiquiátrica consistiu na aplicação da entrevista clínica estruturada para diagnóstico pelo DSM-IV e no manual estruturado para entrevista da Escala de Hamilton para Depressão; o grau de comprometimento nas atividades de vida diária foi medido pelo Índice de Barthel; o grau de gravidade do acidente vascular cerebral foi mensurado pela escala para acidente vascular cerebral do “National Institutes of Health” e, a capacidade cognitiva foi avaliada pelo Mini-exame do estado mental. As avaliações ocorreram em 3 momentos sendo a primeira em média 12,4 dias ( $\pm 4,5$ ) após o acidente vascular cerebral, a segunda em média 37 dias ( $\pm 6$ ) e, a terceira em média e 91,6 dias ( $\pm 5,4$ ) após o acidente vascular cerebral. As imagens por ressonância magnética foram realizadas dentro dos 15 dias posteriores ao acidente vascular cerebral em um aparelho de 1.5 Tesla (GE-Horizon LX) com protocolo específico. A localização do acidente vascular cerebral e o volume da lesão foram processados usando um método semi-automatizado baseado no Atlas Citoarquitetônico de Brodmann. Os grupos de pacientes com episódio depressivo maior e sem depressão foram comparados quanto aos dados clínicos e neurorradiológicos. **RESULTADOS:** Nos primeiros 4 meses posteriores ao acidente vascular cerebral 21 (31%) pacientes apresentaram episódio depressivo maior. Não houve diferenças entre os grupos com respeito à idade, distribuição por sexo, estado civil, condição empregatícia, lateralização hemisférica da lesão isquêmica, gravidade do infarto, comprometimento das atividades de vida diária e capacidade cognitiva. O volume da lesão no circuito límbico-córtico-estriado-pálido-talâmico no hemisfério esquerdo apresentou associação com a incidência do episódio depressivo maior ( $P=0,004$ ) assim como, volume da lesão nas seguintes áreas específicas: córtex ventral anterior do cíngulo (AB24;  $P=0,032$ ), córtex dorsal anterior do cíngulo (AB32;  $P=0,043$ ), córtex subgenual (AB25;  $P=0,038$ ), subículo (AB28/AB36;  $P=0,032$ ) e amígdala (AB34;  $P=0,010$ ). Este estudo tem algumas limitações como não avaliação de lesões isquêmicas subcorticais e outros possíveis fatores de risco

para a depressão posterior ao acidente vascular cerebral. **CONCLUSÕES:** Os resultados fornecem evidências da existência de associação entre o volume da lesão do acidente vascular cerebral no hemisfério esquerdo no circuito límbico-córtico-estriado-pálido-talâmico e a incidência do episódio depressivo maior posterior ao acidente vascular cerebral.

**Descritores:** depressão, acidente cerebral vascular, imagem por ressonância magnética, neuroanatomia, córtex cerebral

## SUMMARY

Terroni LMN. *Association between post-stroke major depressive episode and neural circuits affected by lesion: a four-month prospective study* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2009. 146p.

**BACKGROUND:** Dysfunction in the neural circuit has been etiologically related to major depressive disorder. However no study has investigated the role of lesion in these circuits and post-stroke major depression. The objective of this study was to prospectively investigate the association between stroke volume in left limbic-cortical-striatal-pallidal-thalamic neural circuit and incidence of major depressive episode after stroke, and secondary to investigate the association between stroke volume in specific areas of the neural circuit and the incidence of major depressive episode after stroke. **METHODS:** From 326 consecutively screened patients admitted in the neuroclinical unit of Clinics Hospital, São Paulo, 68 were eligible and followed. The Structured Clinical Interview for DSM-IV and Hamilton Depression Scale were applied in the psychiatry evaluations. The stroke severity was evaluated using the National Institutes of Health Stroke Scale and the activities of daily living limitations were measured using Barthel Index. Cognitive capacity was measured using Mini Mental State Examination. The evaluations were done in three timepoints the first in mean of 12.4 ( $\pm$  4.5) days after stroke, the second in 37 ( $\pm$  6) days and, the third, 91.6 ( $\pm$  5.4) days after stroke. Magnetic resonance scans were performed within 2 weeks after stroke in a 1.5 Tesla (GE-Horizon LX) scanner. Stroke localization and volume quantification were performed using a semi-automated method based on the Brodmann Cytoarchitectonic Atlas. The depressed and non depressed patients were compared. **RESULTS:** Twenty-one patients (31%) experienced a new onset of major depressive episode within a four-month period after stroke. No differences were found between depressed and non depressed patients regarding age, gender distribution, marital status, employment status, ischemic lesion hemispheric lateralization, stroke severity, level of limitations in activities of daily living and cognitive capacity. Stroke lesion volume in the left limbic-cortical-striatal-pallidal-thalamic circuit was associated with incidence of major depressive episode ( $P=0.004$ ). Complementary analyses revealed association the incidence of major depressive episode with larger stroke lesion volume in specific areas of this circuit, including the ventral anterior cingulate cortex (BA24;  $P=0.032$ ), dorsal anterior cingulate cortex (BA32;  $P=0.043$ ), subgenual cortex (BA25;  $P=0.038$ ), hippocampal subiculum (BA28/BA36;  $P=0.032$ ) and amygdala (BA34;  $P=0.010$ ). There are some study limitations, as no subcortical ischemic stroke analyses and other possible risk factors for depression after stroke. **CONCLUSIONS:** The results of this study have shown evidence of an association between stroke lesion size in left hemisphere in the limbic-cortical-striatal-pallidal-thalamic circuit and the incidence of major depressive episode after stroke.

**Descriptors:** depression, magnetic resonance imaging, stroke, neuroanatomy, cerebral cortex

# **1 INTRODUÇÃO**

## 1 INTRODUÇÃO

Dados sobre os fatores de risco e a epidemiologia do acidente vascular cerebral (AVC) tem tido como referência, em sua grande parte, resultados de estudos europeus e norte-americanos. Entretanto, embora poucos os estudos são oriundos da América Latina (Saposnik e Del Brutto 2003) têm-se evidenciados dados de estudos brasileiros que têm chamado a atenção para o problema. De acordo com o *Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA)* a prevalência de AVC na população geral dentro da faixa etária de 55 a 85 anos de idade foi 5,7% (Beekman, Penninx et al. 1998). Nos Estados Unidos, a prevalência de AVC na faixa etária acima dos 65 anos é de 2,6%, acometendo 5.500.000 pessoas em 2003, sendo que a cada 45 segundos uma pessoa sofre um AVC e, a cada ano 700.000 pessoas tem um novo AVC ou recorrência (American Heart Association e American Stroke Association 2006). Um estudo baseado na população brasileira (Minelli, Fen et al. 2007), da cidade de Matão (SP), encontrou uma incidência anual bruta para o primeiro AVC isquêmico de 108 por 100.000 pessoas por ano, com uma taxa de 136 para os homens e 80 para as mulheres. As taxas de incidência aumentaram progressivamente nas faixas etárias mais avançadas. As taxas ajustadas para sexo e para idade para as populações do Segi e da Organização Mundial da Saúde (OMS) foi de 137. Outro estudo, de Joinville (SC), encontrou uma taxa de 156 casos por 100.000 habitantes/ano (Cabral, Longo et al. 1997).

A tendência atual da população brasileira é de caminhar para o envelhecimento. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), referente ao último censo, o brasileiro possui ao nascer uma expectativa média de vida de 72,7 anos (IBGE 2008). Alia-se a este dado, o fato que cerca de 75% dos pacientes com AVC possuem idade acima dos 65 anos e sua incidência dobra a partir de cada década após os 55 anos (Yamamoto 2009). Assim, em função do aumento da longevidade do brasileiro e da elevada prevalência na população idosa, o AVC deve, em breve, aumentar ainda mais sua relevância dentre os problemas de saúde pública no Brasil. Por outro lado, cabe mencionar que o AVC embora menos freqüente, também ocorre em pessoas mais jovens. Cerca de 10% de 2445 admissões por AVC isquêmico, no Hospital Universitário de Ribeirão Preto, no Estado de São Paulo, ao longo de 4 anos, eram pacientes com menos de 40 anos de idade (Siqueira Neto, Santos et al. 1996). No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), na cidade de São Paulo, os pacientes admitidos na enfermaria de neurologia provenientes do pronto-socorro do mesmo hospital eram mais jovens, média de idade de 53,5 anos, do que aqueles que foram atendidos no pronto-socorro e não foram internados na enfermaria, 67,7 anos. Para os autores, os pacientes com AVC isquêmico deste centro de atendimento são mais jovens que em países desenvolvidos (Conforto, de Paulo et al. 2008).

Além da significativa prevalência, o AVC se associa a uma elevada taxa de mortalidade e incapacidade funcional (American Heart Association e American Stroke Association 2006). O AVC é a primeira causa de morte no Brasil, com uma taxa de mortalidade específica de 48,87 por 100.000 habitantes e, para o Estado de São Paulo a taxa de mortalidade é de 49,35 por 100.000 habitantes (DATASUS). O

subtipo de AVC mais freqüente é o isquêmico com uma taxa em torno de 80% entre todos os outros subtipos, seguido pelo hemorrágico e pela hemorragia subaracnóide (Wolfgang 1999; Minelli, Fen et al. 2007; Cabral 2008; Conforto, de Paulo et al. 2008; Yamamoto 2009).

Para aqueles que sobrevivem ao AVC, resta lidar com uma limitação do desempenho funcional, com conseqüências negativas nas relações pessoais, familiares, sociais e sobretudo na qualidade de vida (Astrom, Asplund et al. 1992; King 1996; Berg, Palomaki et al. 2005; American Heart Association e American Stroke Association 2006). As seqüelas do AVC podem ser neurológicas, cognitivas e comportamentais (WHO 1989). As limitações, entretanto, nem sempre se devem ao déficit neurológico em si. Complicações psiquiátricas têm sido indicadas como fatores determinantes da incapacitação do paciente após o AVC, dificultando o grau e prolongando o tempo de recuperação e reabilitação destes pacientes (WHO 1989; Chemerinski, Robinson et al. 2001; Bilge, Kocer et al. 2008). Dentre as complicações psiquiátricas, a depressão é a mais prevalente e a que mais tem sido associada a um pior prognóstico (Robinson 1997; Pohjasvaara, Leppavuori et al. 1998).

Em síntese, a significativa prevalência do AVC, o acometimento de uma população jovem e a associação com a depressão são informações que nos mostram o contexto negativo em que esses pacientes podem estar inseridos. A seguir será abordada a dimensão da comorbidade AVC e depressão quanto a sua prevalência, impacto, diagnóstico e fatores de risco.

## 1.1 Epidemiologia da depressão pós-AVC: prevalência e incidência

De acordo com o *National Comorbidity Survey* (NCS) a prevalência da depressão maior na população geral é de 16,2% ao longo da vida, 6,6% nos últimos doze meses (Kessler, Berglund et al. 2003) e 4,9% nos últimos trinta dias (Blazer, Kessler et al. 1994). No período posterior ao AVC, as taxas de prevalência, considerando apenas a depressão maior (Tabela 1), relatadas em vários estudos têm sido mais elevadas do que àquelas encontradas na população geral, variando de 10% a 34% no momento da avaliação (Robinson, Starr et al. 1983; Robinson, Starr et al. 1984; Robinson, Bolduc et al. 1987; Burvill, Johnson et al. 1995; Aben, Verhey et al. 2003).

A variação da taxa de prevalência da depressão pós-AVC (DPAVC) é resultado da influência de vários fatores, como: o período entre o AVC e o diagnóstico da depressão, a definição utilizada para diagnóstico de depressão, o tipo de assistência recebida pelos pacientes, e o tipo de população estudada (Singh, Herrmann et al. 1998; Carson, MacHale et al. 2000; Bhogal, Teasell et al. 2004). Por exemplo, a prevalência da DPAVC tende a ser maior entre os pacientes hospitalizados (47%), ambulatoriais (49% a 60%) e de centros de reabilitação (50%) do que entre os sujeitos com AVC na comunidade (23%) (Robinson, Starr et al. 1983; Robinson, Starr et al. 1984; Robinson, Starr et al. 1984; Parikh, Lipsey et al. 1987; Robinson, Bolduc et al. 1987; Eastwood, Rifat et al. 1989; Burvill, Johnson et al. 1995).

Tabela 1. Estudos sobre prevalência de depressão maior após AVC

Estudo	N	Instrumento diagnóstico	Tempo pós-AVC	Depressão maior
Robinson et al. (1983)	103 H	PSE, DSMIII, ZUNG, HAM-D	2 sem	27%
Robinson et al. (1984)	61 A	PSE, DSMIII, ZUNG, HAM-D	3 meses 6 meses	22% 34%
Robinson et al. (1987)	65 A	PSE, DSMIII, ZUNG, HAM-D	12 meses 24 meses	14% 21%
Eastwood et al. (1989)	87 R	SADS, RDC, ZUNG, GDS, HAM-D	1-3 meses	10%
Burvill et al. (1995)	248 C	PSE, DSM-III	4 meses	15%
Aben et al. (2003)	190 H/A	DSM-IV, HAM-D	1 ano	23,3%

A = população ambulatorial, C = população da comunidade, H = população hospitalar, R = população de centro de reabilitação, BDI = Inventário de depressão de Beck, DSM = manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais, GDS = Escala de depressão em geriatria, HAM-D = Escala de depressão de Hamilton, PSE = “*Present state examination*”, RDC = “*Research diagnostic criteria*”, SADS = roteiro para distúrbios afetivo e esquizofrenia, ZUNG = Escala de auto-avaliação da depressão de Zung

Entre os primeiros estudos na área destacam-se os do grupo de pesquisa de Robinson (Robinson, Starr et al. 1983; Robinson, Starr et al. 1984; Robinson, Bolduc et al. 1987). Os autores acompanharam pacientes com AVC por 2 anos, inicialmente ainda hospitalizados e, em seguida, em ambulatório. A prevalência da DPAVC foi delineada nos diferentes períodos de avaliação: (a) 2 semanas após o AVC, 27% dos

pacientes apresentavam depressão maior e, 20% distímia; (b) 3 meses após o AVC, 22% apresentavam depressão maior e 27% distímia e, 6 meses após o AVC cerca de 60% estavam deprimidos, 34% com depressão maior e 26% com distímia; (c) 12 meses após o AVC, 14% dos pacientes apresentavam depressão maior e, 19% distímia; e, após 24 meses do AVC, 21% dos pacientes estavam com depressão maior e 21% dos pacientes com distímia. Para o diagnóstico de distímia os autores não consideraram o critério de 2 anos de duração da sintomatologia depressiva.

Estudos posteriores, de vários centros, encontraram taxas de DPAVC significativas e importantes. O estudo FINNSTROKE (Kotila, Numminen et al. 1998), baseado na comunidade, encontrou que o grupo de pacientes pertencente às regiões do programa de atendimento especializado tinha uma menor frequência de depressão (41%) do que aqueles de regiões que não estavam neste programa de atendimento (54%). Estas taxas são referentes ao terceiro mês posterior ao AVC e, referente à depressão medida pelo Inventário de Beck (BDI). Os autores também investigaram a depressão nos cuidadores dos pacientes de ambas as regiões. Após um ano da ocorrência do AVC, os cuidadores dos pacientes das regiões fora do programa especializado tinham depressão mais grave do que os cuidadores dos pacientes da área do programa especializado.

Um estudo prospectivo holandês, que utilizou critérios do DSM-IV para o diagnóstico de depressão (maior e menor), encontrou uma taxa cumulativa após um ano do AVC de 38,7%. Destes pacientes diagnosticados com depressão, 23,3% tinham depressão maior e 15,4% depressão menor. A frequência mais elevada foi de 50,7% correspondente ao primeiro mês após o AVC (Aben, Verhey et al. 2003; Leentjens, Aben et al. 2006). Apesar dos autores considerarem incidência de

depressão e, para isso eles excluíram 4,1% dos pacientes da amostra devido a presença de depressão, no momento da ocorrência do AVC, ainda assim a amostra continha 21,8% de pacientes com história de depressão no passado.

Estudo prospectivo feito na Finlândia (Berg, Palomaki et al. 2003) encontrou 26% dos pacientes com depressão maior ao longo de 1 ano de seguimento. Os autores utilizaram critérios do DSM-III-R, mas não relatam se excluíram pacientes com história de depressão no passado.

Estudo feito na Suécia encontrou uma prevalência de DPAVC de 27% após 1 ano do AVC de acordo com o DSM-IV (Appelros e Viitanen 2004).

Na população chinesa foi encontrada uma prevalência de 16,4% para a DPAVC no terceiro mês após o AVC, sendo que a depressão maior foi diagnosticada em 5,8% dos pacientes, a depressão menor em 8,5% e a distímia em 2,1% dos pacientes (Tang, Chan et al. 2005).

Estudo transversal (Pohjasvaara, Leppavuori et al. 1998) avaliando uma série consecutiva de pacientes entre o terceiro e quarto mês posterior ao AVC e, utilizando para o diagnóstico de depressão critérios do DSM-III-R, encontrou uma prevalência de 26% para depressão maior.

A taxa de incidência da DPAVC tem sido pouco estudada. Grande parte dos estudos, alguns deles mencionados anteriormente, inclui pacientes com história de depressão. Pelo levantamento bibliográfico realizado, foi possível encontrar dois estudos que investigaram a incidência da DPAVC. Um dos estudos encontrou uma taxa de incidência do episódio depressivo maior (EDM) após o AVC, seguindo os critérios do DSM-III-R, de 27% correspondente a um intervalo de dois a quatro

meses posterior ao AVC (Gainotti, Azzoni et al. 1999). Este estudo analisou de modo transversal grupos diferentes de pacientes internados e admitidos em centro de reabilitação na Itália. O segundo estudo, também italiano, encontrou uma taxa de depressão maior, segundo o DSM-IV, de 25% para o intervalo entre três semanas a três meses após o AVC (Spalletta, Ripa et al. 2005).

Tabela 2. Estudos sobre incidência de depressão maior após AVC

Estudo	N	Instrumento diagnóstico	Tempo pós-AVC	Depressão maior
Gainotti et al. (1999)	153 H/R	DSM-III-R, HAM-D, VADS	2 semanas até 6 meses	27%
Spalletta et al. (2005)	200 R	DSM-IV, HAM-D, BDI	3 semanas até 3 meses	25%

H = população hospitalar, R = população de centro de reabilitação, BDI = Inventário de depressão de Beck, DSM = manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais, HAM-D = Escala de depressão de Hamilton, VADS = escala visual analógica para depressão

Enfim, temos dados suficientes para concluir que a depressão maior ocorre com elevada frequência após o AVC e, acima daquelas relatadas para a população geral. A comorbidade depressão e AVC gera um impacto nestes pacientes que tem sido investigado e determinado por alguns estudos que serão apresentados adiante.

## 1.2 Impacto e prognóstico da depressão pós-AVC

A presença da depressão pode agravar em várias áreas o prognóstico dos pacientes com AVC. A DPAVC tem sido associada a um maior prejuízo nas atividades físicas, no funcionamento da linguagem, na redução da qualidade de vida e no aumento da mortalidade (Parikh, Robinson et al. 1990; Burvill, Johnson et al. 1995; King 1996; Williams, Ghose et al. 2004).

A recuperação funcional alcançada pelos pacientes com DPAVC durante o tratamento nos centros de reabilitação, tem menor duração do que os pacientes sem DPAVC, após a alta (Sinyor, Amato et al. 1986). Os pacientes com DPAVC também apresentam um período de permanência hospitalar mais prolongado e, maior grau de comprometimento funcional (Eastwood, Rifat et al. 1989).

A DPAVC também tem sido associada a um maior risco de mortalidade (Burvill, Johnson et al. 1995). A presença de sintomas depressivos no primeiro mês pós-AVC pode aumentar o risco de mortalidade em até duas vezes nos dois anos subsequentes (House, Knapp et al. 2001). Apesar de fraca, há uma associação entre atitudes negativas dos pacientes com AVC e a redução da sobrevida. O fatalismo, a desesperança e o desamparo estiveram associados a um maior risco de redução do tempo de vida pós-AVC, independente de outros fatores de risco (Lewis, Dennis et al. 2001).

Vale a pena lembrar que a relação entre AVC e depressão é complexa e ela pode ocorrer no sentido inverso ao até aqui descrito. Estudos epidemiológicos

prospectivos indicam que a depressão aumenta significativamente o risco para a ocorrência de AVC (Ohira, Iso et al. 2001; Ostir, Markides et al. 2001).

A depressão associada ao AVC possui um impacto negativo, amplo e importante, na evolução médica e na vida destes pacientes. Diante do contexto descrito, se faz necessário a agilidade no processo de identificação dos pacientes pós-AVC deprimidos, para inclusive proporcionar aos mesmos tratamento adequado e, em acréscimo mitigar o impacto negativo causado pela depressão.

### **1.3 Diagnóstico da depressão pós-AVC**

Apesar dos dados sobre o impacto negativo da depressão no prognóstico dos sobreviventes de um AVC, a taxa de detecção da depressão nestes pacientes é baixa, situando-se entre 20% a 50% dos casos (Schubert, Burns et al. 1992). Para Ramasubbu e Kennedy (1994) alguns aspectos podem explicar o não diagnóstico da depressão nos pacientes que sofreram AVC (Ramasubbu e Kennedy 1994). Primeiro, a depressão nesses pacientes tende a ser vista como uma reação psicológica compreensível da perda ou incapacidades associadas à doença e, por isso não é considerada a necessidade de um tratamento adequado. Segundo, a falta de conhecimento da frequência, curso e eficácia terapêutica da depressão associada ao AVC pode levar à deficiência na identificação da depressão. Vale a pena destacar

que “o reconhecimento precoce e o tratamento da depressão após o AVC são críticos para a melhora funcional daquele indivíduo - paciente” (Bogousslavsky 2003).

A eficácia do tratamento da depressão maior após o AVC tem sido relatada por vários ensaios clínicos e revisões sistemáticas (Chen, Guo et al. 2006; Sondergaard, Jarden et al. 2006; Williams, Kroenke et al. 2007; Hackett, Anderson et al. 2008; Finkenzeller, Zobel et al. 2009).

Em acréscimo à eficácia terapêutica, o tratamento da DPAVC em pacientes com disfunção cognitiva e comprometimento funcional, também leva a uma melhora destes prejuízos além da melhora do quadro depressivo (Kimura, Robinson et al. 2000). Pacientes com sintomatologia depressiva grave, no período agudo pós-AVC, apresentaram prejuízo cognitivo mais acentuado do que pacientes com sintomatologia depressiva leve ou não deprimidos. Após o tratamento com antidepressivo houve uma melhora significativa, não só da sintomatologia depressiva, mas também do prejuízo cognitivo no grupo tratado (Simis e Nitrini 2006).

Vê-se até aqui, que embora tenhamos dados relatados por vários estudos indicando a elevada prevalência da DPAVC, ainda assim a sua identificação é sub-realizada. Com isto deixa-se de tratar, de forma adequada, pacientes com incapacidades não causadas pela depressão, mas agravadas por ela. Como descrito, estes agravos são reduzidos ou mesmo sanados com o tratamento da depressão. De relevância para a abordagem da depressão que acomete os pacientes pós-AVC linhas de pesquisa têm investigado fatores de risco e o mecanismo fisiopatológico da

DPAVC. Tais informações podem ser extremamente úteis no processo de identificação e de terapêutica da DPAVC.

#### **1.4 Fatores de risco da depressão pós-AVC**

Alguns fatores de risco da DPAVC têm sido identificados, tais como: idade, sexo, antecedente pessoal de depressão, história de AVC, hipercortisolemia, prejuízo cognitivo, ausência de programas especializados para atendimento ao paciente pós-AVC, rede social pobre e, as características do AVC. Em função da relevância da associação entre as características do AVC e depressão, para o estudo atual, dedicaremos a este tópico um capítulo à parte.

A idade tem sido associada à DPAVC de forma diferente dependendo do período pós-AVC. De acordo com o estudo de Robinson et al. (1983), pacientes mais jovens mostraram uma maior propensão para desenvolver a depressão de forma mais grave durante o período agudo pós-AVC (Robinson, Starr et al. 1983). Por outro lado, de acordo com o estudo de Morris et al. (1992), no período tardio pós-AVC e em pacientes internados em centros de reabilitação, a idade mais avançada mostrou ser um fator preditor independente (OR 1.1) para a depressão maior (Morris, Robinson et al. 1992).

Em alguns estudos, a proporção entre homens e mulheres acometidos pela DPAVC difere daquela encontrada para a depressão “primária” na população geral. Nesta, a depressão acomete mais mulheres do que homens na proporção de 2 para 1

(Kessler, McGonagle et al. 1994). Em estudo baseado na comunidade, a DPAVC foi diagnosticada em 23% dos homens e 24% das mulheres (Burvill, Johnson et al. 1995). A proporção entre depressão maior e menor foi de 2,5:1 nos homens e 1,4:1 nas mulheres; além disso, no quarto e no décimo segundo mês pós-AVC, a depressão maior foi mais freqüente nos homens. Em outro estudo (Morris, Robinson et al. 1992), o sexo masculino (OR = 25) foi um fator preditivo para a depressão menor. Por outro lado, o sexo feminino foi considerado fator de risco em pacientes de comunidade (Andersen, Vestergaard et al. 1995; Ng, Chan et al. 1995), aumentando em até oito vezes a probabilidade de desenvolver depressão. No estudo de Paradiso e Robinson (1998) (Paradiso e Robinson 1998) foi investigado especificamente as diferenças entre os gêneros. A depressão maior no período agudo pós-AVC foi mais freqüente nas mulheres do que nos homens, sendo que nas mulheres a história de diagnóstico psiquiátrico anterior ao AVC e o prejuízo cognitivo estavam associados ao grau de depressão; enquanto a idade mais jovem, o prejuízo nas atividades de vida diária e no funcionamento social estavam associados à gravidade da depressão nos homens.

A história pregressa de depressão também tem sido considerada como um importante fator de risco para a DPAVC (Andersen, Vestergaard et al. 1995). Pacientes com história de depressão apresentaram um risco 2,3 vezes maior de desenvolverem DPAVC e, quase três vezes mais de apresentarem depressão maior (Pohjasvaara, Leppavuori et al. 1998). Segundo o estudo de Ng KC et al. (1992), a história de depressão esteve fortemente associada à DPAVC e, foi o fator responsável por 64% da variância, na avaliação do diagnóstico da depressão leve e moderada (Ng, Chan et al. 1995). Nesse mesmo estudo, todos os episódios

pregressos de depressão apresentados pelos pacientes foram caracterizados como reativos e, haviam remitido espontaneamente sem tratamento. Esses pacientes tinham uma probabilidade de ter depressão no pós-AVC quase sete vezes maior do que aqueles pacientes sem história de depressão. No estudo de Morris et al. (1992), os pacientes com história de transtorno de humor ou transtorno de ansiedade apresentaram um risco quase quatro vezes maior de ter depressão (OR 3,83) após o AVC; e, para a depressão maior, o risco foi de quase seis vezes (OR 5,7) (Morris, Robinson et al. 1992).

A história de AVC também tem sido associada ao desenvolvimento da DPAVC. Esta associação tem sido encontrada tanto em amostras de centro de reabilitação quanto da comunidade (Morris, Shields et al. 1994; Andersen, Vestergaard et al. 1995).

A hipercortisolemia tem sido detectada como um fator de vulnerabilidade para o desenvolvimento da DPAVC. A não-supressão do cortisol pela administração de dexametasona tem sido considerada por alguns como um potencial instrumento diagnóstico e de acompanhamento da recuperação da depressão maior pós-AVC (Finklestein, Benowitz et al. 1982; Lipsey, Robinson et al. 1985; Harney, Fulton et al. 1993). Embora a hipercortisolemia no período agudo do pós-AVC não teve associação com a depressão no pós-AVC agudo (Olsson, Astrom et al. 1989), ela foi um fator preditivo para a ocorrência de depressão maior no primeiro e terceiro anos pós-AVC (*canonical loading* 0.95) (Astrom, Olsson et al. 1993).

O prejuízo cognitivo presente no primeiro mês pós-AVC também tem sido associado à depressão (Kimura, Robinson et al. 2000). Nas duas primeiras semanas após o AVC, encontrou-se uma associação entre o prejuízo cognitivo e a depressão

(Robinson, Starr et al. 1983) e, ao longo de seis meses, houve um aumento desta associação (Robinson, Starr et al. 1984). Entretanto, o prejuízo cognitivo pode na realidade ser um sintoma depressivo. Um ensaio duplo-cego mostrou que o déficit cognitivo melhorou após o tratamento da depressão (Kimura, Robinson et al. 2000). Outro estudo, também relatou que o tratamento com antidepressivo levou a uma melhora não só da sintomatologia depressiva, mas também do prejuízo cognitivo no grupo tratado (Simis e Nitrini 2006).

O estudo FINNSTROKE (Kotila, Numminen et al. 1998) baseado na comunidade relatou que o grupo de pacientes pertencente às regiões do programa de atendimento especializado tinha uma menor frequência de depressão no terceiro mês pós-AVC do que aqueles pacientes sem este tipo de tratamento. De acordo com o BDI, as taxas de depressão foram 41% e 54% entre aqueles pacientes pertencentes e entre aqueles não pertencentes ao programa de atendimento, respectivamente.

Outros fatores como morar sozinho e a existência de uma pobre rede social, presente antes e mesmo depois do AVC, têm sido apontados como fatores de risco para o desenvolvimento da DPAVC (Robinson, Starr et al. 1983; Robinson, Starr et al. 1984; Robinson, Starr et al. 1984; Andersen, Vestergaard et al. 1995; Burvill, Johnson et al. 1995).

Tudo indica que a ocorrência da DPAVC está associada a alguns fatores de risco identificados nos vários estudos. Determinadas diferenças do perfil da ocorrência da depressão entre os pacientes pós-AVC pode indicar os pacientes mais propensos a ter DPAVC, especificamente no que diz respeito à proporção de distribuição por gênero e, à especificidade das faixas etárias mais suscetíveis, como

os mais jovens em unidades hospitalares e, os mais velhos para aqueles pacientes de centro de reabilitação ou aqueles que vivem na comunidade.

É importante, nesse momento, chamar a atenção para dois fatores de risco identificados: a história de depressão e a história de AVC. É possível que pacientes com história de depressão tenham no AVC um fator desencadeante de uma recorrência da depressão pré-existente. Já, a história de AVC pode gerar uma condição de maior vulnerabilidade para a ocorrência da depressão, como por exemplo, da “depressão vascular”, de início tardio, que está associada à presença de fatores de risco cardiovasculares e idade acima dos 65 anos (Krishnan e McDonald 1995; Alexopoulos, Meyers et al. 1997; Alexopoulos, Meyers et al. 1997). Contudo e, embora se tenha esse conceito da “depressão vascular” e estudos têm sido realizados sobre este tipo de depressão (Alexopoulos, Kiosses et al. 2002; Almeida 2008); a associação entre a localização/lateralização do AVC e a DPAVC tem sido investigada, tanto como um fator de risco muito importante para a depressão secundária a um AVC, como também importante para conhecimento fisiopatológico da DPAVC.

Vários estudos têm indicado que determinadas características neuroanatômicas do AVC aumentam o risco para a ocorrência de DPAVC. Estes estudos serão comentados a seguir.

### **1.5 Características neuroanatômicas do AVC e depressão pós-AVC**

Nos últimos 30 anos, vários estudos têm investigado a participação do comprometimento neuronal na etiologia da DPAVC. A investigação da associação entre a característica neuroanatômica do AVC e a ocorrência da DPAVC é importante, tanto para o maior conhecimento da neuropatologia, como para o tratamento do transtorno do humor.

Muitas investigações têm destacado a localização do AVC em hemisfério esquerdo (HE) e, em região anterior (pólo frontal), como um fator de risco para o desenvolvimento da depressão, mesmo quando avaliado em conjunto com os demais fatores de risco (Robinson e Szetela 1981; Robinson, Kubos et al. 1984; Robinson e Starkstein 1990; Astrom, Adolfsson et al. 1993; Morris, Robinson et al. 1996; Beblo, Wallesch et al. 1999; Shimoda e Robinson 1999).

Entretanto, esses achados não foram encontrados em outros estudos e em duas revisões sistemáticas, uma de 1998 e outra de 2000, tratando-se basicamente de estudos com tomografia computadorizada (TC). Essas revisões concluíram que a relação entre localização da lesão e a DPAVC não é clara (Singh, Herrmann et al. 1998; Carson, MacHale et al. 2000). Achados negativos, como a não detecção da associação entre a localização do AVC e a ocorrência da depressão, foram utilizados, por alguns pesquisadores, para considerar os fatores psicológicos como a principal, se não a única etiologia do quadro depressivo no pós-AVC (Morris, Shields et al. 1994; Gainotti, Azzoni et al. 1999). Embora os estudos mostrem controvérsias em relação à associação entre a localização da lesão e a DPAVC, a maioria dos estudos

e, principalmente estudos mais recentes com ressonância magnética, suportam a participação do comprometimento neuronal pelo AVC na etiologia da depressão.

- Estudos com tomografia computadorizada

Estudos iniciais da década de 1970, chegaram a sugerir que além do aspecto psicológico deveria existir uma contribuição neural na etiologia da DPAVC. Folstein et al. (1977) relataram uma maior prevalência da DPAVC quando comparada com pacientes ortopédicos, com limitação física semelhante. Robinson e Szetela (1981) encontraram uma associação da DPAVC com a localização do AVC, em região frontal anterior esquerda, sugerindo que pelo menos alguns quadros de DPAVC pudessem decorrer diretamente de alterações fisiopatológicas do AVC (Tabela 3).

Tabela 3. Estudos sobre DPAVC e localização da lesão.

Autor	Metodologia de estudo de lesão	Resultado/Conclusão
Robinson e Szetela (1981)	N = 18, TC, eixo AP *	Frequência e sintomas depressivos correlacionados com lesão próximo do pólo frontal esquerdo
Robinson, Starr et al.(1983)	N = 103, TC, lobo frontal e lobo parieto-occipital	Lesões em lobo frontal esquerdo associada com maior gravidade dos sintomas depressivos.
Robinson, Starr et al. (1984)	N = 103, TC, eixo AP*	Lesões anteriores esquerda correlacionaram com gravidade dos sintomas depressivos na segunda semana e no sexto mês após o AVC. Lesões posteriores direita correlacionaram com gravidade dos sintomas depressivos na segunda semana após o AVC. Lesões anteriores direita correlacionaram com gravidade dos sintomas depressivos no sexto mês após o AVC.
Robinson, Kubos et al. (1984)	N = 36, TC, eixo AP*	Maior frequência da depressão e maior gravidade dos sintomas depressivos nas lesões anteriores à esquerda do que em outras localizações.
Starkstein et al. (1987)	N = 45, TC, eixo AP*	Lesões corticais ou subcorticais à esquerda estavam associadas com maior frequência e gravidade da depressão do que outras localizações.
Astrom et al. (1993)	N = 76, TC, eixo AP*	Depressão maior mais frequente nas lesões anteriores esquerda do que outras localizações, na fase aguda pós-AVC.
Morris et al. (1996)	N = 41, TC, Região prefrontal e gânglios da base	Lesão prefrontal e em gânglios da base à esquerda associadas à depressão.
Beblo et al. (1999)	N = 20, TC, eixo AP*, Topografia da lesão	Associação entre maior frequência de depressão e lesões à esquerda. Lesões nos circuitos fronto-estriado “parecem” ter um papel importante na patogênese da depressão.
Shimoda e Robinson (1999)	N = 60, TC, eixo AP*	Frequência e gravidade da depressão associada a lesões anteriores à esquerda.
Singh et al. (1999)	N = 81, TC, atlas Talairach e Tournoux, eixo AP*	Lesão frontal inferior ou proximidade do pólo frontal é um fator de risco.

---

Vataja et al. (2001)	N = 275, RM, lobos cerebrais, localização específicas, circuito prefronto- subcortical	Depressão está relacionada com lesões isquêmicas afetando o circuito prefronto-subcortical especialmente à esquerda.
Vataja et al. (2004)	N = 70, RM, lobos cerebrais, localização específicas, circuito prefronto- subcortical, primeiro infarto, lesões visíveis nas aquisições de imagem	Depressão está relacionada com lesões em áreas do circuito prefronto-subcortical à esquerda.

---

\*metodologia utilizada pelo Grupo de Robinson, AP=eixo anterior-posterior, TC=tomografia computadorizada, RM=ressonância magnética

Nas décadas de 80 e 90, muitos estudos investigaram a localização da lesão e sua relação com a DPAVC e, encontraram uma relação tanto com a frequência quanto com a gravidade da depressão, principalmente no período agudo após o AVC. Robinson e seus colaboradores (Robinson, Starr et al. 1983; Robinson, Starr et al. 1984), em seguimento por dois anos, de um grupo de pacientes com AVC de vários subtipos e, utilizando TC, relataram ser a depressão mais frequente e mais grave nos pacientes com lesões situadas no hemisfério esquerdo próximas ao lobo frontal. Posteriormente, Robinson et al. (1984) analisaram um subgrupo de pacientes da amostra inicial, selecionando pacientes para investigar especificamente a localização da lesão e a depressão (Robinson, Kubos et al. 1984). Nesse estudo, os autores incluíram pacientes sem fatores de risco para transtorno psiquiátrico, excluindo pacientes com história de tratamento psiquiátrico e, incluíram aqueles com lesão

visível na aquisição de tomografia. Os autores encontraram associação entre a lesão anterior esquerda e a frequência e a gravidade da depressão num grupo de 36 pacientes. Entre os dez pacientes com AVC anterior esquerdo, seis pacientes tinham depressão maior de acordo com o “*Research Diagnostic Criteria*” (RDC), nas duas semanas posteriores ao AVC. A depressão e os sintomas vegetativos (por exemplo: despertar precoce, redução do apetite, perda de peso e redução da libido) foram encontrados em 14 dos 22 pacientes com lesão em HE e em 2 dos 14 pacientes com lesão em hemisfério direito (HD).

Astrom et al. (1993) estudaram longitudinalmente 76 pacientes, inicialmente hospitalizados, sendo a maioria deles com primeiro AVC isquêmico e outros subtipos de AVC. Foi considerado para estudo a depressão maior de acordo com o DSM-III. Nenhum dos pacientes preencheu os critérios para depressão maior no momento da ocorrência do AVC. Na alta, 39% dos pacientes eram dependentes de terceiros para as atividades de vida diária. A média de idade foi 73 anos. A tomografia foi realizada aproximadamente dois dias após o AVC. Cinquenta e um pacientes tinham lesão recente visualizada na TC, sendo que 47 pacientes tinham lesão hemisférica, 24 no HE e 23 no HD. A depressão maior foi significativamente mais frequente nos pacientes com lesão em HE do que naqueles com lesão em HD. Além disso, pacientes com lesões anteriores, em HE, estavam com maior frequência deprimidos do que aqueles pacientes com lesão posterior em HE. Três meses após o AVC 31% dos pacientes estavam deprimidos. Neste momento do seguimento não foi encontrada nenhuma relação com os parâmetros da lesão na TC. Para os autores a lesão em HE foi o fator preditivo mais importante da depressão no período recente

pós-AVC. A lesão anterior esquerda foi o único fator determinante para a ocorrência da depressão maior no período agudo pós-AVC.

O grupo de Robinson também encontrou associação entre a depressão e lesões posteriores no HD (Robinson, Kubos et al. 1984). Também, há relatos indicando que lesões anteriores ou posteriores no HD estavam mais associadas tanto à frequência da depressão quanto à gravidade do quadro depressivo (Sinyor, Jacques et al. 1986; MacHale, O'Rourke et al. 1998). A associação da DPAVC e a lateralização à esquerda do AVC, também está presente tanto para lesões corticais quanto para as subcorticais (Starkstein, Robinson et al. 1987). A localização do AVC em outras regiões cerebrais como os gânglios da base também parecem exercer um papel importante na fisiopatologia da DPAVC (Herrmann, Bartels et al. 1995; Beblo, Wallesch et al. 1999; Vataja, Leppavuori et al. 2004).

Em torno do ano de 2000, começam a surgir estudos com metodologia de estudo de imagem diferente da utilizada até então, pela grande maioria das investigações, que tinham como base a metodologia elaborada e descrita pelo grupo de Robinson (Robinson, Kubos et al. 1984; Starkstein, Robinson et al. 1987) onde não se encontravam referências neuroanatômicas e procurava-se designar anterioridade/posterioridade da lesão a partir de medidas de distância do pólo frontal cerebral e de extensão da lesão (Anexo A). Singh et al. (2000) realizaram um estudo longitudinal utilizando TC e, pelo menos até onde foi possível pesquisar no levantamento bibliográfico, é a primeira vez que se usou atlas estereotáxico, como sistema de referência para o estudo da localização do AVC, além do método utilizado pelo grupo de Robinson.

Os estudos iniciais, baseados em TC, utilizaram metodologia diversificada, dificultando a comparação dos resultados, como se tem verificado nas revisões sistemáticas. Todas as revisões, direcionadas na análise da literatura sobre associação entre a localização do AVC e a depressão após o AVC, são concordantes em destacar a existência de diferenças metodológicas entre os estudos que dificultam muito a análise comparativa dos resultados (Singh, Herrmann et al. 1998; Carson, MacHale et al. 2000; Bhogal, Teasell et al. 2004; Yu, Liu et al. 2004).

Na primeira revisão sistemática publicada em 1998 (Singh, Herrmann et al. 1998), foram selecionados 26 artigos originais de acordo com critérios definidos pelos autores, a partir de levantamento bibliográfico na base de dados MEDLINE, língua inglesa. Os autores encontraram que todos os estudos tinham limitações metodológicas e nenhum deles era comparável quanto à amostra, tempo e análise de avaliações psiquiátricas. Nenhum dos estudos preencheu os critérios definidos pelos autores para um estudo de imagem ideal. A grande parte dos estudos possuía amostras pequenas, de 25 a 92 sujeitos, sendo os com maior número de participantes estudos com critérios de inclusão mais amplos que acabavam construindo uma amostra muito heterogênea. Os autores sugerem que a descrição de uma estrutura cerebral danificada pelo AVC seria mais útil e, teria mais sentido do que o método de estudo sugerido pelo grupo de Robinson e colaboradores, tão difundido e usado principalmente pelos estudos iniciais. Outra revisão (Carson, MacHale et al. 2000), uma meta-análise, estudou 35 artigos originais selecionados a partir de 143 artigos inicialmente coletados. Para isso, os autores selecionaram os estudos que usaram a TC ou a ressonância magnética (RM) para estudo de lesão e, que usaram o diagnóstico de depressão seguindo entrevistas padronizadas e os critérios

diagnósticos de acordo com DSM ou Classificação Internacional de Doenças. As publicações foram coletadas nas bases MEDLINE, BIS ISI e Psychlit. Os achados desta revisão não confirmaram a hipótese do risco aumentado do AVC em hemisfério esquerdo e em região anterior para a DPAVC. Alguns fatores confundidores estavam interferindo na análise como, as diferentes origens das amostras (pacientes hospitalares, ambulatoriais, centro de reabilitação e sujeitos da comunidade) e, também a exclusão de pacientes com afasia (fenômeno predominantemente relacionado ao AVC em hemisfério esquerdo). Os autores chegam a afirmar que os dados disponíveis indicam que o risco de um paciente ficar deprimido não está relacionado com o local da lesão. Um fato relevante apontado pela revisão é o de que muitos estudos com uma série consecutiva de pacientes não forneceram informações sobre quantos pacientes foram excluídos ou recusaram a participar do estudo, não possibilitando aos leitores julgarem se as amostras são representativas.

Mais recentemente duas novas revisões foram publicadas (Bhogal, Teasell et al. 2004; Yu, Liu et al. 2004). Bhogal et al. (2004) encontraram, a partir do estudo de 26 artigos originais, que a associação entre a localização esquerda da lesão cerebral pelo AVC e a depressão está presente nos pacientes internados e na fase aguda do AVC e, ausente nos estudos com amostras baseadas na comunidade e na fase crônica do pós-AVC. Não foi feita análise de anterioridade da lesão, apenas lateralização. Os autores apontam a origem da amostra como um dos fatores mais frequentes das diferenças metodológicas entre os estudos, a falta de medidas de depressão apropriadas e padronizadas e a falta de identificação de uma fonte de população para a proposta a ser investigada. Os autores chegam a sugerir que um

desenho de coorte prospectivo seria o melhor meio de estudar a relação entre localização da lesão e DPAVC.

Outra revisão incluiu em sua análise 58 artigos segundo os critérios de seleção elaborados pelos autores (Yu, Liu et al. 2004). Os estudos foram coletados nas bases de dados MEDLINE e EMBASE, na língua inglesa. Os autores encontraram uma fraca associação entre localização da lesão em hemisfério direito e a depressão, no período do quarto ao nono mês após o AVC. A heterogeneidade dos estudos foi um fator destacado pelos autores, assim como a falta de definição operacional dos critérios de seleção da amostra, definições de doença, modos de avaliações, tipos de instrumentos de medidas e tempo das avaliações.

Mesmo revisões mais recentes não analisaram estudos com aquisição sistemática de imagem por RM (Bhogal, Teasell et al. 2004; Yu, Liu et al. 2004). Pelo menos duas destas revisões possuem uma limitação na conclusão da análise, que compreende terem-se restringido à considerar a lateralização do AVC e não outro modo de estudo neuroanatômico da lesão (Bhogal, Teasell et al. 2004; Yu, Liu et al. 2004), o que na realidade pode ser um reflexo da predominância de método de estudo de lesão, utilizado por grande parte dos trabalhos baseado em outros critérios que não os anatômicos.

Uma das recomendações sugeridas no estudo de Boghal et al. (2004) para melhorar a pesquisa na área, incrementando a representatividade da fonte da população estudada, é a condução de estudos que envolvam seguimento de todos os pacientes com AVC, oriundos de serviços de emergência, desconsiderando se eles foram encaminhados para unidades de tratamento ou para a comunidade.

O achado da associação da anterioridade e lateralização à esquerda do AVC à frequência e gravidade da depressão fizeram com que alguns autores sugerissem que esta associação poderia ser decorrente da ruptura da via cortical noradrenérgica, oriunda do pólo frontal para regiões corticais posteriores (Robinson e Szetela 1981; Robinson, Kubos et al. 1983; Robinson, Kubos et al. 1984; Starkstein, Robinson et al. 1987). Estudo com animais relatou que lesões focais corticais provocam uma depleção assimétrica de catecolaminas, dependendo do hemisfério lesionado (Robinson, Kubos et al. 1984).

- Estudos com ressonância magnética e com avaliação funcional do sistema nervoso central

Vataja et al. (2001) foram os primeiros a realizar um estudo utilizando RM para aquisição de imagem de forma sistemática. Estudaram uma grande coorte de pacientes (n=275), entre o terceiro e quarto mês pós-AVC isquêmico, com desenho transversal. Os autores trabalharam com a hipótese de que infartos cerebrais acometendo estruturas constituintes do circuito prefronto-subcortical, descrito por Cummings (Cummings 1993), contribuiriam para o desenvolvimento da DPAVC. Também, é a primeira vez em que se estuda um circuito neural específico. Nesse estudo, os pacientes com depressão apresentaram elevado número de infartos e maior volume de lesão acometendo o circuito prefronto-subcortical, em especial na região do caudado, pálido e o joelho da cápsula interna com predomínio de HE quando comparados com os pacientes sem depressão. Posteriormente, o mesmo grupo

estudou apenas os pacientes com um único AVC, num total de 70 pacientes oriundos da mesma amostra do estudo anterior (Vataja, Leppavuori et al. 2004). Os autores encontraram que os pacientes com depressão tinham infartos maiores quando comparados com pacientes sem depressão e, mais infartos em lobo frontal, nos gânglios da base, especialmente em caudado, putâmen e pálido, assim como coroa radiada posterior. Após modelo de regressão logística, a única variável independente, entre os correlatos neuroanatômicos, associada à depressão foi o infarto localizado no pálido de ambos os hemisférios. Essa associação foi mais forte do que a encontrada no estudo anterior. Os autores concluem que infartos no circuito prefrontal-subcortical, principalmente no caudado e pálido, estão associados com a depressão e, quando analisados pela lateralização há associação com as lesões à esquerda.

Alguns estudos funcionais e de fluxo sanguíneo cerebral (FSC), em pacientes com AVC, também têm encontrado alterações nos pacientes deprimidos, o que pode nos auxiliar no entendimento da depressão nos pacientes com AVC. O FSC no córtex temporal mesial do hemisfério em que houve o infarto esteve correlacionado com a gravidade da depressão em pacientes com infarto único subcortical (Grasso, Pantano et al. 1994). Para os autores este resultado pode refletir uma disfunção do sistema límbico, a qual pode ser uma região crítica para a ocorrência de depressão nos pacientes com AVC.

Em outro estudo (Mayberg, Robinson et al. 1988), o estado de receptores de serotonina, foi estudado com tomografia por emissão de pósitrons (PET). Os pacientes com AVC em hemisfério direito apresentaram maior ligação cortical à substância ligante em região temporal e região parietal não lesionada, tanto do

mesmo lado quanto no lado contralateral ao infarto, do que pacientes com AVC em hemisfério esquerdo. Na análise dos sintomas depressivos, estes pacientes com infarto em hemisfério esquerdo tinham baixa taxa de ligante em córtex temporal esquerdo, que esteve altamente correlacionada à gravidade da sintomatologia depressiva. Estes achados mostram uma resposta bioquímica lateralizada à lesão isquêmica cerebral. Além disto, os achados sugerem que a “*upregulation*” dos receptores da serotonina podem exercer um papel tanto preventivo da depressão quanto facilitador da recuperação destes pacientes.

Grande parte dos estudos relatados corrobora a hipótese de uma relação entre a lesão do AVC no hemisfério esquerdo próxima ao lobo frontal e a frequência e gravidade da DPAVC, para o período mais recente posterior ao AVC. Pelo menos uma das quatro revisões sistemáticas encontradas no levantamento bibliográfico reforça essa tendência, ao concluir que há uma associação entre lesão em hemisfério esquerdo e depressão nos pacientes internados durante a fase aguda do pós-AVC (Bhogal, Teasell et al. 2004).

Além dos dados oriundos das investigações da depressão maior em pacientes com AVC indicando a existência de um mecanismo fisiopatológico da depressão causado pela lesão, também investigações de condições neurológicas que não o AVC têm oferecido achados para a implicação de bases neurobiológicas, como será visto de forma sucinta no próximo tópico.

## 1.6 Doenças do Sistema Nervoso Central e Depressão maior

A hipótese de que o transtorno do humor envolve patologia do córtex prefrontal, sistema límbico, gânglios da base e do hipocampo é sustentada pelos achados de investigação de sintomatologia depressiva em pessoas com doenças dos gânglios da base (Cummings 1992). A postura curvada dos pacientes deprimidos, a lentidão motora e o comprometimento cognitivo são semelhantes aos sinais de doenças dos gânglios da base como na doença de Parkinson e em demências subcorticais (Sadock e Sadock 2007). Estes pacientes tendem a ter maior probabilidade de exibir sintomas depressivos (Santamaria, Tolosa et al. 1986; Drevets 2000). Além da associação entre lesão dos gânglios da base e depressão, outras alterações têm sido encontradas em pacientes deprimidos com Doença de Parkinson e Doença de Huntington. Estudos detectaram uma redução do metabolismo na região do córtex orbitofrontal, em pacientes com doenças dos gânglios da base e deprimidos, em relação aos pacientes não deprimidos (Mayberg, Starkstein et al. 1990; Mayberg, Starkstein et al. 1992).

Na epilepsia a prevalência de depressão é maior do que aquela da população geral, com taxas em torno de 20% a 55%. Estudos de neuroimagem mostram a existência de redução do volume do hipocampo tanto na depressão quanto na epilepsia. Pacientes com epilepsia do lobo temporal (ELT) e foco ictal à direita, com depressão no momento da avaliação tinham redução significativa do volume do hipocampo, no lado contralateral (esquerdo) e, uma forte tendência para o volume reduzido do hipocampo ipsilateral ao foco à direita (Shamim, Hasler et al. 2008).

Alterações de receptores de 5-HT1A (serotonina) também têm sido encontradas em pacientes com epilepsia e depressão. Um estudo com PET (Theodore, Hasler et al. 2007) encontrou que os pacientes com ELT tinham uma relação inversa entre taxa de ligante de receptores de 5-HT1A no hipocampo ipsilateral ao foco epilético e a pontuação no BDI. Os pacientes com depressão moderada e grave e com pontuação maior que 20 no BDI tinham menor taxa de ligante no hipocampo ipsilateral do que os pacientes do grupo com baixa e média pontuação no BDI. Em outro estudo, os pacientes com ELT e depressão maior tinham redução dos receptores de 5-HT1A mais pronunciada que os pacientes sem comorbidade nas regiões do cíngulo anterior, do hipocampo direito e região temporal medial e superior (Hasler, Bonwetsch et al. 2007).

Achados de estudos de pacientes com doença neurológica degenerativa ou informações provenientes de pacientes com lesões focais, envolvendo estruturas de circuitos, têm sido considerados para demonstrar o valor do circuito prefronto-subcortical, como um modelo de explicação dos transtornos do comportamento (Cummings 1993; Coffey e Cummings 2000). Uma revisão das bases neuroanatômica e neuroquímica do comportamento humano descreve três zonas cerebrais relevantes: a) uma zona central em torno do sistema ventricular (zona central, formação reticular), b) uma zona mediana envolvendo os gânglios da base e o sistema límbico (zona paramediana-límbica) e, c) uma zona externa composta primariamente do neocórtex (zona supralímbica) (Coffey e Cummings 2000).

O circuito estudado por Vataja et al. (2001) nos pacientes com AVC, se baseou nos dados descritos acima, particularmente no trabalho de Cummings (Cummings 1993). Esse circuito compreende conexões entre o córtex dorsolateral

prefrontal, caudado, pálido e tálamo; córtex lateral orbital, caudado, pálido e tálamo; e, córtex anterior do cíngulo, núcleo accumbens, pálido e tálamo (Cummings 1993; Vataja, Pohjasvaara et al. 2001).

Alguns estudos aqui mencionados mostram que outras doenças neurológicas, além do AVC, também têm associação com a maior frequência de depressão e, o relato de alterações estruturais e neuroquímicas sugere que determinadas regiões cerebrais possam estar envolvidas no mecanismo fisiopatológico da depressão maior.

### **1.7 Transtorno Depressivo Maior e achados de neuroimagem**

A natureza espontânea e perseverante dos sintomas do episódio depressivo maior (EDM) e, a resposta aos antidepressivos, com alterações funcionais evidenciadas em estudos de neuroimagem, sugere a existência de um processo cerebral anormal que permeia e mantém os sintomas depressivos (Mayberg, Brannan et al. 1997; Brody, Saxena et al. 1999; Pizzagalli, Pascual-Marqui et al. 2001; Fu, Williams et al. 2004; Chen, Suckling et al. 2008; Drevets, Price et al. 2008). Evidências de estudos de neuroimagem funcional e estrutural, estudos baseados em lesão, estudos com modelos animais e estudos anatomopatológicos têm indicado que a sintomatologia do EDM se associa à disfunção nos sistemas cerebrais, envolvidos na regulação do humor e na expressão emocional, no processo de recompensa,

atenção, motivação, na resposta ao estresse, na cognição social e na função neurovegetativa (sono, apetite, energia, libido) (Drevets, Price et al. 2008) .

Diminuição do metabolismo de glicose no córtex prefrontal e no caudado tem sido encontrada nos pacientes com depressão unipolar (Baxter, Phelps et al. 1985). Confirmando achados iniciais, mais recentemente anormalidades do FSC e do metabolismo de glicose em determinadas regiões cerebrais têm sido encontradas em pacientes deprimidos, como nas regiões do córtex límbico, do córtex prefrontal, do hipocampo, da amígdala e do córtex do cíngulo anterior (Kalia 2005).

Diante dos avanços de técnicas de neuroimagem e computacionais tem-se encontrado evidências, como resultado de inúmeros estudos, sobre o transtorno depressivo maior (TDM) que permitem trabalhar com o modelo de circuito neural na fisiopatologia da depressão. Dados oriundos destes estudos sobre o TDM têm fornecido evidências que suportam a existência de circuitos neurais relacionados à fisiopatologia da depressão maior. Drevets et al. (2008) descreveram circuito neural associado à fisiopatologia do TDM (Drevets, Price et al. 2008). Estes circuitos são principalmente o circuito límbico-córtico-estriado-pálido-talâmico (LCEPT) e, as extensões: a rede prefrontal orbital (RPFO), a rede prefrontal medial (RPFM), e a rede visceromotora (RVM). O circuito LCEPT é formado por conexões entre o córtex prefrontal medial e o córtex prefrontal orbital como descrito em Ongur et al. (2000, 2003), pela amígdala, pelo subículo, estriado ventromedial, núcleos talâmicos mediodorsal e medial, e pálido ventral (Ongur e Price 2000; Ongur, Ferry et al. 2003). A RPFO é formada pelo córtex prefrontal orbital, córtex temporal inferior, ínsula, opérculo frontal, córtex olfatório e gustativo. A RPFM é formada pelo córtex prefrontal medial, córtex dorsomedial/dorsal anterolateral prefrontal, córtex médio e

posterior do cíngulo, sulco e giro temporal anterior superior, córtex entorrinal e córtex posterior parahipocampal. A RVM é formada pela RPFM e conexões com hipotálamo e substância cinzenta periaquedutal, córtex subgenual anterior do cíngulo, amígdala e estriado ventral.

Considerando os dados da literatura sobre TDM, depressão em outras doenças neurológicas que não o AVC e, particularmente os dados sobre depressão pós-AVC verifica-se que poucos estudos investigaram a depressão pós-AVC com uma base neurobiológica sedimentada em circuito neural, o que vale a pena destacar a importância do estudo de Vataja et al. (2001, 2004). Nota-se uma ausência de trabalhos de pesquisa sobre a depressão maior secundária ao AVC que investiguem o mecanismo da fisiopatologia da depressão baseado no modelo de circuitos neurais implicados no TDM.

### **1.8 Justificativa do Estudo**

Poucos estudos têm investigado o envolvimento de circuito neural lesionado pelo AVC na ocorrência da depressão maior. Pelo que pudemos verificar, o presente estudo é o único que visa testar a aplicabilidade do circuito neural implicado no TDM em pacientes no pós-AVC.

Para o estudo atual, postulamos a hipótese de que o AVC à esquerda, acometendo o circuito neural LCEPT comprometido no transtorno depressivo maior

(Drevets, Price et al. 2008), contribui para a ocorrência do episódio depressivo maior pós-AVC. A nossa hipótese de lateralização à esquerda se baseia nos achados de estudos sobre a DPAVC.

Com a finalidade de investigar esta hipótese, procuramos desenvolver um projeto que superasse algumas limitações metodológicas encontradas em estudos prévios sobre a DPAVC. Para tanto, dentre outros cuidados metodológicos, desenvolvemos um estudo prospectivo com 3 avaliações ao longo de 4 meses após o AVC; excluimos pacientes com história de episódio depressivo maior, uma vez que este tem sido um dos principais fatores de risco para a DPAVC e, portanto um relevante fator confundidor; para a avaliação de depressão utilizamos os critérios do DSM-IV para o episódio depressivo maior e, o diagnóstico foi realizado mediante entrevista psiquiátrica com o SCID; quanto ao AVC foram selecionados pacientes com primeiro evento isquêmico e supratentorial e, por último, utilizamos metodologia de imagem por RM levando em consideração o circuito neural afetado pelo transtorno depressivo maior (Drevets, Price et al. 2008).

## **2 OBJETIVO**

## 2 OBJETIVO

### a) Objetivo principal:

- Este estudo visa investigar a associação entre o volume do AVC no circuito LCEPT em hemisfério esquerdo e a incidência de EDM nos 4 meses posteriores ao AVC.

### b) Objetivos secundários:

- Investigar a associação entre o volume do AVC no circuito LCEPT em hemisfério direito e a incidência de EDM.
- Investigar a associação entre o volume total do AVC e a incidência de EDM.
- Investigar a taxa de incidência de EDM após 4 meses do primeiro AVC.

### **3 HIPÓTESE**

### **3 HIPÓTESE**

A incidência do EDM após o AVC associa-se com o volume do AVC no circuito LCEPT em hemisfério esquerdo.

## **4 MÉTODOS**

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Aspectos Éticos**

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Todos os indivíduos seguidos e avaliados assinaram um termo de consentimento contendo informações sobre o risco da pesquisa da qual participaram e o caráter voluntário da participação. Caso o paciente se encontrasse impossibilitado em assinar o termo de consentimento devido à incapacidade motora era solicitada a assinatura do responsável pelo paciente. Este estudo ofereceu risco mínimo aos envolvidos.

## **4.2 Desenho do estudo**

O desenho do presente estudo é prospectivo, com seguimento de uma coorte de pacientes que sofreram o primeiro AVC isquêmico, supratentorial. O seguimento destes pacientes ocorreu ao longo dos 3 a 4 meses posteriores ao AVC.

## **4.3 Seleção dos pacientes**

O grupo de pacientes do presente estudo se formou a partir dos pacientes admitidos na enfermaria de Neuro-Clínica do Instituto Central do HCFMUSP devido a um AVC isquêmico, no período de agosto de 2002 até maio de 2008.

Para selecionar a amostra foram utilizados os seguintes critérios de inclusão e exclusão.

### **4.3.1 Critérios de inclusão**

Utilizamos como critérios de inclusão a idade acima dos 18 anos, o primeiro episódio de AVC, o AVC de subtipo isquêmico e AVC de localização supratentorial.

### 4.3.2 Critérios de exclusão

Os pacientes não eram elegíveis para o estudo caso tivessem síndrome de Cushing, hemorragia subaracnoideana, doença (demência) de Binswanger, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, tumor cerebral, demência, antecedentes pessoais psiquiátricos de dependência ao álcool e ou a outras drogas nos últimos 12 meses, história pregressa de episódio depressivo maior, história prévia ao AVC de episódio depressivo maior, história de transtorno afetivo bipolar, sintomas psicóticos e afasia grave, que impedisse a realização das entrevistas.

- Seleção dos pacientes durante o processo de triagem

Os dados sobre condições médicas como síndrome de Cushing, hemorragia subaracnoideana, doença (demência) de Binswanger, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, tumor cerebral e demência foram pesquisados inicialmente no prontuário do paciente a partir dos registros médicos durante a triagem do paciente. Além disso, na aplicação do protocolo de triagem, que foi realizada por uma equipe de psiquiatras, membros da equipe de pesquisa, na enfermaria de Neuro-Clínica do Instituto Central do HCFMUSP, foram obtidas as informações acima com o próprio paciente e familiar. Quando havia alguma dúvida tentava-se redimi-la com o médico assistente do paciente.

A afasia grave foi considerada impeditiva para a inclusão do paciente no estudo, quando o comprometimento na comunicação, para qualquer tipo de afasia, impedia a realização de uma entrevista confiável e, esse grau de dificuldade permanecia ao longo do acompanhamento desse paciente até a expiração do período, em que o mesmo poderia ser incluído no estudo.

A demência pré-AVC foi considerada quando havia registro no prontuário da clínica neurológica de tal condição ou, quando os antecedentes pessoais pregressos pesquisados pelos psiquiatras, na fase de triagem, indicavam a existência prévia de demência. Para tanto os psiquiatras utilizaram os critérios de Demência do DSM-IV. Tal procedimento foi feito por entrevista médica aberta com o paciente e familiar. Este procedimento é o mesmo realizado por estudo na área (de Coster, Leentjens et al. 2005).

Durante o procedimento de triagem, para seleção de pacientes, foi aplicado o módulo do EDM do SCID para pesquisa de história pregressa de EDM ou, EDM com início prévio ao AVC. Esse procedimento também foi feito para história de transtorno afetivo bipolar (TAB).

Para pesquisa de antecedentes de dependência ao álcool nos últimos 12 meses foi aplicado o CAGE (Masur e Monteiro 1983) e, se positivo em seguida era aplicado o módulo de dependência ao álcool do SCID. Se confirmada a dependência ao álcool, o paciente se tornava inelegível para o estudo. Para pesquisa de antecedentes de dependência de drogas e outras substâncias, nos últimos 12 meses, foram selecionadas algumas perguntas retiradas do módulo de dependência de drogas e outras substâncias do SCID.

Para pesquisa de antecedentes de quadro psicótico foi usado o módulo de sintomas psicóticos do SCID.

Quando necessário um familiar era entrevistado para confirmação dos dados.

#### **4.4 Instrumentos**

Para a avaliação no seguimento dos pacientes foram aplicados os seguintes instrumentos.

##### **4.4.1 Entrevista Psiquiátrica**

- Entrevista clínica estruturada para diagnóstico pelo DSM-IV (SCID)

A adaptação do SCID para o DSM-IV foi desenvolvida por First et al. (First MB 1995). Para o atual estudo utilizamos a versão em português do SCID, para transtornos do eixo I, edição para pacientes, traduzida por Tavares (1996) (Tavares 1996). Trata-se de uma entrevista semi-estruturada que permite realizar o diagnóstico do eixo I de acordo com os critérios do DSM-IV (Associação Psiquiátrica Americana

1995). Pode ser utilizada para pacientes primariamente psiquiátricos, pacientes de outras especialidades médicas bem como indivíduos da população geral.

#### **4.4.2 Avaliação da gravidade da depressão**

- HAM-D-31

Para avaliar e quantificar a sintomatologia depressiva foi usado o Manual Estruturado para Entrevista da Escala de Hamilton para depressão (Williams 1988). Utilizamos uma versão de 31 itens que é uma versão mais recente da Escala de Hamilton para depressão (HAM-D) (Hamilton 1960; Jamerson, Krishnan et al. 2003) e, possui itens adicionais para avaliação de sintomas tais como hipersonia, aumento do apetite, aumento de peso, isolamento social e fadiga. A Escala HAM-D foi desenvolvida há mais de 40 anos e é a mais usada mundialmente, sendo considerada a escala padrão-ouro de comparação para outras escalas a serem desenvolvidas. É aplicada por um observador. Ela possui boa confiabilidade e validade, como também reflete, de forma consistente, as mudanças do quadro clínico durante o tratamento. Mede a frequência e intensidade dos sintomas depressivos na última semana em escores de 0 a 2 ou 0 a 4.

#### 4.4.3 Avaliação da gravidade do AVC

- Escala para Acidente Vascular Cerebral do NIH

A Escala para Acidente Vascular Cerebral do NIH (*National Institutes of Health*) é um exame neurológico padronizado, desenvolvido por Brott et al.(1989) (Brott, Adams et al. 1989), que visa descrever os déficits neurológicos apresentados por pacientes com AVC participando de estudos clínicos. Essa escala tem sido amplamente utilizada na prática clínica e, não apenas em pesquisa, assegurando que vários examinadores em diferentes centros avaliem pacientes de forma semelhante. Quanto maior a pontuação maior a gravidade das seqüelas neurológicas do AVC, com limites de 0 a 42 de pontuação. A aplicação deste instrumento foi realizada por uma neurologista experiente e habilitada pelo NIH (GT).

#### 4.4.4 Avaliação do comprometimento nas atividades de vida diária

- Índice de Barthel

O Índice de Barthel é uma escala de atividades de vida diária amplamente utilizada como medida de evolução funcional em pacientes com AVC e, também, em outras doenças neurológicas. É constituída por 10 itens e, a pontuação máxima é 100. Quanto maior a pontuação melhor o paciente se encontra quanto às atividades de

vida diária. Pode ser aplicada facilmente obtendo dados com o paciente e familiar. Sua aplicação dura 5 minutos. Possui alta confiabilidade e validade (Herndon 1997). A avaliação do Índice de Barthel foi realizada por uma neurologista experiente (GT).

#### **4.4.5 Avaliação do comprometimento da função cognitiva**

- Mini-Exame do Estado Mental

O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (Folstein, Folstein et al. 1975) é um instrumento amplamente usado para rastreamento e triagem de comprometimento cognitivo. Ele avalia o funcionamento cognitivo global. O MEEM avalia a orientação, atenção, cálculo, memória, linguagem e escrita. A pontuação do MEEM vai de zero a 30 pontos. A avaliação do MEEM foi realizada por uma neuropsicóloga experiente (MS) (Bertolucci, Brucki et al. 1994).

#### **4.4.6 Avaliação de Neuroimagem Estrutural**

Os exames de RM foram realizados no Instituto de Radiologia (INRAD) do HCFMUSP, utilizando um aparelho de 1,5 Tesla (GE-Horizon LX) nos pacientes com diagnóstico clínico e tomográfico de acidente vascular cerebral. Todos os

pacientes foram submetidos ao seguinte protocolo: sagital T1 (TE=550 mseg, TR=14 mseg), axial T2 (TR=4500 mseg, TE=100-120 mseg, ETL=8), axial FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery* - TE=8400 mseg, TR=133 mseg, TI=2100 mseg, tamanho de voxel 0,94 x 0,94 x 5 mm, 2,5 gap) axial difusão (TR=8000mseg, valor de  $b=1000 \text{ s/mm}^2$ , BO=0 e 1000, tamanho de voxel 1,8 x 1,8 x 5 mm) e axial gradiente SPGR volumétrico (*spoiled gradient-recalled*, TR=27 mseg, ângulo flip 45°, tamanho voxel 0,94 x 0,94 x 1,5 mm). Os cortes pesados em T1, T2, FLAIR e difusão tiveram 5 mm de espessura. Os cortes volumétricos tiveram 1,5 mm de espessura sem espaçamento entre eles, a dimensão dos voxels era de 0,94 x 0,94 x 1,5 mm.

Após a aquisição das seqüências, as imagens de difusão foram pós-processadas para obtenção de mapas dos coeficientes de difusão aparente (CDA). As imagens volumétricas (SPGR) e o FLAIR foram também pós-processadas em uma estação de trabalho (GE - Advantage Workstation 4.0) com a ferramenta “*volume rendering*” para análise das dimensões tanto de estruturas anatômicas como das lesões isquêmicas.

Todos os exames foram gravados em discos ópticos para posterior análise. Uma observadora treinada (LMNT) preparou as imagens e delimitou as áreas isquêmicas de maneira independente e, supervisionada por um neurorradiologista com mais de 10 anos de experiência (EAJ), cego para os dados clínicos dos pacientes.

## 4.5 Amostra

- Fluxo de pacientes

Na Figura 1 tem-se o diagrama do fluxo de pacientes. Dentre os 326 pacientes triados, 234 não preencheram os critérios de seleção para o acompanhamento longitudinal e, 5 pacientes elegíveis não aceitaram participar do estudo. Os motivos de não inclusão dos 234 pacientes foram listados e apresentados na Tabela 4 em ordem decrescente de frequência. O grupo de pacientes elegíveis para o estudo e, que consentiu em participar do estudo fornecendo termo de consentimento assinado, ficou constituído em 87 sujeitos (Figura 1). Durante a preparação das imagens para análise, verificou-se a perda de dezenove casos, cujos motivos estão listados na Tabela 5.

Desse modo, a amostra de estudo foi composta por 68 (sessenta e oito) pacientes admitidos de modo consecutivo na enfermaria de Neuro-Clínica do Instituto Central do HCFMUSP, devido ao primeiro AVC isquêmico, supratentorial, com aquisição de neuroimagem por RM adequada para o estudo atual e, sem história de EDM no passado e/ou de início prévio ao AVC.

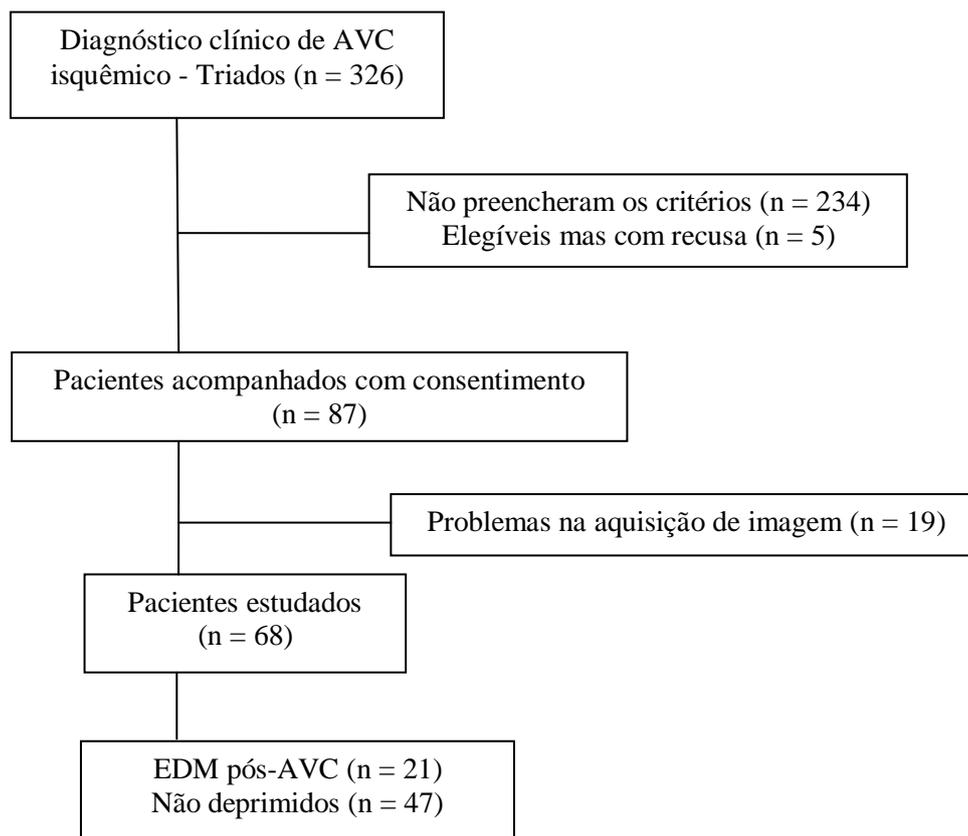


Figura 1. Diagrama do fluxo dos pacientes.

EDM = episódio depressivo maior; AVC = acidente vascular cerebral

Tabela 4. Motivos da não elegibilidade de 234 pacientes durante a triagem na enfermaria de Neuro-Clínica.

<b>Razões das exclusões</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Afasia grave (entrevista comprometida)	37	15,8
AVC prévio	32	13,7
AVC há mais de 25 dias	27	11,5
AVC não encefálico (infratentorial)	27	11,5
EDM no passado	19	8,1
Dependência a álcool	17	7,3
Alta/perda de contato	16	6,8
Psicose e Delirium	9	3,8
Recusa/contra-indicação/sem indicação para RM	7	2,9
Redução de nível de consciência	6	2,6
Outras doenças neurológicas*	4	1,7
Demência <sup>#</sup>	4	1,7
Condição clínica grave	4	1,7
Dependência a drogas/benzodiazepínicos	3	1,3
AVC com transformação hemorrágica	3	1,3
EDM prévio ao AVC	3	1,3
Diagnóstico de AVC não confirmado/TVC	3	1,3
Sem informação	3	1,3
Não colaboração/dificuldade transporte	2	0,85
Aparelho de RM quebrado	2	0,85
Distímia prévia ao AVC (depressão menor)	2	0,85
RM sem imagem radiológica do infarto	1	0,43
Reside em outro estado	1	0,43
História de TAB	1	0,43
Amaurose	1	0,43
<b>TOTAL</b>	<b>234</b>	<b>100</b>

AVC = acidente vascular cerebral, EDM = episódio depressivo maior, RM = ressonância magnética, TAB = transtorno afetivo bipolar, BZD = benzodiazepínicos, TVC = trombose venosa cerebral

\* outras doenças neurológicas: ataque isquêmico transitório, epilepsia

<sup>#</sup> demência: considerado o diagnóstico clínico do neurologista e antecedentes do paciente

Tabela 5. Motivos de exclusão de pacientes por problemas detectados durante processamento das imagens por RM.

Motivos das perdas	N	%
Ausência de aquisição axial FLAIR	5	26,3
Imagem não foi gravada	4	21,1
Imagens não localizadas	3	15,8
Claustrofobia	3	15,8
Disco óptico corrompido	2	10,5
Não execução do protocolo	1	5,3
Transformação hemorrágica	1	5,3
TOTAL	19	100

## **4.6 Procedimentos**

### **4.6.1 Estudo da localização e do volume do AVC**

#### **4.6.1.1 Localização do AVC – estudo de córtex e tecido adjacente**

Para estudar a localização do AVC nas regiões do córtex cerebral e tecido subcortical adjacente (córtico-subcortical) utilizamos as referências anatômicas do mapa de Brodmann (Brodmann 1909). As análises das áreas comprometidas pela lesão isquêmica foram feitas automaticamente usando o Atlas Citoarquitetônico de Brodmann (Van Essen e Drury 1997; Singh 2005) implementado no “Mricro Software” (Rorden e Brett 2000). Apenas para ilustração na figura 2 encontra-se o mapa de Brodmann.

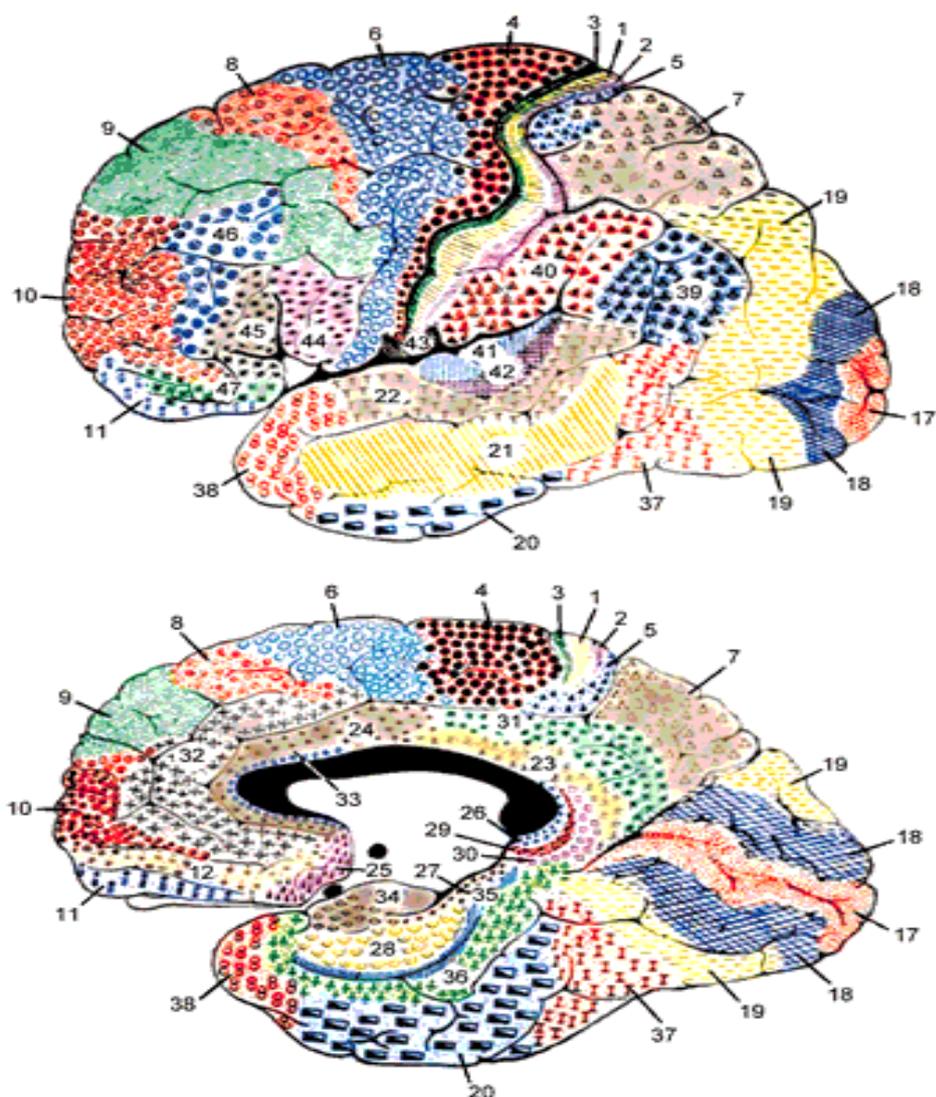


Figura 2. Mapa de Brodmann original colorizado apenas como caráter de ilustração.

Fonte: <http://spot.colorado.edu/~dubin/talks/brodmann/brodmann.html>(Dubin).

#### 4.6.1.2 Preparação das imagens

- Conversão da aquisição axial FLAIR DICOM em formato “*Analyse*”.

Para realizar o estudo da localização do AVC a aquisição axial FLAIR foi processada (Figura 3). Esta aquisição foi escolhida para estudo de localização de AVC porque imagens em T2 são mais sensíveis às áreas de edema no tecido cerebral. Nesta aquisição elas são identificáveis por seu “brilho”, elas se mostram mais claras, têm maior intensidade de sinal (Amaro Jr e Yamashita 2001).

A imagem em aquisição axial FLAIR em formato “DICOM” foi convertida em formato “*Analyse*”. Para isso foi feita a transferência da aquisição de imagem axial FLAIR em formato DICOM (Figura 4) dos discos ópticos de cada paciente usando o programa computacional Mricro Software (Rorden e Brett 2000). Nesse programa ela foi convertida para o formato “*Analyse*” (Figura 5).

Na Figura 4, se encontra a imagem cerebral em aquisição axial FLAIR, de um paciente, em formato DICOM como apresentada na gravação nos discos ópticos e, na Figura 5, se encontra a imagem anterior no programa MRicro após a conversão da imagem para o formato “*Analyse*”.

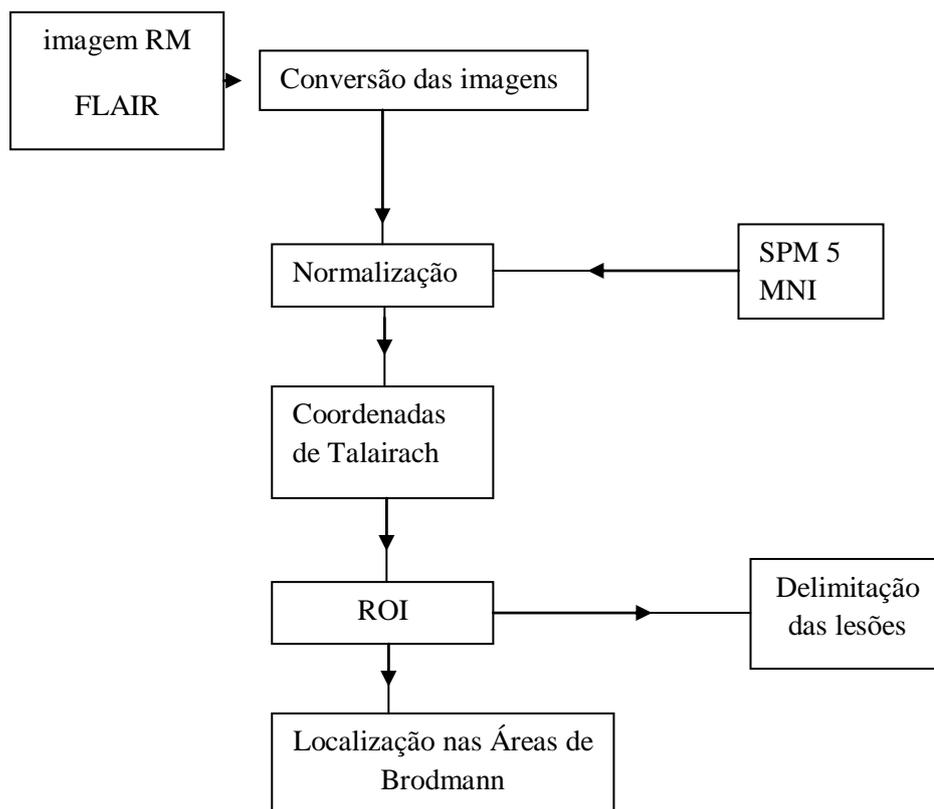


Figura 3. Fluxograma do processamento de imagem do estudo.

RM=ressonancia magnética, SPM="Statistical Parametric Mapping", MNI="Montreal Neurological Institute", ROI=região de interesse

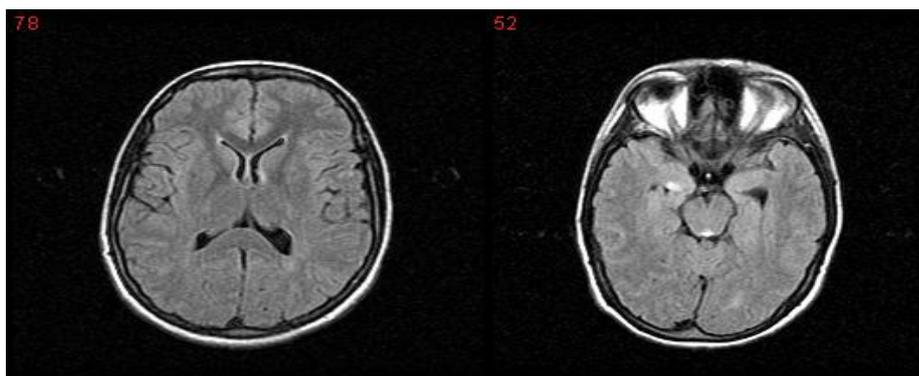


Figura 4. Imagem cerebral de EL, feminino, 31 anos, em aquisição axial FLAIR em formato “DICOM” como gravado no disco óptico.

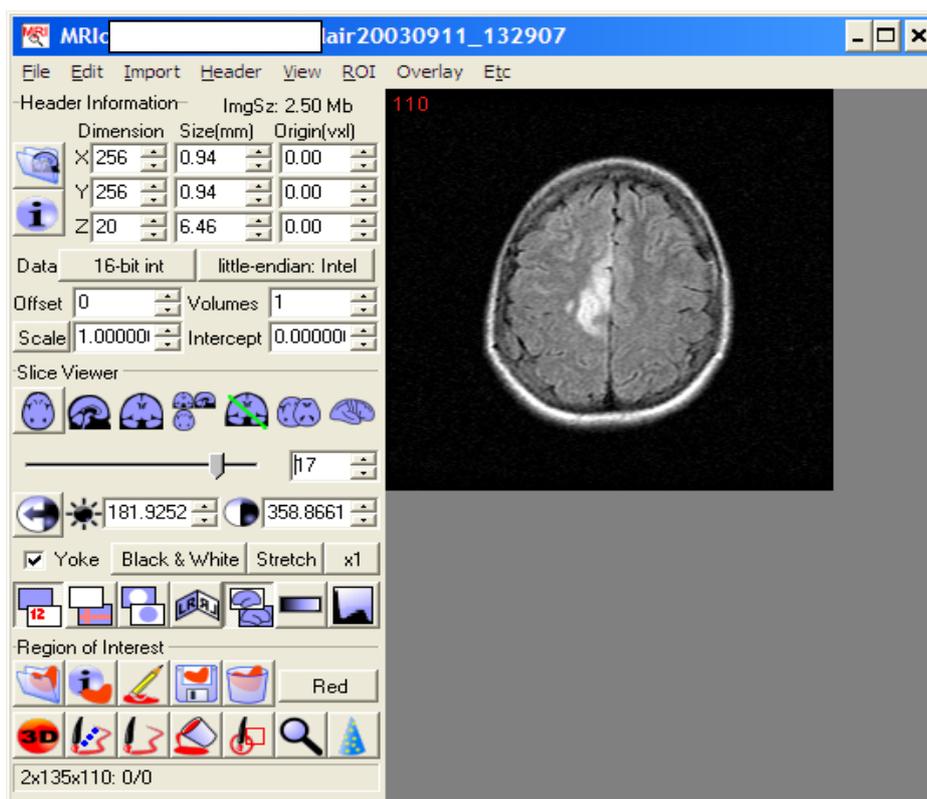


Figura 5. Imagem cerebral de EL, feminino, 31 anos, em axial FLAIR em formato “Analyze”. Processo feito no MRICro.

- Normalização das imagens

Após conversão das imagens axial FLAIR para o formato “*Analyse*” de cada paciente (n=68) elas foram processadas para normalização, no “*Statistical Parametric Mapping*” (SPM5) (Friston, Ashburner et al. 2007) que é executado sobre o programa matemático MATLAB versão 6.0 (Figura 6). Este processo consiste na aproximação espacial das imagens de cada paciente para o espaço padrão do Atlas de Talairach e Tournoux (Talairach e Tournoux 1988). O SPM5 utiliza para este processo os modelos do *Montreal Neurological Institute* (MNI-305) (Evans, Collins et al. 1993) para fazer a normalização das imagens em “*templates*” T1. Esse procedimento permite a adaptação dos volumes cerebrais individuais de cada imagem, de cada paciente, para um padrão pré-estabelecido. Após esse processo os voxels FLAIR foram amostrados para 2,3 x 2,3 x 2,6 mm.

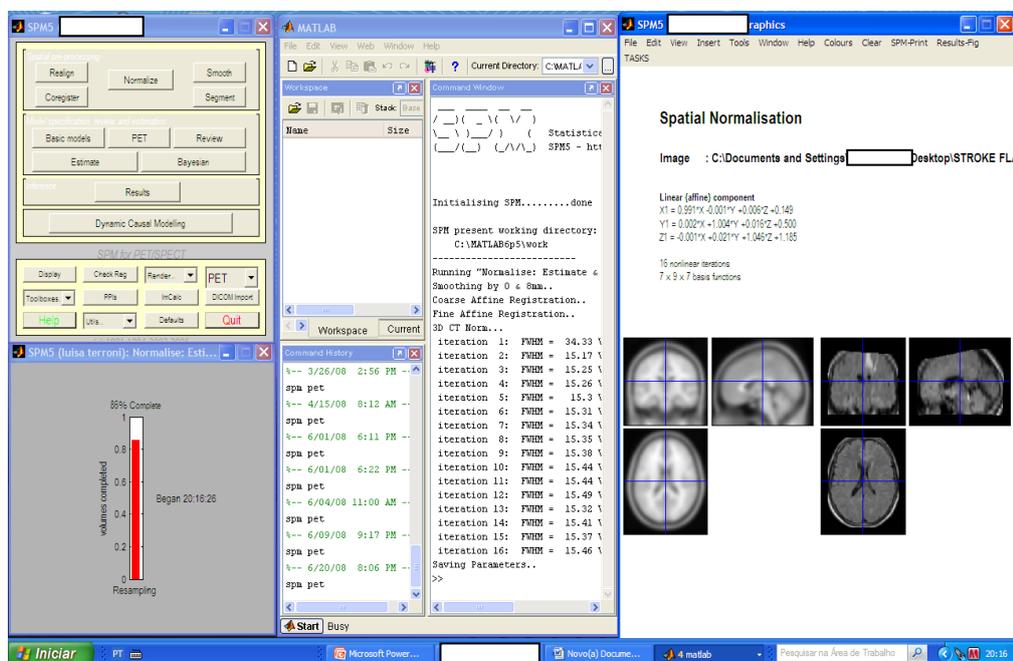


Figura 6. Normalização espacial usando o SPM5 do paciente E.L., feminino, 31 anos. As três imagens da esquerda correspondem ao padrão pré-estabelecido e as três imagens à direita correspondem às imagens do paciente em fase de finalização da normalização no SPM5.

- Delimitação da Região de Interesse - ROI

Terminada a normalização das imagens de cada paciente foi realizado o processo de delimitação da lesão do AVC. Este processo seguiu os moldes do processo de delimitação da região de interesse (ROI) feito através de um meio computacional, com traçado manual da ROI. Foi utilizado “*mouse*” como instrumento para delimitação da ROI. A delimitação da ROI foi feita por um pesquisador (LMNT), estreita e diretamente supervisionado por um neurorradiologista experiente (EAJ), como já mencionado. Os casos onde houve discordância, foram novamente submetidos ao processo de delimitação até que houvesse um acordo dos dois observadores procurando atingir o mais alto grau de precisão.

A determinação da lesão isquêmica foi realizada da seguinte forma: primeiro, foi feita uma inspeção de todo o cérebro nas imagens anteriormente normalizadas, no programa MRIcro Software; segundo, detectava-se a extensão e a localização da lesão em todo o cérebro; terceiro, foram analisadas as aquisições de difusão para distinguir entre outros possíveis diagnósticos diferenciais; quarto, com um “*mouse*” os limites das áreas isquêmicas foram delineadas com uma linha vermelha em todos os cortes e nas diferentes regiões em que as mesmas eram visualizadas; quinto, após o delineamento das margens das áreas isquêmicas, em todos os cortes cerebrais, essa área foi preenchida com tinta vermelha; sexto, revisão e verificação da qualidade do procedimento da delimitação da ROI, para todas as imagens de todos pacientes.

A Figura 7 ilustra três momentos da delimitação da ROI. Primeiro, é localizado visualmente a área do infarto, em todos os cortes, nos vários níveis cerebrais em que ele é visto. Segundo, a área do infarto foi delineada inicialmente pelas margens do infarto mantendo um padrão de delineamento. Terceiro, a área interna do infarto delineado foi colorido integralmente, transformando em uma área completamente preenchida de vermelho.

Após a delimitação da ROI, como descrito nos parágrafos anteriores, a imagem foi transformada de forma que estivesse pronta para leitura no programa estatístico computacional. Desta forma a imagem final tem a aparência da imagem da Figura 8. A ROI fica de cor branca e o restante do cérebro fica escuro, sem qualquer coloração, o que faz com que o programa estatístico computacional interprete a área branca como 1 e a área escura como zero.

As ROIs foram então analisadas automaticamente, usando o Atlas Citoarquitetônico de Brodmann registrado no mesmo espaço do MRICro (Van Essen, Drury et al. 1998; Singh 2005), de forma a quantificar o número de voxels contidos em cada área de Brodmann.

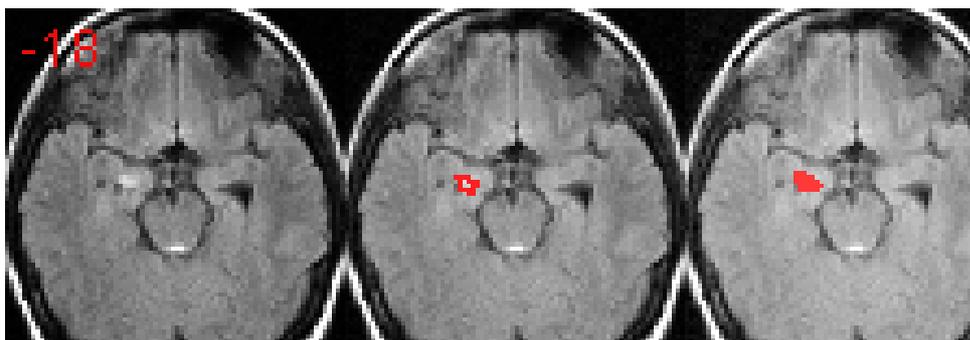


Figura 7. Etapas de delimitação da ROI. Traçado manual. Infarto em área do amígdala/hipocampo. Paciente EL, 31 anos, feminino. Três fases da delimitação. Primeiro localização do infarto em todos os cortes em que ele era visível. Segundo delimitação das margens do infarto. Terceiro coloração interna da área de infarto em todos os cortes que ele apareceu.



Figura 8. ROI após processamento, fase final, pronta para inserção no programa estatístico. Em branco a ROI em alguns níveis de cortes cerebrais em que o infarto era visível, apenas para ilustração. ROI (em branco) são lidas como dígito 1 pelo programa estatístico e a área escura zero.

#### **4.6.1.3 Estudo Quantitativo do Volume do AVC**

A medida de volume do AVC foi realizada utilizando o programa computacional, após traçado manual da ROI e, a medida foi fornecida em número de voxel, ou seja, o menor ponto tridimensional de uma imagem digital. As ROIs foram analisadas automaticamente usando o Atlas Citoarquitetônico de Brodmann, registrado no mesmo espaço (Van Essen, Drury et al. 1998; Singh 2005), a fim de quantificar o número de voxels contidos em cada área de Brodmann. O volume total foi obtido por uma simples multiplicação dos números de voxel pelos seus tamanhos nas imagens normalizadas (2,3 x 2,3 x 2,6 mm) resultando um valor em unidade de  $\text{mm}^3$ . Para amostragem em  $\text{cm}^3$  dividimos o valor do volume da lesão em  $\text{mm}^3$  por 1000 e, é desta forma - em  $\text{cm}^3$  - que se encontram os dados referentes aos volumes das lesões isquêmicas nas tabelas apresentadas adiante.

#### **4.6.2 Circuito neural comprometido no TDM**

As áreas do Mapa de Brodmann que compõem cada circuito foram selecionadas de acordo com suas definições neuroanatômicas (Brodmann 1909; Ongur, Ferry et al. 2003; Felten 2005; Machado 2006; Neuroscience Division 2007).

Os circuitos neurais afetados pelo TDM e, descritos por Drevets et al. (2008) (Drevets, Price et al. 2008), são:

(a) circuito límbico-córtico-estriado-pálido-talâmico (LCEPT) formado por conexões entre o córtex prefrontal orbital (AB11,AB12,AB13 e AB47) (Ongur e Price 2000; Ongur, Ferry et al. 2003) e o córtex prefrontal medial (AB10,AB11,AB13,AB14,AB24,AB25,AB32 e AB47) (Ongur e Price 2000; Ongur, Ferry et al. 2003), amígdala (AB34) e subículo (AB28/AB36; Figura 9).

(b) rede prefrontal orbital (RPFO) formada pelas áreas do córtex prefrontal orbital, córtex temporal inferior (AB20), insula (AB13/AB14), opérculo frontal (AB44/AB45), córtex olfatório (AB27/AB34) e gustativo (AB43; Anexo B - Figura 11);

(c) rede prefrontal medial (RPFM) formada por aquelas áreas do córtex prefrontal medial, córtex dorsomedial/dorsal anterolateral prefrontal (AB9); córtex do cíngulo médio e posterior (AB23,AB31), giro e sulco temporal anterior superior (AB22 e AB38), córtex entorrinal (AB28/AB34) e córtex parahipocampal posterior (AB35 e AB36; Anexo B - Figura 12); e,

(d) rede visceromotor (RVM) formada pela rede prefrontal medial, hipotálamo, substância cinzenta periaquedutal, córtex do cíngulo subgenual anterior (AB25), amígdala (AB34) e estriado ventral.

As estruturas subcorticais do circuito LCEPT como o núcleo estriado ventromedial, núcleos talâmicos mediodorsal e médio e, o pálido ventral descritos por Drevets et al. (2008) (Drevets, Price et al. 2008) não foram estudadas na análise porque o mapa de Brodmann não contempla essas estruturas subcorticais. A RVM não foi analisada porque as áreas de Brodmann, nela incluídas, são as mesmas

incluídas na RPFM, diferenciando-se desta última apenas pelas estruturas subcorticais, que também o Mapa de Brodmann não contempla.

As demais áreas do mapa de Brodmann não incluídas nos circuitos neurais afetados pelo TDM como descrito por Drevets et al. (2008) (Drevets, Price et al. 2008) foram agrupadas e, estudadas como área cerebral fora do circuito neural afetado pela depressão. Nesta região foram incluídas as seguintes áreas de Brodmann: AB1, AB2, AB3, AB4, AB5, AB6, AB7, AB8, AB17, AB18, AB19, AB21, AB26, AB29, AB30, AB33, AB37, AB39, AB40, AB41, AB42, AB46 e AB48.

As AB15 e AB16 não foram consideradas na análise por não fazerem parte do mapa cerebral humano de Brodmann.

#### **4.6.3 Momento das avaliações no seguimento**

Os pacientes foram avaliados de modo prospectivo em três momentos durante os primeiros quatro meses do pós-AVC. As informações foram colhidas com os familiares, além do próprio paciente, sempre que necessário.

Na primeira avaliação (Tempo 1) os pacientes foram avaliados em média 12,4 dias ( $dp \pm 4,5$ ) após o AVC, a segunda avaliação (Tempo 2) foi realizada em média 37 ( $dp \pm 6$ ) dias após o AVC e, a terceira avaliação (Tempo 3) ocorreu em média 91,6 ( $dp \pm 5,4$ ) dias após o AVC.

#### **4.6.4 Diagnóstico do EDM na primeira avaliação (Tempo 1)**

Na primeira avaliação, consideramos o período mínimo de uma semana de sintomatologia depressiva, para realizar o diagnóstico de EDM, ao invés de duas semanas, como o estabelecido pelo DSM-IV (Associação Psiquiátrica Americana 1995). Esse procedimento tem sido utilizado por vários estudos que avaliaram os pacientes na fase imediata do pós-AVC (Robinson, Starr et al. 1984; Carota, Berney et al. 2005; Caeiro, Ferro et al. 2006). Durante o período da primeira avaliação, ainda na enfermaria, se o paciente apresentasse sintomatologia depressiva grave com idéias de suicídio ele era encaminhado para tratamento imediatamente. Usualmente, o encaminhamento para tratamento era realizado no tempo 2 ou no tempo 3, caso se verificasse a presença de EDM naquela avaliação.

#### **4.6.5 Primeira avaliação (Tempo 1):**

A primeira avaliação dos pacientes foi realizada entre 5 a 25 dias posteriores ao AVC, na enfermaria de Neuro-Clínica do Instituto Central do HCFMUSP. Os pacientes foram submetidos às seguintes avaliações:

- SCID
- HAM-D-31
- Escala para Acidente Vascular Cerebral do NIH
- Índice de Barthel.
- MEEM
- Aquisição de imagem por ressonância magnética

#### **4.6.6 Segunda avaliação (Tempo 2):**

A segunda avaliação foi realizada entre 30 a 55 dias posteriores ao AVC, no ambulatório do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP. Os pacientes foram submetidos às seguintes avaliações:

- SCID
- HAM-D-31
- Escala para Acidente Vascular Cerebral do NIH
- Índice de Barthel

#### **4.6.7 Terceira avaliação (Tempo 3):**

A terceira avaliação foi realizada entre 80 a 110 dias posteriores ao AVC no ambulatório do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP. Os pacientes foram submetidos às seguintes avaliações:

- SCID
- HAM-D-31
- Escala para Acidente Vascular Cerebral do NIH
- Índice de Barthel.
- MEEM

#### **4.7 Análise Estatística**

Inicialmente, todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias e desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas calcularam-se as frequências absolutas e porcentagens em cada uma das categorias.

A comparação das médias dos grupos foi realizada utilizando-se o teste t de Student para amostras não-pareadas (Costa 1977), caso a distribuição dos dados não fosse normal o teste utilizado foi o de Mann-Whitney. A normalidade de cada uma

das variáveis foi checada através do teste Kolmogorov-Smirnov. A comparação entre as proporções foi avaliada através do teste qui-quadrado (Rosner 1986).

Como os dados para comparação do volume do AVC entre os grupos de pacientes com e sem EDM não apresentaram distribuição normal, foi usado o teste de Mann-Whitney. Os resultados desta análise foram apresentados como média de ranqueamento e soma do ranqueamento e, também como média do número de voxel transformada em centímetros cúbicos e o desvio padrão.

Na análise estatística foi usado o “*Statistical Package for the Social Sciences*” (SPSS), versão 14.0. Todos os testes estatísticos foram baseados na significância bicaudal. Foi considerado nível de significância de  $\alpha = 0,05$ .

Para trabalhar com múltiplas comparações e minimizar erros tipo I nós seguimos o procedimento de Hochberg (Hochberg 1988). Desta forma nós testamos o circuito LCEPT esquerdo com  $\alpha = 0,05$ ; a RPFO esquerda com  $\alpha = 0,025$ ; a RPFM com  $\alpha = 0,01667$ ; e o circuito LCEPT direito com  $\alpha = 0,0125$ ; a RPFO direita com  $\alpha = 0,01$ ; e, a RPFM direita com  $\alpha = 0,0083$ . A ordem dessas comparações foi pré-determinada pelo circuito principal ser o LCEPT, seguido das redes neurais RPFO e RPFM, e pela hipótese do presente estudo, do envolvimento lateralizado à esquerda secundário à lesão do AVC no circuito LCEPT.

Para o circuito e as redes neurais, onde o valor de P fosse estatisticamente significativo, após correção para múltiplas comparações, foi investigada a associação entre o volume da lesão nas áreas de Brodmann específicas e, a incidência de EDM com  $\alpha = 0,05$ .

Além desta análise complementar, também foi investigada sem considerar a lateralização hemisférica do AVC, a associação entre a incidência do EDM pós-AVC e o volume da lesão no circuito LCEPT, nas RPFO e RPFM, volume total do AVC e volume total do AVC nas regiões cerebrais não pertencentes ao circuito neural investigado.

Dois pacientes com AVC bilateral foram excluídos da análise quando se considerou a lateralização hemisférica do AVC.

Observamos que as análises de regressões logísticas múltiplas com o diagnóstico de EDM como variável dependente e idade, sexo e cada um dos circuitos neurais separadamente como variáveis independentes não ofereceram um modelo matemático adequado. Isso pode ser visto notando-se que o melhor dos modelos de regressão logística múltipla teve uma taxa de detecção de pacientes deprimidos de apenas 25% entre os pacientes deprimidos; e o valor de  $R^2$  de Nagelkerke foi de 0,059, de modo que ela não foi utilizada. A falta de adequação do modelo também foi verificada para a análise de medidas repetidas para as variáveis NIHSS, Índice de Barthel, MEEM e HAM-D-31. Além disso, essas variáveis não apresentaram distribuição normal, o que não possibilita o uso do teste ANOVA.

## **5 RESULTADOS**

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Análise do grupo de pacientes incluídos e do grupo de pacientes excluídos.

A Tabela 6 apresenta o resultado da análise dos dados sócio-demográficos dos grupos de pacientes com (n=68) e sem imagem adequada para o estudo atual (n=19). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quanto à distribuição por sexo, estado civil, escolaridade, situação atual de trabalho e idade.

O resultado da análise dos parâmetros clínicos dos grupos de pacientes incluídos e excluídos encontra-se na Tabela 7. Também não foram encontradas diferenças estatísticas significativas quanto à distribuição da incidência do EDM pós-AVC, quanto às médias dos escores do Índice de Barthel, MEEM e HAM-D-31, nas três avaliações realizadas ao longo dos quatro meses de acompanhamento desses pacientes. Os pacientes excluídos do estudo apresentaram uma média de pontuação na escala de avaliação do acidente vascular cerebral do NIH, na primeira avaliação, mais elevada do que os pacientes incluídos no estudo ( $4,7; \pm 3,4$  x  $3; \pm 2,8$ ;  $p=0,028$ ), não apresentando diferença estatística significativa nas segunda e terceira avaliações.

Tabela 6. Características sócio-demográficas dos grupos de pacientes incluídos e excluídos do estudo em função de quebra de protocolo na aquisição das imagens.

	<b>Pacientes incluídos</b> N=68	<b>Pacientes excluídos</b> N=19	<b>p-valor</b>
<b>Variáveis categóricas*</b>	(n,%)	(n,%)	
<b>Sexo</b>			
Feminino	32 (47)	5 (26)	0,469
Masculino	36 (53)	14 (74)	
<b>Estado civil</b>			
Casado	44 (65)	13 (68)	0,484
Não casado	24 (35)	6 (32)	
<b>Escolaridade</b>			
Até 8 anos de estudo	48 (71)	10 (53)	0,134
Mais de 9 anos de estudo	20 (29)	9 (47)	
<b>Trabalho</b>			
Trabalhando	43 (63)	15 (79)	0,156
Sem trabalho	25 (37)	4 (21)	
<b>Variáveis numéricas<sup>#</sup></b>	(média,dp) *	(média,dp) *	
Idade	51 (13,8)	45,9 (15,5)	0,148

EDM = episódio depressivo maior, AVC = acidente vascular cerebral, dp=desvio-padrão.

\* Teste qui-quadrado

<sup>#</sup> Teste t de Student

Tabela 7. Características clínicas dos grupos de pacientes incluídos e excluídos do estudo devido a quebra do protocolo na aquisição das imagens.

	<b>Pacientes incluídos</b> N = 68	<b>Pacientes excluídos</b> N= 19	<b>p-valor</b>
<b>EDM pós-AVC**</b>	N (%)	N (%)	
Presente	21 (31)	5 (26)	0,469
Ausente	47 (69)	14 (74)	
<b>Escala para AVC do NIH *</b>	<b>Média (dp)</b>	<b>Média(dp)</b>	
tempo 1	3 (2,8)	4,7 (3,4)	0,041
tempo 2	2,5 (2,6)	2,8 (2,2)	0,423
tempo 3	2 (1,8)	2,5 (2,8)	0,680
<b>BARTHEL*</b>			
tempo 1	90,5 (21)	80,5 (26,7)	0,055
tempo 2	92,6 (17)	89,5 (14,4)	0,228
tempo 3	96,8 (8,2)	93,6 (11,5)	0,117
<b>MEEM&amp;</b>			
tempo 1	23,6 (4,4)	24 (4,5)	0,756
tempo 3	24,5 (3,9)	24,3 (4,8)	0,855
<b>HAM-D-31*</b>			
tempo 1	7,7 (6,7)	5,3 (4,6)	0,282
tempo 2	8,1 (7,7)	13,8 (10,8)	0,139
tempo 3	8,4 (7,9)	10,1 (10,8)	0,594

EDM pós-AVC = episódio depressivo maior após acidente vascular cerebral, NIH = escala para acidente vascular do *National Institutes of Health*, BARTHEL = Índice de Barthel, MEEM = mini exame do estado mental, tempo 1 = primeira avaliação realizada entre 5 a 25 dias após o AVC; tempo 2 = segunda avaliação realizada entre 30 a 55 dias após o AVC; tempo 3 = terceira avaliação realizada entre 80 a 110 dias após o AVC, dp=desvio-padrão

\*\* Teste qui-quadrado

\* Teste Mann-Whitney

& Teste t de Student

## **5.2 Taxa de incidência do EDM nos quatro meses posteriores ao AVC.**

Na Tabela 8 encontra-se o momento no qual foi realizado o diagnóstico do EDM ilustrando também a evolução dos pacientes deprimidos ao longo dos quatro meses de seguimento.

Sete pacientes tiveram depressão diagnosticada na primeira avaliação, sendo que na segunda avaliação 5 pacientes deste grupo continuavam com EDM e, mais 5 casos novos de depressão foram identificados. Na terceira avaliação, um paciente que estava deprimido na primeira e na segunda avaliações continuava deprimido, dois pacientes deprimidos da segunda avaliação continuavam deprimidos e, mais nove casos novos com EDM foram diagnosticados.

Em relação à evolução dos pacientes deprimidos da primeira avaliação, os sete pacientes com EDM não necessitaram de encaminhamento para tratamento nessa fase do seguimento. Dois desses pacientes tiveram remissão espontânea do quadro depressivo, conforme verificado na segunda avaliação e, cinco pacientes continuavam com depressão, na segunda avaliação. Esses cinco pacientes, que continuavam deprimidos na segunda avaliação, foram encaminhados para tratamento nesse momento. Na terceira avaliação, quatro desses pacientes estavam em tratamento e não apresentavam mais EDM. Apenas um paciente continuava com quadro de EDM e, o mesmo não havia iniciado o tratamento até aquela avaliação, o que foi feito em seguida.

Os cinco novos pacientes com EDM da segunda avaliação foram encaminhados para tratamento. Um deles não recebeu tratamento e apresentou

melhora espontânea do quadro depressivo como verificado na terceira avaliação. Os outros quatro pacientes receberam tratamento, sendo que dois apresentaram melhora do quadro depressivo conforme a terceira avaliação do seguimento e, os outros dois pacientes permaneceram deprimidos apesar do tratamento.

Finalizando, na terceira avaliação, tivemos mais nove novos casos de pacientes com EDM que foram encaminhados para tratamento.

Tabela 8. Momento do seguimento em que foi diagnosticado o EDM e a evolução dos pacientes deprimidos nas avaliações seguintes.

EDM pós-AVC			
	Casos com EDM		
	Casos novos	na avaliação anterior	Total
Primeira avaliação	7		7
Segunda avaliação	5	5	10
Terceira avaliação	9	3	12
Total	21	8	29

Dos 68 pacientes, 21 apresentaram sintomas depressivos que preenchem os critérios diagnósticos para EDM pelo DSM-IV, em algum momento ao longo dos quatro meses de seguimento. A taxa de incidência acumulada do EDM foi de 30,9%. Este resultado corresponde ao grupo de 68 pacientes com neuroimagem adequada e, que foram considerados como sujeitos da amostra para o presente estudo.

### **5.3 Variáveis sócio-demográficas e clínicas dos pacientes com e sem EDM.**

As características sócio-demográficas do grupo de pacientes com EDM pós-AVC e do grupo de pacientes sem depressão estão expostas na Tabela 9. Não foi encontrada diferença estatística significativa entre os grupos de pacientes com EDM pós-AVC e os pacientes sem depressão para as variáveis: sexo, estado civil, situação atual de trabalho, escolaridade e idade.

A Tabela 10 apresenta a análise dos dados clínicos dos pacientes com e sem EDM pós-AVC. Nesta análise também não foi encontrada diferença estatística significativa entre os grupos de pacientes deprimidos e não deprimidos, quanto às características clínicas pertinentes às medidas da escala de acidente vascular cerebral do NIH, Índice de Barthel e MEEM nos 3 momentos das avaliações. Não houve diferença estatística quanto à distribuição da localização hemisférica cerebral, direita ou esquerda, do AVC. Como esperado, a pontuação na HAM-D-31 apresentou diferença estatisticamente significativa. Os pacientes com EDM pós-AVC apresentaram uma maior pontuação na escala de HAM-D-31 em comparação com os pacientes não deprimidos.

Tabela 9. Características sócio-demográficas dos pacientes com e sem EDM pós-AVC.

	Total	EDM pós-AVC		P-valor
		Sim	Não	
		N=21	N=47	
<b>Variáveis categóricas*</b>	n (%)	n (%)	n (%)	
Sexo				
Feminino	32 (47)	10 (48)	22 (47)	0,951
Masculino	36 (53)	11 (52)	25 (53)	
Estado civil				
Casado	44 (65)	15 (71)	29 (62)	0,606
Não casado	24 (35)	6 (29)	18 (38)	
Escolaridade				
Até 8 anos	48 (71)	16 (76)	32 (68)	0,435
Mais de 9 anos	20 (29)	5 (24)	15 (32)	
Situação de trabalho				
Trabalhando	43 (63)	11 (52)	32 (68)	0,215
Sem trabalho	25 (37)	10 (48)	15 (32)	
<b>Variáveis numéricas<sup>#</sup></b>	média(dp)	média(dp)	média(dp)	
Idade	51 (13,8)	53,8 (15,8)	49,8 (12,8)	0,280

EDM= episódio depressivo maior, AVC= acidente vascular cerebral.

\* Teste qui-quadrado

<sup>#</sup> Teste t-sudent

Tabela 10. Características clínicas dos pacientes com e sem EDM pós-AVC.

	Total	EDM pós-AVC		P-valor
		Sim N=21	Não N=47	
	Média (dp)	Média (dp)	Média (dp)	
NIH*				
tempo 1	3 (2,8)	3,7 (3,0)	2,7 (2,7)	0,134
tempo 2	2,5 (2,6)	2,8 (2,4)	2,4 (2,7)	0,379
tempo 3	1,96 (1,9)	2 (1,8)	1,9 (1,9)	0,825
BARTHEL*				
tempo 1	90,5 (21,1)	86 (24,8)	92,6 (19,1)	0,123
tempo 2	92,6 (17)	91,3 (17,4)	93,3 (17,1)	0,366
tempo 3	96,8 (8,2)	97,4 (5,4)	96,4 (9,5)	0,901
MEEM <sup>#</sup>				
tempo 1	23,6 (4,4)	23,5 (4,2)	23,7 (4,5)	0,933
tempo 3	24,5 (3,9)	24,6 (4,3)	24,4 (3,7)	0,900
HAM-D-31 <sup>#</sup>				
tempo 1	7,7 (6,7)	23 (2,9)	5,7 (3,9)	< 0,001
tempo 2	8,1 (7,7)	22,2 (6,8)	5,7 (4,6)	< 0,001
tempo 3	8,4 (7,9)	20,3 (4)	5,1 (5)	< 0,001
Variável categórica <sup>&amp;</sup>	n(%)	n(%)	n(%)	
AVC em HE				
Sim	41 (60)	13 (62)	28 (59,6)	0,856
Não	27 (40)	8 (38)	19 (40,4)	
AVC em HD				
Sim	29 (42,7)	9 (42,9)	20 (42,6)	0,981
Não	39 (57,3)	12 (57,1)	27 (57,5)	

NIH = escala para acidente vascular do *National Institutes of Health*, MEEM = mini-exame do estado mental, HAM-D-31 = escala de Hamilton para Depressão, versão 31 itens, HE = hemisfério esquerdo, HD = hemisfério direito, EDM = episódio depressivo maior, AVC= acidente vascular cerebral, tempo 1 = primeira avaliação realizada entre 5 a 25 dias após o AVC; tempo 2 = segunda avaliação realizada entre 30 a 55 dias após o AVC; tempo 3 = terceira avaliação realizada entre 80 a 110 dias após o AVC.

\* Teste de Mann-Whitney,

<sup>#</sup> Teste t de Student,

<sup>&</sup> Teste qui-quadrado

#### **5.4 Fatores preditivos do EDM na segunda e terceira avaliação.**

A análise das medidas de gravidade do acidente vascular cerebral pelo NIH, do comprometimento das atividades de vida diária mensurada pelo Índice de Barthel, da capacidade cognitiva mensurada pelo MEEM e, dos sintomas depressivos mensurados pela HAM-D-31, nas avaliações anteriores ao diagnóstico de EDM pós-AVC não mostrou associação estatística significativa para a associação entre essas medidas e a incidência de EDM pós-AVC na avaliação seguinte (Tabela 11).

A ausência de associação foi para as mensurações da primeira avaliação em relação à depressão diagnosticada na segunda e na terceira avaliação, respectivamente no tempo 2 e no tempo 3. A ausência de associação, também foi para as mensurações da segunda avaliação em relação à depressão no tempo 3.

Tabela 11. Associação entre os parâmetros clínicos e a incidência do EDM nas avaliações seguintes.

	EDM após AVC		P-valor*
	Sim	Não	
Tempo 2 <sup>#</sup>			
	Média(dp)	Média (dp)	
NIH tempo 1	3 (4,12)	2,77 (2,65)	0,784
Barthel tempo 1	86 (25,84)	92,5 (19,14)	0,193
HAM-D tempo 1	8,2 (5,63)	6,6 (4,43)	0,520
MEEM tempo 1	22,8 (4,55)	23,83 (4,91)	0,556
Tempo3 <sup>&amp;</sup>			
NIH tempo 1	2,86 (1,68)	2,71 (2,87)	0,390
Barthel tempo 1	95,71 (7,32)	90,5 (22,14)	0,904
HAM-D tempo 1	7,86 (5,67)	5,84 (4,04)	0,586
MEEM tempo 1	24,57 (4,83)	23,6 (4,95)	0,450
Tempo 3 <sup>**</sup>			
NIH tempo 2	3,17 (1,84)	2,31 (2,67)	0,197
Barthel tempo 2	88,33 (20,41)	92,76 (18,11)	0,568
HAM-D tempo2	8,57 (6,45)	5,9 (4,95)	0,265

NIH = escala para acidente vascular do *National Institutes of Health*, HAM-D = escala Hamilton de depressão, MEEM = mini-exame do estado mental, EDM = episódio depressivo maior; tempo 1 = primeira avaliação realizada entre 5 a 25 dias após o AVC; tempo 2 = segunda avaliação realizada entre 30 a 55 dias após o AVC; tempo 3 = terceira avaliação realizada entre 80 a 110 dias após o AVC

\*Teste de Mann-Whitney, <sup>#</sup> No tempo 2, investigamos a associação entre os parâmetros clínicos da primeira avaliação e a incidência do EDM na segunda avaliação. Foram retirados da análise os pacientes com EDM na primeira avaliação.

<sup>&</sup> No tempo 3, investigamos a associação entre os parâmetros clínicos da primeira avaliação e a incidência do EDM na terceira avaliação. Foram retirados da análise os pacientes com EDM na primeira e na segunda avaliação.

\*\* No tempo3, investigamos a associação entre os parâmetros clínicos da segunda avaliação e a incidência do EDM na terceira avaliação. Foram retirados da análise os pacientes com EDM na primeira e na segunda avaliação.

### **5.5 Associação entre o volume do AVC em circuitos neurais no hemisfério esquerdo e hemisfério direito e a incidência do EDM.**

A análise da relação entre o volume do AVC no circuito LCEPT, no hemisfério esquerdo, e a incidência de EDM pós-AVC mostrou associação estatística significativa (Tabela 12). O volume do AVC no circuito LCEPT, no HE, foi maior entre os pacientes com EDM do que entre os pacientes não deprimidos ( $p=0,004$ ).

O volume do AVC na RPFO apresentou associação estatística significativa com a incidência de EDM pós-AVC, que não se manteve após ajuste para múltiplas comparações (Tabela 12).

A análise do volume do AVC nos circuitos e redes neurais no HD não mostrou associação com a incidência de EDM pós-AVC (Tabela 12).

Tabela 12. Associação entre o volume do AVC nos circuitos neurais no hemisfério esquerdo e no hemisfério direito e a incidência do EDM.

	EDM pós-AVC*		p-valor <sup>#</sup>
	Sim	Não	
<b>Hemisfério esquerdo (N= 39)<sup>&amp;</sup></b>			
LCEPT	3,76(5,84)	0,66(3,08)	0,004
	26,21(314,5)	17,24(465,5)	
RPFO	4,90(10,08)	1,68(6,23)	0,037
	25,25(303)	17,67(477)	
RPFM	4,38(6,35)	0,86(3,17)	0,065
	24,58(295)	17,96(485)	
<b>Hemisfério direito (N= 27)<sup>&amp;</sup></b>			
LCEPT	1,27(1,61)	6,17(15,65)	0,697
	14,88(119)	13,63(259)	
RPFO	3,9(4,12)	6,30(10,83)	0,667
	15,00(120)	13,58(258)	

---

RPFM	3,45(2,72)	7,01(15,84)	0,435
	15,81(126,5)	13,24(251,5)	

---

EDM = episódio depressivo maior, LCEPT = Límbico-córtico-estriado-pálido-talâmico, RPFO = rede prefrontal orbital, RPFM = rede prefrontal medial

\*medidas em cm<sup>3</sup> (média, ± dp) na linha superior e valores da média do ranqueamento (soma do ranqueamento) na linha inferior.

# Teste de Mann-Whitney com ajuste para múltiplas comparações: LCEPT esquerdo com alfa = 0,05; a RPFO esquerda com alfa = 0,025; a RPFM com alfa = 0,01667; e o circuito LCEPT direito com alfa = 0,0125; a RPFO direita com alfa = 0,01; e, a RPFM direita com alfa = 0,0083.

& Dois pacientes com AVC bilateral foram excluídos desta análise.

## **5.6 Associação entre o volume do AVC em áreas do circuito LCEPT no hemisfério esquerdo e a incidência do EDM.**

Na Tabela 13 encontra-se o resultado da análise complementar do volume do AVC nas áreas de Brodmann específicas do circuito LCEPT no HE, o qual foi o único circuito a manter associação estatística significativa com a incidência do EDM pós-AVC após ajuste para múltiplas comparações.

Nesta análise foi encontrada associação da incidência do EDM pós-AVC com o volume do AVC nas áreas de Brodmann do circuito LCEPT, a saber: córtex ventral anterior do cíngulo (AB24,  $p=0,032$ ), córtex subgenuar (AB25,  $p=0,038$ ), subículo (AB28/AB36;  $p=0,032$ ), amígdala (AB34,  $p=0,010$ ) e córtex dorsal anterior do cíngulo (AB32,  $p=0,043$ ; Figura 9).

Tabela 13. Associação entre o volume do AVC em áreas do circuito LCEPT do hemisfério esquerdo e a incidência do EDM.

Áreas de Brodmann do Circuito LCEPT no HE <sup>&amp;</sup> (N= 39)	EDM pós-AVC*		p-valor <sup>#</sup>
	Sim	Não	
Amígdala (AB34)	0,087(0,16) 24,08(289)	0,004(0,021) 18,19(491)	0,010
Córtex ventral anterior do cíngulo (AB24)	0,69(1,99) 22,25(267)	0 (0) 19,00(513)	0,032
Córtex subgenual (AB25)	0,28(0,71) 23,00(276)	0,004(0,02) 18,67(504)	0,038
Subículo (AB28)	0,039(0,13) 22,25(267)	0(0) 19,00(513)	0,032
Córtex dorsal anterior do cíngulo (BA32)	0,74(2,19) 22,92(275)	0,005(0,024) 18,70(505)	0,043
Subículo (BA36)	0,040(0,12) 22,25(267)	0(0) 19,00(513)	0,032

EDM = episódio depressivo maior, LCEPT = Límbico-córtico-estriado-pálido-talâmico, RPFO = rede prefrontal orbital, RPFM = rede prefrontal medial; AB = área de Brodmann

\*medidas em cm<sup>3</sup> (média, ± dp) na linha superior e valores da média do ranqueamento (soma do ranqueamento) na linha inferior.

<sup>#</sup> Teste de Mann-Whitney.

<sup>&</sup> Dois pacientes com AVC bilateral foram excluídos desta análise.

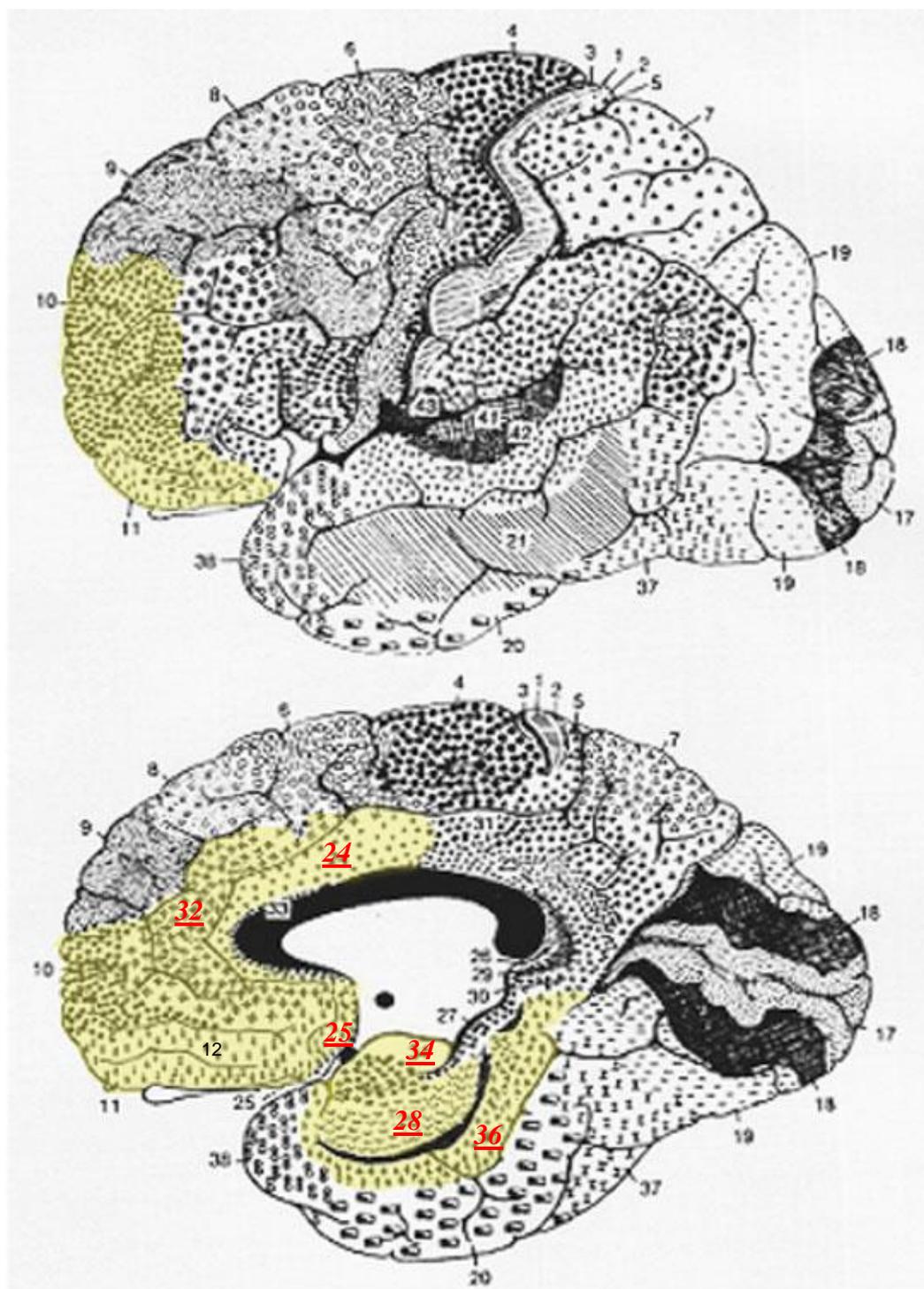


Figura 9. Circuito LCEPT. Áreas com numeração em vermelho tiveram associação com incidência do EDM. Fonte: Brodmann (1909).

### **5.7 Análise complementar da associação entre a incidência do EDM e o volume do AVC em outras regiões cerebrais para os hemisférios.**

Na análise complementar, o volume total do AVC no HE mostrou associação estatística significativa com a incidência do EDM pós-AVC nos circuitos neurais analisados em conjunto ( $p=0,005$ ; Tabela 14).

Considerando o HD, o EDM pós-AVC não se associou com o volume do AVC (Tabela 14).

Tabela 14. Associação entre o volume do AVC no hemisfério esquerdo e hemisfério direito e a incidência do EDM em outras regiões cerebrais.

	EDM pós-AVC*		p-valor <sup>#</sup>
	Sim	Não	
<b>Hemisfério esquerdo (n=39)<sup>&amp;</sup></b>			
Volume total do AVC	22,28(27,39)	25,15(34,17)	0,361
	22,50(270)	18,89 (510)	
Circuitos neurais **	7,33(10,25)	2,04(6,91)	0,005
(LCEPT+RPFO+RPFM)	27,21(326,5)	16,80(453,5)	
<b>Hemisfério direito (N= 27)<sup>&amp;</sup></b>			
Volume total da lesão do AVC	84,15(57,25)	48,24(67,69)	0,056
	18,50(148)	12,11(230)	
Circuitos neurais **	6,64(5,82)	11,83(19,83)	0,650
(LCEPT + RPFO + RPFM)	15,06(120,5)	13,55(257,5)	

EDM = episódio depressivo maior, LCEPT = Límbico-córtico-estriado-pálido-talâmico, RPFO = rede prefrontal orbital, RPFM = rede prefrontal medial

\*medidas cm<sup>3</sup> (média, ± dp) na linha superior e valores da média do ranqueamento (soma do ranqueamento) na linha inferior.

<sup>#</sup> Teste de Mann-Whitney.

<sup>&</sup> Dois pacientes com AVC bilateral foram excluídos desta análise.

\*\* Circuitos neurais analisados em conjunto

### **5.8 Análise complementar da associação entre a incidência do EDM e o volume do AVC em ambos os hemisférios cerebrais.**

Pacientes com EDM pós-AVC tiveram um volume maior do AVC comprometendo o circuito LCEPT, as redes RPFO e RPFM quando analisados em conjunto, em ambos os hemisférios, em comparação com os pacientes não deprimidos (Tabela 15). A análise dos circuitos neurais individualmente, considerando ambos os hemisférios, mostrou uma associação entre a incidência do EDM pós-AVC e o volume do AVC no circuito LCEPT e na RPFM.

Ainda, considerando ambos os hemisférios, a incidência do EDM pós-AVC esteve associado com o volume do AVC nas seguintes áreas do circuito LCEPT: amígdala (AB34;  $p=0,027$ ); e da RPFM: córtex temporopolar (AB38;  $p= 0,038$ ) e córtex entorrinal (AB34;  $p=0,027$ ); e, da RPFO: córtex temporal inferior (AB20;  $p=0,016$ ; Tabela 15).

Não foi encontrada nenhuma associação estatística significativa entre o volume total do AVC e a incidência de EDM pós-AVC. O mesmo achado foi encontrado para o volume do AVC nas áreas fora dos circuitos e redes neurais (Tabela 15).

Tabela 15. Associação entre o volume do AVC em ambos os hemisférios e a incidência do EDM.

Ambos hemisférios (N= 68)	EDM pós-AVC*		p-valor*
	Sim	Não	
LCEPT	2,66(4,62) 42,38(890)	2,91(10,42) 30,98(1456)	0,014
RPFO	6,02 (10,42) 41,24(866)	3,65(8,55) 31,49(1480)	0,051
RPFM	3,99(4,99) 4,67(875)	3,61(10,73) 31,30(1471)	0,037
Volume total da lesão do AVC	54,77(61,13) 41,38(869)	36,67(52,61) 31,43(1477)	0,055
Áreas fora do circuito neural	46,17(55,10) 40,76( 856)	30,33(44,33) 31,70(1490)	0,081
Circuito neural** (LCEPT + RPFO + RPFM)	8,60 (10,95) 43,10(905)	6,34(14,40) 30,66(1441)	0,014
Áreas de Brodmann			
RPFO& Córtex temporal inferior (AB20)	2,38(6,77) 41,45(870,5)	0,46(1,96) 31,39(1475,5)	0,016

LCEPT, RPFM <sup>&amp;</sup>	0,28(0,70)	0,10(0,31)	0,027
Córtex entorrinal/amígdala (AB34)	40,12(842,5)	31,99(1503,5)	
RPFM <sup>&amp;</sup>			
Córtex temporopolar (AB38)	0,29(0,77)	0,06(0,37)	0,038
	38,67(812)	32,64(1534)	

EDM = episódio depressivo maior, LCEPT = Límbico-córtico-estriado-pálido-talâmico, RPFO = rede prefrontal orbital, RPFM = rede prefrontal medial; AB = área de Brodmann

\*medidas cm<sup>3</sup> (média, ± dp) na linha superior e valores da média do ranqueamento (soma do ranqueamento) na linha inferior.

# Teste de Mann-Whitney.

\*\* Circuitos neurais analisados em conjunto.

& Circuitos nos quais as áreas abaixo descritas estão incluídas.

## **6 DISCUSSÃO**

## 6 DISCUSSÃO

O objetivo principal deste estudo foi investigar a associação entre o volume do AVC no circuito LCEPT, no HE, e a incidência do EDM nos primeiros quatro meses posteriores ao AVC. A hipótese de que a incidência do EDM após o AVC associa-se com lesões isquêmicas, em hemisfério esquerdo, localizadas no circuito neural LCEPT apóia-se em dados da literatura sobre depressão em pacientes com AVC e em estudos de neuroimagem do TDM. A associação entre o comprometimento do circuito LCEPT e TDM tem tido evidências de vários estudos. Os estudos que têm investigado o mecanismo fisiopatológico do TDM estão fundamentados em estudos de neuroimagem funcional e estrutural, estudos de análise de lesão, estudos anatomopatológicos e estudos em modelos animais têm fornecido dados para a elaboração de modelo de circuito neural para compreensão do mecanismo fisiopatológico do TDM como descrito por Drevets et al. (2008).

Os primeiros estudos sobre depressão em pacientes com AVC sugeriram que além do aspecto psicológico havia uma contribuição neural na etiologia da DPAVC (Folstein, Maiberger et al. 1977; Robinson e Szetela 1981). Posteriormente, estudos que investigaram particularmente a associação entre a localização do AVC e a ocorrência de DPAVC relataram a importância da localização anterior da lesão e a

lateralização à esquerda para a maior frequência e maior gravidade da depressão no período mais recente após o AVC (Robinson e Price 1982; Robinson, Kubos et al. 1983; Robinson, Starr et al. 1983; Robinson, Kubos et al. 1984; Robinson, Starr et al. 1984; Astrom, Adolfsson et al. 1993; Morris, Robinson et al. 1996; Beblo, Wallesch et al. 1999; Shimoda e Robinson 1999; Singh, Black et al. 2000; Bhogal, Teasell et al. 2004; Vataja, Leppavuori et al. 2004). A lateralização à esquerda também foi associada à maior frequência e gravidade da DPAVC para lesões em regiões e estruturas subcorticais (Starkstein, Robinson et al. 1987; Vataja, Pohjasvaara et al. 2001).

O primeiro estudo que utilizou imagens por RM, de forma sistemática, para investigar a associação entre a localização do AVC e a DPAVC, com ênfase na investigação do comprometimento de circuito neural pela lesão, forneceu dados indicando a importância do comprometimento pela lesão isquêmica de regiões do circuito prefronto-subcortical (Cummings 1993), com predominância em hemisfério esquerdo (Vataja, Pohjasvaara et al. 2001; Vataja, Leppavuori et al. 2004).

No presente estudo, pacientes com AVC foram acompanhados por um período de aproximadamente quatro meses e foi encontrada uma associação entre a incidência do EDM e o volume da lesão isquêmica no circuito LCEPT, em hemisfério esquerdo. De acordo com o nosso conhecimento, até o momento, este é o primeiro estudo que testa objetivamente a aplicabilidade do modelo de circuito neural afetado no TDM (Drevets, Price et al. 2008) em pacientes com AVC.

- Circuito LCEPT

Recentemente, a importância da atividade do circuito LCEPT no mecanismo fisiopatológico do TDM foi confirmada por um estudo de depleção de catecolamina. O estudo avaliou a resposta neural à depleção de catecolamina versus placebo. O metabolismo do circuito LCEPT estava aumentado nos sujeitos com TDM em remissão e sem medicação, mas diminuído ou não modificado nos sujeitos saudáveis. As regiões do circuito LCEPT com atividade aumentada nos pacientes com TDM em remissão quando comparados com os sujeitos saudáveis foram: o córtex frontal polar ventromedial, o córtex do cíngulo anterior subgenual, o córtex do cíngulo médio, o giro temporal superior, o estriado ventral e o tálamo. Também, os sintomas depressivos se correlacionaram positivamente com as mudanças metabólicas induzidas pela depleção de catecolamina no córtex frontal polar ventromedial esquerdo. Os autores fazem a observação de que a atividade aumentada nessas regiões apresenta uma redução após tratamento para depressão (Hasler, Fromm et al. 2008).

Dados provenientes de estudo (Vataja, Leppavuori et al. 2004) com pacientes que sofreram AVC corroboram a relevância do circuito LCEPT. Vataja et al. (2004) encontraram que a proporção e/ou volume da lesão em partes do circuito prefronto-subcortical, em particular na região dos lobos frontais, caudado, pálido e joelho da cápsula interna com predomínio no HE associou-se com a DPAVC. Este circuito prefronto-subcortical tem sido associado com síndromes comportamentais tais como a disfunção executiva, irritabilidade, desinibição e apatia (Cummings 1993) e inclui

conexões entre o córtex frontal, caudado, pálido, tálamo, joelho da cápsula interna, cápsula anterior, coroa radiada anterior e centro semioval anterior. Os resultados deste estudo, mostrando o comprometimento dos lobos frontais, oferecem suporte aos nossos resultados e corroboram a associação entre DPAVC e o volume da lesão na região do córtex frontal.

- Estruturas do circuito LCEPT

A incidência do EDM pós-AVC apresentou associação, na análise complementar, com o volume do AVC em áreas específicas do circuito LCEPT como no córtex ventral anterior do cíngulo (AB24), no córtex subgenual (AB25), no córtex dorsal anterior do cíngulo (AB32), na amígdala (AB34) e, no subículo (AB28/36). Vários estudos com TDM oferecem suporte para a relevância dos nossos achados da lesão dessas áreas pelo AVC e a incidência de depressão. As três primeiras áreas estão localizadas na região do córtex prefrontal medial do circuito LCEPT no HE, o que confirma a importância do lobo frontal na fisiopatologia da DPAVC.

O córtex prefrontal medial tem sido considerado uma região fundamental no modelo de circuito neural do TDM (Drevets, Price et al. 2008). O córtex prefrontal medial participa do processo de modulação da expressão emocional, no qual o “*default system*” (“Default Mode Network” – DMN) tem implicação fundamental. A disfunção neste sistema pode induzir distúrbios no comportamento emocional, em

aspectos cognitivos da depressão e, na modulação de estruturas neurais localizadas no hipotálamo e mesencéfalo que exercem controle visceral. A alteração neste último sistema pode gerar distúrbios da regulação autonômica e da resposta neuroendócrina associadas com os transtornos do humor (Gusnard, Akbudak et al. 2001; Fox, Snyder et al. 2005; Fraguas, Marci et al. 2007; Greicius, Flores et al. 2007; Drevets, Price et al. 2008; Harrison, Pujol et al. 2008; Greicius, Supekar et al. 2009; Sheline, Barch et al. 2009).

A região do córtex prefrontal medial também está envolvida na resposta ao tratamento. O hipermetabolismo (Mayberg, Brannan et al. 1997) e a hiperatividade (Pizzagalli, Pascual-Marqui et al. 2001) no córtex do cíngulo anterior rostral têm sido associados com uma melhor resposta ao tratamento com antidepressivo. O metabolismo reduzido em áreas mais ventrais do cíngulo anterior esquerdo esteve associado com uma melhor resposta ao antidepressivo, sugerindo que diferentes áreas do córtex prefrontal medial podem ter relações diferentes com a resposta clínica (Brody, Saxena et al. 1999). A ausência de reversão do padrão de metabolismo, na região do cíngulo subgenual, esteve associada com a ausência de resposta ao tratamento com antidepressivo após 6 semanas (Mayberg, Brannan et al. 2000). A estimulação cerebral profunda crônica de alta-frequência, na região subgenual do cíngulo (AB25) manteve a remissão da depressão em pacientes com depressão resistente. Além disso a melhora da depressão parece ter tido relação com a reversão das anormalidades nesta região, presentes no “*baseline*” (Mayberg, Lozano et al. 2005). A eficácia do tratamento da estimulação cerebral profunda na região do cíngulo subgenual foi mediada via efeitos na rede de distribuição frontal, límbica e regiões cerebrais visceromotoras e, não em uma estrutura cerebral

específica, refletindo a melhora funcional entre conexões neurais a partir da intervenção numa região específica (Johansen-Berg, Gutman et al. 2008). A atividade cerebral na região anterior do cíngulo também foi associada com a melhora da depressão em outras modalidades terapêuticas com a eletroconvulsoterapia e estimulação magnética transcraniana (Nobler, Oquendo et al. 2001; Mottaghy, Keller et al. 2002). O aumento do pré para pós-tratamento da atividade no cíngulo dorsal (AB24) foi associado à resposta ao tratamento com a terapia cognitiva comportamental (Goldapple, Segal et al. 2004).

Além daquelas três áreas localizadas no córtex prefrontal medial, pertencentes ao circuito LCEPT, discutidas acima, o volume do AVC em outras duas regiões deste circuito tiveram associação com a incidência do EDM: a amígdala e o subículo.

Estudos com TDM e estudos com pacientes que sofreram AVC oferecem suporte aos nossos achados indicando a importância da lesão da amígdala na ocorrência da DPAVC. Nos estudos de Vataja et al. (2001, 2004) a lesão isquêmica na amígdala, embora pouco frequente, estava associada com a DPAVC, entre o período de 3 a 4 meses do pós-AVC. Na literatura sobre TDM encontram-se dados indicando que a resposta ao antidepressivo, também está associada às mudanças no metabolismo da amígdala do pré para o pós-tratamento. A hiperresponsividade da amígdala esquerda durante exposição às expressões faciais emocionais foi reduzida durante o tratamento com antidepressivo na depressão unipolar (Fu, Williams et al. 2004). Houve um aumento da comunicação funcional (“*coupling*”) entre as vias neurais das conexões da amígdala dentro do circuito fronto-estriado-talâmico, após tratamento com antidepressivo (Chen, Suckling et al. 2008). A diminuição da

conectividade funcional entre a região do cíngulo perigenual e a amígdala foi observada em sujeitos com o polimorfismo do alelo curto do gene transportador da serotonina (Pezawas, Meyer-Lindenberg et al. 2005), o que reforça a importância da qualidade da conectividade entre algumas regiões cerebrais na fisiopatologia do TDM e, não somente a lesão em uma estrutura cerebral em particular. Em estudos com PET, o fluxo sanguíneo cerebral em repouso e o metabolismo de glicose estavam anormalmente elevados na amígdala esquerda em deprimidos unipolares em relação aos sujeitos controles e, também se correlacionou positivamente com a gravidade da depressão durante o EDM (Drevets, Videen et al. 1992; Drevets 2003). O metabolismo da amígdala também se relacionou com o tratamento. Em um estudo com PET, o metabolismo da amígdala diminuiu, retornando ao normal com o tratamento com antidepressivo e com a remissão dos sintomas (Drevets, Frank et al. 1999). A diminuição da atividade da amígdala esquerda para o normal, também, foi observada após tratamento crônico com antidepressivo (Drevets, Bogers et al. 2002). Sujeitos com TDM em remissão, medicados com antidepressivo, que tiveram recaídas em resposta à depleção de serotonina, via dieta-livre de triptofano, apresentaram maior elevação do metabolismo da amígdala em relação ao padrão inicial após depleção do que os sujeitos que não tiveram recaídas (Bremner, Innis et al. 1997).

Estudos em modelos animais e estudos com pacientes com TDM oferecem suporte para o nosso achado da associação entre o volume do AVC no subículo e incidência do EDM. Sujeitos deprimidos apresentaram maior vigília para o sono REM maior aumento relacionado ao metabolismo cerebral de glicose em uma série de áreas do HE, incluindo o complexo subicular, em relação aos sujeitos controles.

Estas observações indicam que mudanças na função límbica e paralímbica da vigília para o sono REM diferem significativamente do normal nos pacientes com depressão (Nofzinger, Nichols et al. 1999). Em modelos animais, a lesão do subículo tem sido associada com a perda de ramificações dendríticas (Nutan e Meti 2000) e, um não reforço da expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo (Bindu, Alladi et al. 2007).

Considerando a importância das regiões do córtex prefrontal medial, da amígdala e do subículo, tomadas em conjunto, as conseqüências da injúria do AVC no circuito LCEPT, no hemisfério esquerdo, em termos de prognóstico e tratamento merece maiores investigações. Os achados descritos acima corroboram os achados do presente estudo quanto à associação da lesão no circuito LCEPT e a incidência do EDM pós-AVC.

- Rede neural – RPFO

A investigação da associação entre o volume do AVC na RPFO, no hemisfério esquerdo, e a incidência do EDM pós-AVC mostrou que a lesão nesta rede neural possuiria relação com a depressão caso não fosse realizado o processo estatístico de correção para múltiplas comparações. Vale à pena destacar que com este procedimento procura-se evitar erro tipo I. No entanto, ao se evitar erro tipo I tornando o teste mais rigoroso, pode-se cometer erro tipo II, no qual uma associação entre as variáveis investigadas, não teria ocorrida ao acaso mas sim haveria uma relação verdadeira entre elas que ao fim seria desconsiderada do estudo (Perneger

1998; Fletcher 2006). Em função deste aspecto da análise estatística torna-se importante uma futura investigação do comprometimento desta rede neural pela lesão do AVC e a incidência de EDM.

- Lateralização do AVC

No nosso estudo, a incidência do EDM posterior ao AVC esteve associada com o volume das lesões no circuito LCEPT no HE, mas não com o circuito neural no HD. Deve ser considerado que no nosso estudo poucos pacientes tiveram AVC no HD comparados com os do HE, respectivamente 27 (39,7%) e 39 (57,4%) pacientes. Esta diferença diminui o poder estatístico para detectar uma associação com o AVC no HD. De acordo com os valores do volume da lesão no circuito no HD entre os pacientes com e sem EDM, parece que se existente a relação da lesão no circuito no HD e a incidência de EDM seria de tamanho de efeito pequeno.

O volume total do AVC no hemisfério esquerdo, no hemisfério direito e, também quando desconsiderada a lateralização hemisférica, não mostrou associação com a incidência de EDM pós-AVC. Também, o volume do AVC nas áreas fora dos circuitos neurais investigados não mostrou associação com a incidência do EDM pós-AVC. Estes resultados negativos sugerem que não é suficiente a extensão do AVC para a ocorrência do EDM pós-AVC e, por outro lado, reforçam a importância do comprometimento do circuito LCEPT no mecanismo fisiopatológico do EDM nos pacientes pós-AVC.

Os nossos resultados sobre a lateralização da lesão em HE e incidência de EDM pós-AVC são concordantes com resultados de estudos prévios sobre DPAVC, mas não todos como visto nas revisões sistemáticas (Singh, Herrmann et al. 1998; Carson, MacHale et al. 2000; Bhogal, Teasell et al. 2004; Yu, Liu et al. 2004). Cabe ressaltar que uma destas revisões confirmou a associação da depressão com lateralização do AVC em HE em pacientes internados e em pacientes nos primeiros meses do pós-AVC (Bhogal, Teasell et al. 2004). Alguns estudos, que investigaram a localização do AVC e a DPAVC, encontraram associação da depressão maior com lesões anteriores esquerdas nos primeiros meses posteriores ao AVC (Robinson, Kubos et al. 1983; Robinson, Kubos et al. 1984; Starkstein, Robinson et al. 1987; Astrom, Adolfsson et al. 1993; Herrmann, Bartels et al. 1995; Shimoda e Robinson 1999). Estes estudos usaram imagens por TC e relataram a associação com a localização da lesão em região anterior esquerda para, ambas, frequência e gravidade da depressão (Robinson, Kubos et al. 1984; Singh, Black et al. 2000). Em acréscimo, estudos recentes utilizando imagem por RM também têm fornecido suporte à relevância das lesões à esquerda para a ocorrência e gravidade para a DPAVC (Vataja, Pohjasvaara et al. 2001; Vataja, Leppavuori et al. 2004; Provinciali, Paolucci et al. 2008).

- Fatores sócio-demográficos e clínicos

As análises das características sócio-demográficas e das medidas clínicas da gravidade do AVC, do comprometimento nas atividades de vida diária e medidas do

MEEM da nossa amostra não se associaram com a incidência do EDM nos primeiros quatro meses posteriores ao AVC. Este resultado não é concordante com estudos que encontraram associação entre a DPAVC e alguns fatores sócio-demográficos, como sexo feminino em amostra da comunidade, fase tardia do pós-AVC (Sharpe, Hawton et al. 1994; Andersen, Vestergaard et al. 1995), sexo masculino em pacientes de centro de reabilitação (Morris, Robinson et al. 1992) ou na comunidade (Burvill, Johnson et al. 1995) e, idade mais jovem (Robinson, Starr et al. 1983), comprometimento das atividades de vida diária em estudo baseado na comunidade (Pohjasvaara, Leppavuori et al. 1998) ou em população de centro de reabilitação (Singh, Black et al. 2000). Estes estudos tinham uma amostra maior do que a do presente estudo, em torno de 301 a 498 pacientes e pacientes oriundos da comunidade e de centros de reabilitação (Burvill, Johnson et al. 1995; Paradiso e Robinson 1998; Pohjasvaara, Leppavuori et al. 1998; Singh, Black et al. 2000) o que pode explicar a discordância. Deste modo, em função de nossa amostra relativamente pequena, podemos não ter tido poder suficiente para detectar uma associação entre o EDM pós-AVC e algum fator sócio-demográfico ou variável clínica.

- DPAVC : um transtorno mental devido a uma condição médica geral?

Os achados do presente estudo juntamente com os achados de outras investigações oferecem bases neurobiológicas e uma explicação fisiopatológica para que a depressão pós-AVC seja concebida como um transtorno mental orgânico

secundário a uma condição médica, no caso alterações fisiológicas causadas pelo AVC, o que justifica sua inclusão nesta categoria diagnóstica.

- Taxa de incidência

De acordo com a literatura, verificamos que a maioria dos estudos relata a prevalência de depressão e a incidência do EDM após o AVC é pouco estudada. A incidência de EDM de 30,9% encontra-se próxima às taxas de 27% e 25% relatadas por outros estudos (Gainotti, Azzoni et al. 1999; Spalletta, Ripa et al. 2005). Tais pacientes podem sofrer repercussões negativas da comorbidade devido ao baixo nível de detecção da DPAVC e conseqüente não tratamento adequado (Schubert, Taylor et al. 1992; Ramasubbu e Kennedy 1994; Ramasubbu e Kennedy 1994; Paul, Dewey et al. 2006). A detecção da depressão pode ser mais difícil nesses pacientes que não haviam apresentado episódios depressivos prévios ao AVC. A elevada prevalência e incidência de depressão pós-AVC, indica a necessidade de medidas assistenciais e educacionais, principalmente pela existência de intervenções terapêuticas e preventivas eficazes para a DPAVC (Chen, Patel et al. 2007; Hackett, Anderson et al. 2008; Robinson, Jorge et al. 2008).

- Limitações do presente estudo

O presente estudo possui algumas limitações a serem consideradas. Primeiro, nós realizamos uma seleção rigorosa de pacientes excluindo casos de AVC hemorrágico e infratentorial e, incluindo apenas pacientes sem história progressiva de TDM ou história de AVC. Tais critérios podem restringir a generalização dos nossos achados para aqueles pacientes que foram excluídos. Segundo, nossos pacientes são de um hospital público universitário, onde a faixa etária dos pacientes com AVC isquêmico tem sido menor do que aquela relatada em estudos realizados em países desenvolvidos (Conforto, de Paulo et al. 2008). Nossos pacientes tinham uma média de idade de  $51 \pm 13.8$  anos, enquanto aquelas relatadas por estudos de países desenvolvidos têm idade aproximada de 57 a 73 anos (Robinson, Kubos et al. 1984; Astrom, Adolfsson et al. 1993; Shimoda e Robinson 1999; Vataja, Pohjasvaara et al. 2001). Terceiro, nós investigamos as estruturas cerebrais usando o Atlas Citoarquitetônico de Brodmann (Brodmann 1909; Van Essen e Drury 1997; Singh 2005) e, este mapa não viabiliza investigar variáveis neuroanatômicas subcorticais que podem ter uma associação com DPAVC, incluindo lesões de substância branca e estruturas subcorticais, tais como os gânglios da base (Drevets, Price et al. 2008; Ramasubbu e MacQueen 2008). Neste particular vale a pena mencionar que no estudo de Vataja et al. (Vataja, Leppavuori et al. 2004), a análise de regressão logística revelou que o único correlato neurorradiológico independente da DPAVC foi a localização do infarto no pálido de ambos os hemisférios cerebrais, com um “*odds ratio*” de 7,2. Entretanto, o mapa de Brodmann (Brodmann 1909) permite uma comparação confiável dos nossos resultados com estudos que usaram este método na

análise de lesão e em estudos de neuroimagem funcional, tão freqüentes nas investigações do mecanismo fisiopatológico do TDM. Também, deve ser considerado que as distribuições das áreas corticais variam pouco de cérebro para cérebro (Ongur, Ferry et al. 2003). Quarto, neste estudo nós não consideramos alguns fatores de risco neurorradiológicos para a DPAVC como a atrofia cortical e subcortical, e infartos silenciosos. Embora alguns destes fatores de risco, como a atrofia cerebral, têm sido associados com a depressão maior no período tardio após o AVC e, não no período recente posterior ao AVC, (Astrom, Adolfsson et al. 1993); ou mesmo, não se tem encontrado associação entre DPAVC e atrofia cerebral (Herrmann, Bartels et al. 1995; Vataja, Pohjasvaara et al. 2001), ou com infartos silenciosos prévios ou com lesões de substância branca (Nys, van Zandvoort et al. 2005). Quinto, temos que considerar que nossas análises e resultados são limitados à associação com a incidência de EDM durante os primeiros quatro meses posteriores ao AVC, não podemos portanto estender nossos achados para a ocorrência de depressão em períodos mais tardios. Sexto, não investigamos o efeito de medicações utilizadas pelos pacientes e doenças clínicas dos pacientes. Deste modo, não podemos concluir sobre a possível participação na incidência da depressão pós-avc de fatores de risco para o AVC como diabetes mellitus, hipertensão arterial, estilo de vida sedentário, tabagismo e algumas medicações que têm sido associadas com um risco aumentado para depressão (Iosifescu, Clementi-Craven et al. 2005; Lustman e Clouse 2005; American Heart Association e American Stroke Association 2006; Iosifescu, Renshaw et al. 2007). Embora a análise destes fatores não fez parte do presente estudo e, também não tem sido o foco de investigações nos vários estudos sobre associação da localização do AVC e a depressão maior (Robinson, Kubos et al.

1984; Robinson, Starr et al. 1984; Starkstein, Robinson et al. 1987; Astrom, Adolfsson et al. 1993; Singh, Herrmann et al. 1998; Beblo, Wallesch et al. 1999; Vataja, Pohjasvaara et al. 2001; Vataja, Leppavuori et al. 2004) julgamos importante e necessária a análise dos mesmos em uma investigação futura.

Em suma, o achado da associação entre o volume do AVC no circuito LCEPT em HE e a incidência do EDM nos primeiros quatro meses posteriores ao AVC indica que o mecanismo fisiopatológico do EDM pós-AVC está relacionado à lesão isquêmica provocada pelo AVC. Deste modo, nosso estudo fortalece a concepção de que a DPAVC é uma síndrome mental orgânica e oferece uma base fisiopatológica para esta patologia.

## **7 CONCLUSÕES**

## 7 CONCLUSÕES

O volume do AVC no circuito LCEPT, no HE, associou-se com a incidência do EDM nos primeiros quatro meses posteriores ao AVC, em pacientes sem antecedentes de história de TDM e sem história prévia de AVC. Esse resultado oferece suporte para que a depressão pós-AVC seja concebida como um transtorno mental orgânico e que as alterações fisiopatológicas deste transtorno envolvam comprometimento do circuito LCEPT do hemisfério esquerdo.

O volume do AVC na RPFO, no hemisfério esquerdo, teve associação com a incidência do EDM pós-AVC, mas perdeu a associação após ajuste para múltiplas comparações. Temos aqui que considerar que sendo rigorosos na análise estatística usando ajustes para múltiplas comparações evitamos erro tipo I, mas podemos aumentar a chance de cometer erro tipo II e deixar de considerar um achado importante nos resultados. Sob este prisma, o papel da RPFO na DPAVC merece futuras investigações.

O volume do AVC no circuito LCEPT, na RPFO e na RPFM, no hemisfério direito, não se associou com a incidência do EDM pós-AVC. Esses

resultados, em conjunto com os acima mencionados, sugerem que lesões no circuito LCEPT no hemisfério esquerdo, mas não no hemisfério direito, são relevantes para a ocorrência de depressão pós-AVC.

Tanto o volume do AVC como um todo como o volume do AVC nas áreas cerebrais externas aos circuitos associados ao TDM não apresentaram associação com a incidência do EDM pós-AVC. Esses achados reforçam nosso resultado indicando que o comprometimento de circuitos ligados à fisiopatologia do TDM seja fundamental para a ocorrência do EDM pós-AVC.

Fatores sócio-demográficos e clínicos não se associaram com maior incidência do EDM pós-AVC. Esses resultados não permitem descartar que estes fatores possam contribuir para a ocorrência do EDM pós-AVC, entretanto sugerem que se existir, esta contribuição não deva ser de grande magnitude.

A incidência do EDM nos quatro meses após o AVC foi de 30,9%. Esse resultado alerta para a grandeza do problema e enfatiza a relevância de medidas para prevenir e tratar precocemente a depressão pós-AVC.

Finalizando, pacientes com AVC no circuito LCEPT no HE podem ser considerados possíveis candidatos à prevenção do EDM nos primeiros meses pós-AVC.

## **8 ANEXOS**

## 8. ANEXOS

### 8.1 ANEXO A - Metodologia do estudo de lesão do grupo de Robinson

A localização da lesão no eixo ântero-posterior (Robinson, Kubos et al. 1984) é baseada na média da distância da borda anterior da lesão ao pólo frontal proporcional a todos os cortes nos quais a lesão é visível. Este procedimento também é feito para a borda posterior. Mede-se no eixo ântero-posterior as distâncias da borda anterior (o ponto mais anterior) da lesão ao pólo frontal e as distâncias da borda posterior (o ponto mais posterior) da lesão ao pólo frontal em cada corte cerebral onde ela é visível. Mede-se e divide-se, em porcentagem, o eixo ântero-posterior do mesmo hemisfério cerebral do respectivo corte.

A lesão é considerada anterior se a borda anterior (média) da lesão for menor a 40% da distância no eixo ântero-posterior ao pólo frontal e a borda posterior for aquém dos 60% da distância no eixo ântero-posterior (Figura 10). É considerada lesão posterior se a borda anterior da lesão for posterior a 40% da distância ao pólo frontal no eixo ântero-posterior e a borda posterior for caudal a 60% da distância no eixo ântero-posterior. Lesões cujas bordas anteriores e posteriores estejam respectivamente anterior a 40% da distância ao pólo frontal no eixo ântero-posterior

e posterior a 60% da distância no eixo ântero-posterior são consideradas “extensas” ou “ambas”; enquanto as menores intermediárias.

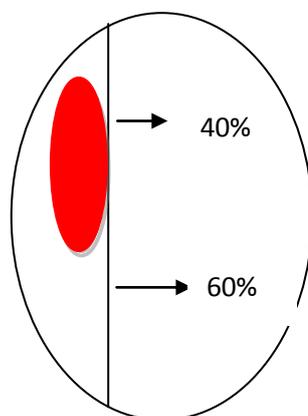


Figura 10. Lesão anterior conforme metodologia de estudo de localização da lesão do infarto de acordo com eixo ântero-posterior

## 8.2 ANEXO B - Redes neurais RPFO e RPFM

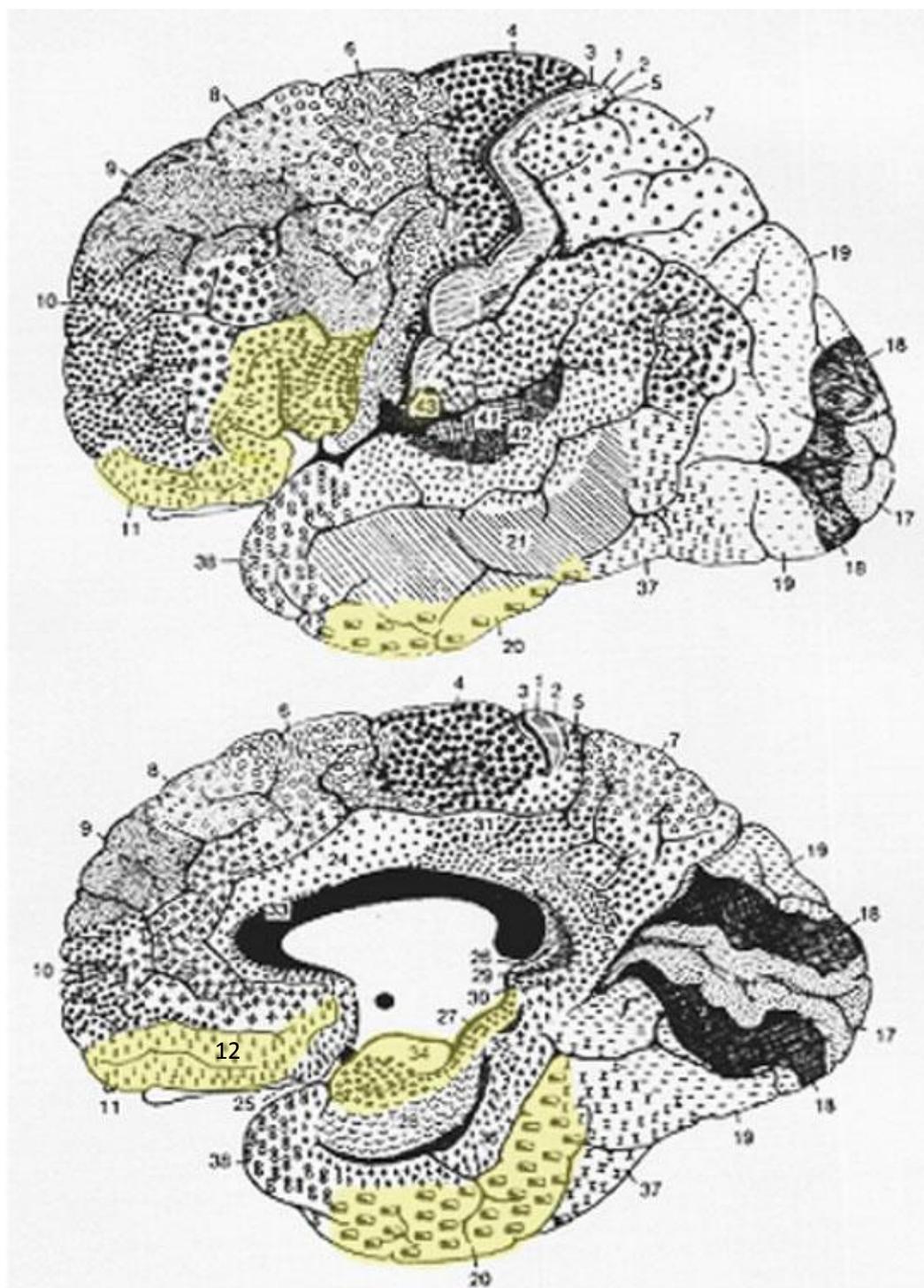


Figura 11. RPFO. Áreas em amarelo pertencem a este circuito. Fonte: Brodmann (1909).

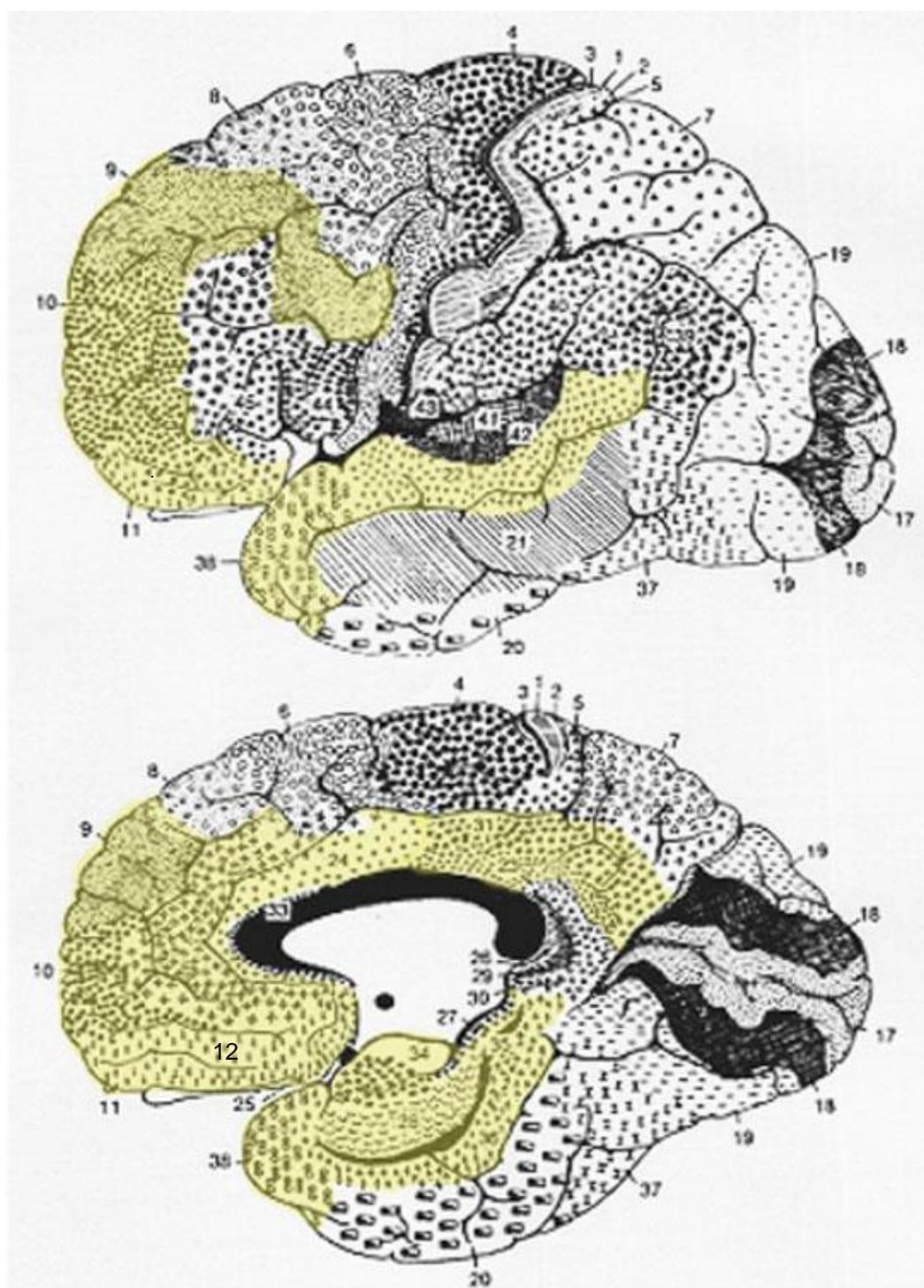


Figura 12. RPFM. Áreas em amarelo pertencem a este circuito. Fonte: Brodmann (1909).

### **8.3 ANEXO C - Condições clínicas dos pacientes**

Na Tabela 16 estão apresentados os dados clínicos dos pacientes que participaram deste estudo. Esta coleta de dados e montagem da Tabela 16 foi realizada após conclusão do estudo caracterizando-se por ser uma coleta retrospectiva, referente apenas ao período correspondente à internação do paciente na enfermaria de Neuro-Clínica do Instituto Central do HCFMUSP-SP, e posterior ao processo de delimitação da ROI e da análise estatística.

As informações foram retiradas dos prontuários dos pacientes a partir dos registros médicos da clínica neurológica. Há nos prontuários um protocolo específico do grupo de neurovascular e os dados registrados nesse protocolo serviram de base para coleta de dados. Na ausência desse protocolo foram considerados a anamnese de internação, evoluções médicas durante a internação e relatório de alta.

A história de tabagismo corresponde ao uso de tabaco até 12 meses anteriores à internação.

Os dados sobre a história de dependência ao álcool foram retirados dos exames psiquiátricos feitos durante o seguimento dos pacientes usando o SCID para o diagnóstico.

Tabela 16. Condições clínicas dos 68 pacientes

CASO	IDADE	SEXO	RAÇA	HAS	AP	AC	DM	HP	HC
8	41	F							
10	51	M	B	1	0	1	1	0	1
21	35	F	B	0	0	0	0	0	0
22	51	M	B	1	1	1	0	0	0
30	43	M	N	1	0	1	0	0	0
31	63	M	B	1	1	1	1	0	1
40	72	M	P	0	0	0	0	0	0
41	31	F	B	0	0	0	0	0	0
48	38	F	P	0	0	0	0	0	0
50	62	F	B	1	1	1	0	0	0
53	48	F	B	0	0	0	0	0	0
62	40	F	B	1	1	1	0	0	0
65	42	M	P	0	0	0	0	0	0
68	48	M	P	1	1	1	0	0	0
71	51	M	P	1	1	1	0	0	0
73	71	M	B	1	1	1	0	0	0
76	46	F	P	0	0	0	0	0	0
81	22	M	B	0	0	0	0	0	0
82	68	F	B	1	1	1	0	0	0
94	59	M	P	1	1	1	0	0	0
102	61	M	B	1	1	1	0	0	0
103	44	F	N	?	0	0	0	0	0
104	38	F	B	0	0	0	0	0	0
107	33	F	P	0	0	0	0	0	0
143	20	F	B	0	0	0	0	0	0
152	56	F	B	0	0	0	0	0	0
155	38	F	P	0	0	0	0	0	0
176	66	M	B	0	0	0	0	0	0
179	42	F	N	1	1	0	0	0	0
184	35	F	N	0	0	0	0	0	0
187	47	M	N	0	0	0	0	0	0
188	43	F	N	1	1	1	0	0	0
189	79	M	B	1	1	1	1	0	0
193	54	M	B	0	0	0	0	0	0

HAS=hipertensão arterial, AP=antihipertensivo prévio, AC=antihipertensivo corrente, DM=diabete mellitus, HP=hipoglicemiante prévio, HC=hipoglicemiante corrente, M=masculino, F=feminino, B=branca, P=pardo, N=negra, ?=não confirmado

continua

Tabela 16. Condições clínicas dos 68 pacientes

CASO	IDADE	SEXO	RAÇA	HAS	AP	AC	DM	HP	HC
195	65	M	B	0	0	0	0	0	0
196	51	F	P	1	1	0	0	0	0
197	46	M	B	0	0	0	0	0	0
205	52	M	B	1	1	1	0	0	0
207	42	F	P	0	0	0	0	0	0
213	56	F	B	0	0	0	0	0	0
217	68	M	P	1	1	1	1	0	1
222	25	F	P	0	0	0	0	0	0
224	30	F	N	0	0	0	0	0	0
228	45	F	P	1	1	0	0	0	0
232	28	M	B	0	0	0	0	0	0
233	58	F							
235	61	F	B	1	1	1	0	0	0
238	68	F	B	1	1	1	0	0	0
239	76	F	N	1	1	1	1	0	0
247	57	M	B	1	1	0	0	0	0
248	58	M	B	1	1	1	1	1	1
251	65	M	B	0	0	0	1	0	1
252	48	M	P	0	0	0	0	0	0
256	37	M	B	1	0	1	0	0	0
258	51	M	P	1	1	1	0	0	0
261	66	F	B	1	1	1	0	0	0
269	40	M	P	0	0	0	0	0	0
285	75	M	B	1	1	1	0	0	0
287	50	M	B	1	1	1	0	0	0
291	52	M	B	1	1	1	0	0	0
297	56	M	B	0	0	0	0	0	0
298	62	M	B	0	0	0	0	0	0
302	66	M	P	1	1	1	1	1	1
309	54	M	B	1	1	1	1	1	1
310	49	F	B	0	0	0	0	0	0
319	58	M							
320	40	F	B	1	1	1	0	0	0
321	77	F	B	1	1	1	0	0	0

HAS=hipertensão arterial, AP=antihipertensivo prévio, AC=antihipertensivo corrente, DM=diabete mellitus, HP=hipoglicemiante prévio, HC=hipoglicemiante corrente, M=masculino, F=feminino, B=branca, P=pardo, N=negra, ?=não confirmado

continua

Tabela 16. Condições clínicas dos 68 pacientes

CASO	HL	EP	EC	T	HT	HDA	AITPREVIO	OBESIDADE	E	ACO
8						0				
10	0	0	0	1		1	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0
30	1	0	1	1		0	0	0	0	0
31	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
40	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
41	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48	0	0	0	1		0	0	0	0	1
50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
53	0	0	0	1		0	0	0	0	0
62	0	0	0	1		0	0	0	0	1
65	0	0	0	1		0	0	0	0	0
68	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0
71	0	0	0	1		0	0	0	0	0
73	1	0	0	1		0	0	1	1	0
76	0	0	0	1		0	0	0	0	0
81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
82	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
94	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
102	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
103	0	0	0	1		0	0	0	0	0
104	0	0	0	1		0	0	0	1	0
107	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
143	0	0	0	1		0	0	0	1	0
152	1	0	1	1		0	0	0	0	0
155	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
176	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
179	0	0	0	1		0	0	1	0	1
184	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
187	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
188	0	0	0	1		0	0	0	0	1
189	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
193	0	0	0	1		0	0	0	0	0

HL=hiperlipidemia, EP=estatina prévia, EC=estatina corrente, T=tabagismo atual, HT=história de tabagismo, HDA=história de dependência ao álcool, AIT=ataque isquêmico transitório, E=enxaqueca, ACO=anticoncepcional  
continua

Tabela 16. Condições clínicas dos 68 pacientes

CASO	HL	EP	EC	T	HT	HDA	AITPREVIO	OBESIDADE	E	ACO
195	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
196	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
197	0	0	0	1		0	0	0	0	0
205	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
207	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
213	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
217	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
222	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
224	0	0	0	1		0	0	0	0	0
228	0	0	0	1		0	0	0	0	1
232	0	0	0	1		0	0	0	0	0
233						0				
235	0	0	0	1		0	0	0	1	0
238	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0
239	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
247	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
248	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
251	0	0	0	1		1	0	0	0	0
252	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
256	1	0	1	1		0	0	0	0	0
258	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
261	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
269	1	0	1	1		1	0	0	1	0
285	0	0	1	1		0	0	0	0	0
287	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
291	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
297	0	0	0	1		0	0	0	0	0
298	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
302	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
309	1	1	0	1		0	0	0	0	0
310	0	0	0	1		0	0	0	0	0
319						1				
320	1	0	1	1		0	0	0	0	0
321	1	0	1	0	0	0	1 (?)	0	0	0

HL=hiperlipidemia, EP=estatina prévia, EC=estatina corrente, T=tabagismo atual, HT=história de tabagismo, HDA=história de dependência ao álcool, AIT=ataque isquêmico transitório, E=enxaqueca, ACO=anticoncepcional

continua

Tabela 16. Condições clínicas dos 68 pacientes

CASO	DS	C	AC/AA	D	CM
8					Prontuário não fornecido até 28.09.09
10	0	0	1	0	IMC=29
21	0	1	1	0	Comunicação interatrial, aneurisma de septo interatrial
22	0	0	0	0	Insuficiência renal aguda na internação/gota; IMC=31,53
30	0	0	1	0	
31	0	0	1	0	Doença de chagas
40	0	0	1	0	
41	0	1	1	0	Forame oval patente
48	1	1	1	0	Anemia ferropriva/forame oval patente
50	0	1	1	0	Hipertireoidismo/insuficiência coronarianan
53	0	0	1	0	IMC=20,7
62	0	0	1	0	Extrassístoles atriais
65	0	0	1	0	
68	0	1	1	0	Infarto do miocárdio há 6 meses
71	0	0	1	0	IMC=30,6
73	0	0	1	0	Hiperplasia prostática benigna,lombocitalgia; IMC=31,47
76	0	0	1	0	
81	0	0	1	0	hipogamaglobulinemia a/e
82	0	1	1	0	Fibrilação atrial paroxística/angioma cavernoso em cerebelo
94	0	0	1	0	
102	0	0	1	0	
103	0	0	1	0	
104	0	0	1	0	IMC=17,91
107	0	0	1	0	
143	0	0	1	0	Arterite de takayasu
152	0	0	1	0	Aneurisma de septo interatrial
155	0	0	1	0	Pseudoaneurisma basilar
176	0	0	1	0	
179	0	0	1	0	
184	0	0	1	0	
187	0	0	1	0	
188	0	0	1	0	Dupla lesão aórtica com vegetação calcificada
189	0	0	1	0	Osteoporose/ressecção de próstata há banos
193	0	0	1	0	

DS=discrasia sanguínea, C=cardiopatia, AC/AA=anticoagulante e/ou antiagregante, D=demência,  
 CM=condição médica, IMC=índice de massa corpórea

continua

Tabela 16. Condições clínicas dos 68 pacientes

CASO	DS	C	AC/AA	D	CM
195	0	0	1	0	
196	0	1	1	0	Aneurisma de aorta
197	0	0	1	0	
205	0	0	1	0	
207	0	0	1	0	
213	0	0	1	0	P=70kg
217	0	1	1	0	Trombo em VE, IRA em reversão pós-contraste
222	0	0	1	0	
224	0	0	1	0	
228	0	0	1	0	
232	0	0	1	0	Asma
233					Prontuário não fornecido até 28.09.09
235	0	1	1	0	Arritmia cardíaca/reposição hormonal; IMC=25,56
238	0	0	1	0	
239	0	0	1	0	Glaucoma bilateral com perda visual importante
247	0	0	1	0	
248	0	0	1	0	Neurite óptica isquêmica
251	0	0	1	0	
252	0	0	1	0	
256	0	0	1	0	
258	0	0	1	0	
261	0	0	1	0	
269	0	0	1	0	
285	0	0	1	0	
287	0	0	1	0	Hiperplasia prostática benigna
291	0	0	1	0	
297	0	0	1	0	
298	0	0	1	0	
302	0	1	1	0	Cardiopatía dilatada/insuficiência coronariana
309	0	0	0	0	
310	1	1	1	0	Anemia ferropriva/miomatose uterina/trombo na croça da aorta
319					Prontuário não fornecido até 28.09.09
320	0	0	1	0	
321	0	0	1	0	IMC=27,12

DS=discrasia sanguínea, C=cardiopatía, AC/AA=anticoagulante e/ou antiagregante, D=demência, CM=condição médica, IMC=índice de massa corpórea, IRA=insuficiência renal aguda, VE=ventrículo esquerdo

continua

Tabela 16. Condições clínicas dos 68 pacientes

CASO	TOPOGRAFIA NEUROLOGIA/RM/TC
8	
10	Infarto occipital E
21	AVC E, ACME
22	Infarto subagudo no território da ACM D, provável área hemorrágica anterior temporal E
30	Infarto parietal D território ACM D e carotídea anterior D/Córtex motor D/E lobo parietal D
31	Infarto occipital D e parietal posterior D
40	Córtico-subcortical E (lobo frontal)
41	Infarto embólico de ACA e ACM D
48	Infarto têmporo-parietal D
50	AVCi occipital E
53	AVCi tálamo D
62	Lesão substância branca periventricular a E compatível com evento isquêmico recente, isquemia de pequenos vasos. Lesões lacunares ponte e peri-ventriculares
65	Hipoatenuação centro semioval E
68	Lesão hiperintensa em substancia branca fronto-parietal
71	Infarto frontal para-sagital E
73	Lesão sugestiva de AVC i agudo em território de ACM D
76	Têmporo-parietal D
81	Hemisfério E em território de ACM
82	Área isquêmica borda posterior do giro temporal transversos E, medial e próximo a insula E
94	Infarto recente ponte E/tronco
102	AVCi território a carotídea anterior D, capsular D, cortico-subcortical temporal D
103	AVCi de ACA D criptogênico
104	AVCi agudo em ACM E, isquemia temporal E
107	Lesão subcortical frontal alta E
143	AVCi D, lesão hipoatenuante subcortical D
152	Infarto parietal D
155	Lesão cortico-subcortical occipital E
176	Hipoatenuação parietal D, lesões giro pré-central lobos frontal, parietal e occipital D
179	Tálamo-cortical D/território carotídeo
184	Área de hipoatenuação frontal D território cerebral média/área subcortical fronto-temporo-insular com leve extensão parietal
187	AVCi ACM E
188	AVCi occipital E, hipersinal em T2 e FLAIR em região occipital E
189	AVCI ACME
193	Lesão subaguda de AVE e PICA E/infarto cerebelo e medula

E=esquerdo, D=direito, AVC=acidente vascular cerebral isquêmico, AVE=acidente vascular encefálico, ACM=artéria cerebral média, ACA=artéria cerebral anterior, PICA=artéria cerebelosa pósterio-inferior

continua

Tabela 16. Condições clínicas dos 68 pacientes

CASO	TOPOGRAFIA NEUROLOGIA/RM/TC
195	Lesão subaguda em giro pré e pós central
196	AVCi território de circulação posterior D, parietais, temporais e occipitais
197	Sinais de evento isquêmico recente em território de ACM D, hipotenuação capsular D
205	Isquemia subaguda na porção posterior do núcleo lentiforme E e coroa radiada, ACM E
207	Lesões córtico-subcorticais no cerebelo D e no lobo occipital E, foco esparso com hipersinal na substância branca cerebral inespecíficas
213	Infarto recente ponte D, hipersinal na substância branca cerebral, inespecíficos, mais provavelmente relacionados a microangiopatia/gliose
217	AVCi occipital D , tálamo D; circulação anterior e posterior
222	AVCi cápsula interno E caudado E
224	AVCi em território da artéria cerebral posterior D,córtico-subcortical território ACP D
228	Hipersinal em insula E
232	AVCi território ACM E; lesão córtico-subcortical insula/frontal E
233	
235	Lesão córtico-subcortical occipital E
238	Lacunas em gânglios da base, centro semi-ovais, tálamo. Hipotenuação de substância branca periventricular
239	AVCi parietal E, múltiplas lesões ovaladas, múltiplos focos sem restrição à difusão na substância branca
247	hipotenuações peri-sylvianas, giro frontal inferior E entre a pars triangularis e opercularis
248	Lacunas centro semi-oval bilateral
251	Área insulto vascular esquêmico subagudo em território ACM D.
252	Infarto frontal E, território ACME
256	Infarto agudo/subagudo núcleo estriado á E. Dilatação aneurismática bifurcação ACM E.
258	AVCi PICA E
261	AVCi núcleo caudado e cápsula interna E
269	Infarto cortical parietal D território de ACM D
285	AVCi occipital D
287	AVCi capsular E
291	hipotenuação capsular lacunar D occipital E
297	Infarto subagudo com componente hemorrágico frontal D
298	Áreas de isquemia córtico-subcortical frontal, parietal e occipital E
302	AVC em território carotídeo, radiação óptica E, hipotenuação parieto-occipital E
309	AVCi lacunar cápsula interna E
310	Infarto frontal E
319	
320	Infarto frontal cortical D
321	AVC parietal E e lacunares, território carotídeo, aterotrombótico provável

E=esquerdo, D=direito, AVC=acidente vascular cerebral isquêmico, ACM=artéria cerebral média, ACA=artéria cerebral anterior, PICA=artéria cerebelosa pósterio-inferior, ACP=artéria cerebral posterior

conclusão

## **9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aben, I., F. Verhey, et al. (2003). "A comparative study into the one year cumulative incidence of depression after stroke and myocardial infarction." J Neurol Neurosurg Psychiatry **74**(5): 581-5.
- Alexopoulos, G. S., D. N. Kiosses, et al. (2002). "Clinical presentation of the "depression-executive dysfunction syndrome" of late life." Am J Geriatr Psychiatry **10**(1): 98-106.
- Alexopoulos, G. S., B. S. Meyers, et al. (1997). "'Vascular depression' hypothesis." Arch Gen Psychiatry **54**(10): 915-22.
- Alexopoulos, G. S., B. S. Meyers, et al. (1997). "Clinically defined vascular depression." Am J Psychiatry **154**(4): 562-5.
- Almeida, O. P. (2008). "Vascular depression: myth or reality?" Int Psychogeriatr **20**(4): 645-52.
- Amaro Jr, E. e H. Yamashita (2001). "Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética." Revista Brasileira de Psiquiatria **23**(supl 1): 2-3.
- American Heart Association, A. e A. American Stroke Association, Eds. (2006). Heart Disease and Stroke Statistics-update. Dallas, Texas, American Heart Association.

- Andersen, G., K. Vestergaard, et al. (1995). "Risk factors for post-stroke depression." Acta Psychiatr Scand **92**(3): 193-8.
- Appelros, P. e M. Viitanen (2004). "Prevalence and Predictors of Depression at One Year in a Swedish Population-based Cohort with First-ever Stroke." Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases **13**(2): 52-57.
- Associação Psiquiátrica Americana, Ed. (1995). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Porto Alegre, Artes Médicas.
- Astrom, M., R. Adolfsson, et al. (1993). "Major depression in stroke patients. A 3-year longitudinal study." Stroke **24**(7): 976-82.
- Astrom, M., K. Asplund, et al. (1992). "Psychosocial function and life satisfaction after stroke." Stroke **23**(4): 527-31.
- Astrom, M., T. Olsson, et al. (1993). "Different linkage of depression to hypercortisolism early versus late after stroke. A 3-year longitudinal study." Stroke **24**(1): 52-7.
- Baxter, L. R., Jr., M. E. Phelps, et al. (1985). "Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. Studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F 18." Arch Gen Psychiatry **42**(5): 441-7.
- Beblo, T., C. W. Wallesch, et al. (1999). "The crucial role of frontostriatal circuits for depressive disorders in the postacute stage after stroke." Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol **12**(4): 236-46.
- Beekman, A. T., B. W. Penninx, et al. (1998). "Depression in survivor of stroke: a community-based study of prevalence, risk factors and consequences." Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol **33**(10): 463-70.
- Berg, A., H. Palomaki, et al. (2003). "Poststroke depression: an 18-month follow-up." Stroke **34**(1): 138-43.

- Berg, A., H. Palomaki, et al. (2005). "Depression among caregivers of stroke survivors." Stroke **36**(3): 639-43.
- Bertolucci, P. H., S. M. Brucki, et al. (1994). "[The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]." Arq Neuropsiquiatr **52**(1): 1-7.
- Bhogal, S. K., R. Teasell, et al. (2004). "Lesion location and poststroke depression: systematic review of the methodological limitations in the literature." Stroke **35**(3): 794-802.
- Bilge, C., E. Kocer, et al. (2008). "Depression and functional outcome after stroke: the effect of antidepressant therapy on functional recovery." Eur J Phys Rehabil Med **44**(1): 13-8.
- Bindu, B., P. A. Alladi, et al. (2007). "Short-term exposure to an enriched environment enhances dendritic branching but not brain-derived neurotrophic factor expression in the hippocampus of rats with ventral subicular lesions." Neuroscience **144**(2): 412-23.
- Blazer, D. G., R. C. Kessler, et al. (1994). "The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey." Am J Psychiatry **151**(7): 979-86.
- Bogousslavsky, J. (2003). "William Feinberg lecture 2002: emotions, mood, and behavior after stroke." Stroke **34**(4): 1046-50.
- Bremner, J. D., R. B. Innis, et al. (1997). "Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of tryptophan depletion-induced depressive relapse." Arch Gen Psychiatry **54**(4): 364-74.
- Brodmann, K. (1909). Brodmann's localisation in the cerebral cortex. New York, Springer: 298.

- Brody, A. L., S. Saxena, et al. (1999). "Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine." Psychiatry Res **91**(3): 127-39.
- Brott, T., H. P. Adams, Jr., et al. (1989). "Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale." Stroke **20**(7): 864-70.
- Burvill, P. W., A. K. Johnson, et al. (1995). "Prevalence of Depression After Stroke: The Perth Community Stroke Study." Br J Psychiatry **166**: 320-327.
- Burvill, P. W., G. A. Johnson, et al. (1995). "Prevalence of depression after stroke: the Perth Community Stroke Study." Br J Psychiatry **166**(3): 320-7.
- Cabral, N. L. (2008). Avaliação da incidência, mortalidade e letalidade por doença cerebrovascular em Joinville, Brasil: comparação entre o ano de 1995 e o período de 2005-6. (Projeto JOINVASC). Departamento de Medicina Preventiva. São Paulo, USP. **Doutor**: 93.
- Cabral, N. L., A. L. Longo, et al. (1997). "[Epidemiology of cerebrovascular disease in Joinville, Brazil. An institutional study]." Arq Neuropsiquiatr **55**(3A): 357-63.
- Caeiro, L., J. M. Ferro, et al. (2006). "Depression in acute stroke." J Psychiatry Neurosci **31**(6): 377-83.
- Carota, A., A. Berney, et al. (2005). "A prospective study of predictors of poststroke depression." Neurology **64**(3): 428-33.
- Carson, A. J., S. MacHale, et al. (2000). "Depression after stroke and lesion location: a systematic review." Lancet **356**(9224): 122-6.
- Chemerinski, E., R. G. Robinson, et al. (2001). "The effect of remission of poststroke depression on activities of daily living in a double-blind randomized treatment study." J Nerv Ment Dis **189**(7): 421-5.

- Chen, C. H., J. Suckling, et al. (2008). "Functional coupling of the amygdala in depressed patients treated with antidepressant medication." Neuropsychopharmacology **33**(8): 1909-18.
- Chen, Y., J. J. Guo, et al. (2006). "Treatment effects of antidepressants in patients with post-stroke depression: a meta-analysis." Ann Pharmacother **40**(12): 2115-22.
- Chen, Y., N. C. Patel, et al. (2007). "Antidepressant prophylaxis for poststroke depression: a meta-analysis." Int Clin Psychopharmacol **22**(3): 159-66.
- Coffey, C. e J. Cummings, Eds. (2000). Textbook of Geriatric Neuropsychiatry. Washington, DC, American Psychiatric Press, Inc.
- Conforto, A. B., R. B. de Paulo, et al. (2008). "Stroke management in a university hospital in the largest South American city." Arq Neuropsiquiatr **66**(2B): 308-11.
- Costa, P. L. O., Ed. (1977). Estatística, Editora Edgard Blucher Ltda.
- Cummings, J. L. (1992). "Depression and Parkinson's disease: a review." Am J Psychiatry **149**(4): 443-54.
- Cummings, J. L. (1993). "Frontal-subcortical circuits and human behavior." Arch Neurol **50**(8): 873-80.
- DATASUS, M. d. S. "<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2007/matriz.htm#mort>."
- de Coster, L., A. F. Leentjens, et al. (2005). "The sensitivity of somatic symptoms in post-stroke depression: a discriminant analytic approach." Int J Geriatr Psychiatry **20**(4): 358-62.
- Drevets, W. C. (2000). "Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression." Prog Brain Res **126**: 413-31.

- Drevets, W. C. (2003). "Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders." Ann N Y Acad Sci **985**: 420-44.
- Drevets, W. C., W. Bogers, et al. (2002). "Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism." Eur Neuropsychopharmacol **12**(6): 527-44.
- Drevets, W. C., E. Frank, et al. (1999). "PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression." Biol Psychiatry **46**(10): 1375-87.
- Drevets, W. C., J. L. Price, et al. (2008). "Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression." Brain Struct Funct **213**(1-2): 93-118.
- Drevets, W. C., T. O. Videen, et al. (1992). "A functional anatomical study of unipolar depression." J Neurosci **12**(9): 3628-41.
- Dubin, M. "<http://spot.colorado.edu/~dubin/talks/brodmann/neuronames.html>." 2009.
- Eastwood, M. R., S. L. Rifat, et al. (1989). "Mood disorder following cerebrovascular accident." Br J Psychiatry **154**: 195-200.
- Evans, A. C., D. L. Collins, et al. (1993). "3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes." Proc. IEEE-Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference: 1813-1817.
- Felten, D. L., Ed. (2005). Atlas de neurociência humana de Netter. Porto Alegre, Artmed.
- Finkenzeller, W., I. Zobel, et al. (2009). "[Interpersonal psychotherapy and pharmacotherapy for post-stroke depression. Feasibility and effectiveness]." Nervenarzt **80**(7): 805-12.
- Finklestein, S., L. I. Benowitz, et al. (1982). "Mood, vegetative disturbance, and dexamethasone suppression test after stroke." Ann Neurol **12**(5): 463-8.

- First MB, S. R., Gibbson M, Williams JBW (1995). "Structured clinical interview for axis I DSM-IV disorders (Version 2.0)-patient edition." New York:Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute.
- Fletcher, R. H., Ed. (2006). Epidemiologia clínica: elementos essenciais. Porto Alegre, Artmed.
- Folstein, M. F., S. E. Folstein, et al. (1975). "'Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." J Psychiatr Res **12**(3): 189-98.
- Folstein, M. F., R. Maiberger, et al. (1977). "Mood disorder as a specific complication of stroke." J Neurol Neurosurg Psychiatry **40**(10): 1018-20.
- Fox, M. D., A. Z. Snyder, et al. (2005). "The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks." Proc Natl Acad Sci U S A **102**(27): 9673-8.
- Fraguas, R., Jr., C. Marci, et al. (2007). "Autonomic reactivity to induced emotion as potential predictor of response to antidepressant treatment." Psychiatry Res **151**(1-2): 169-72.
- Friston, K. J., J. Ashburner, et al., Eds. (2007). Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images., Academic Press.
- Fu, C. H., S. C. Williams, et al. (2004). "Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study." Arch Gen Psychiatry **61**(9): 877-89.
- Gainotti, G., A. Azzoni, et al. (1999). "Frequency, phenomenology and anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression." Br J Psychiatry **175**: 163-7.

- Goldapple, K., Z. Segal, et al. (2004). "Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy." Arch Gen Psychiatry **61**(1): 34-41.
- Grasso, M. G., P. Pantano, et al. (1994). "Mesial temporal cortex hypoperfusion is associated with depression in subcortical stroke." Stroke **25**(5): 980-5.
- Greicius, M. D., B. H. Flores, et al. (2007). "Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus." Biol Psychiatry **62**(5): 429-37.
- Greicius, M. D., K. Supekar, et al. (2009). "Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network." Cereb Cortex **19**(1): 72-8.
- Gusnard, D. A., E. Akbudak, et al. (2001). "Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(7): 4259-64.
- Hackett, M. L., C. S. Anderson, et al. (2008). "Interventions for preventing depression after stroke." Cochrane Database Syst Rev(3): CD003689.
- Hackett, M. L., C. S. Anderson, et al. (2008). "Interventions for treating depression after stroke." Cochrane Database Syst Rev(4): CD003437.
- Hamilton, M. (1960). "A rating scale for depression." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **23**: 56-62.
- Harney, J. H., C. Fulton, et al. (1993). "Dexamethasone suppression test and onset of poststroke depression in patients with ischemic infarction." J Clin Psychiatry **54**(9): 343-8.
- Harrison, B. J., J. Pujol, et al. (2008). "Modulation of brain resting-state networks by sad mood induction." PLoS One **3**(3): e1794.

- Hasler, G., R. Bonwetsch, et al. (2007). "5-HT<sub>1A</sub> receptor binding in temporal lobe epilepsy patients with and without major depression." Biol Psychiatry **62**(11): 1258-64.
- Hasler, G., S. Fromm, et al. (2008). "Neural response to catecholamine depletion in unmedicated subjects with major depressive disorder in remission and healthy subjects." Arch Gen Psychiatry **65**(5): 521-31.
- Herndon, R., Ed. (1997). Handbook of Neurology Rating Scales. New York, Demos Vermande.
- Herrmann, M., C. Bartels, et al. (1995). "Poststroke depression. Is there a pathoanatomic correlate for depression in the postacute stage of stroke?" Stroke **26**(5): 850-6.
- Hochberg, Y. (1988). "A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance." Biometrika **75**(4): 800-802.
- House, A., P. Knapp, et al. (2001). "Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month." Stroke **32**(3): 696-701.
- IBGE, I. B. D. G. E. E. (2008). Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade - 1980-2050 Revisão 2008. Rio de Janeiro.
- Iosifescu, D. V., N. Clementi-Craven, et al. (2005). "Cardiovascular risk factors may moderate pharmacological treatment effects in major depressive disorder." Psychosomatic Medicine **67**(5): 703-6.
- Iosifescu, D. V., P. F. Renshaw, et al. (2007). "Major depressive disorder with anger attacks and subcortical MRI white matter hyperintensities." J Nerv Ment Dis **195**(2): 175-8.
- Jamerson, B. D., K. R. Krishnan, et al. (2003). "Effect of bupropion SR on specific symptom clusters of depression: analysis of the 31-item Hamilton Rating Scale for depression." Psychopharmacol Bull **37**(2): 67-78.

- Johansen-Berg, H., D. A. Gutman, et al. (2008). "Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression." Cereb Cortex **18**(6): 1374-83.
- Kalia, M. (2005). "Neurobiological basis of depression: an update." Metabolism **54**(5 Suppl 1): 24-7.
- Kessler, R. C., P. Berglund, et al. (2003). "The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)." Jama **289**(23): 3095-105.
- Kessler, R. C., K. A. McGonagle, et al. (1994). "Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey." Arch Gen Psychiatry **51**(1): 8-19.
- Kimura, M., R. G. Robinson, et al. (2000). "Treatment of cognitive impairment after poststroke depression : a double-blind treatment trial." Stroke **31**(7): 1482-6.
- King, R. B. (1996). "Quality of life after stroke." Stroke **27**(9): 1467-72.
- Kotila, M., H. Numminen, et al. (1998). "Depression after stroke. Results of the FINNSTROKE Study." Stroke **29**: 368-372.
- Krishnan, K. R. e W. M. McDonald (1995). "Arteriosclerotic depression." Med Hypotheses **44**(2): 111-5.
- Leentjens, A. F., I. Aben, et al. (2006). "General and disease-specific risk factors for depression after ischemic stroke: a two-step Cox regression analysis." International Psychogeriatrics: 1-10.
- Lewis, S. C., M. S. Dennis, et al. (2001). "Negative attitudes among short-term stroke survivors predict worse long-term survival." Stroke **32**(7): 1640-5.
- Lipsey, J. R., R. G. Robinson, et al. (1985). "The dexamethasone suppression test and mood following stroke." Am J Psychiatry **142**(3): 318-23.

- Lustman, P. J. e R. E. Clouse (2005). "Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control." J Diabetes Complications **19**(2): 113-22.
- Machado, A. B. M., Ed. (2006). Neuroanatomia funcional. São Paulo, Editora Atheneu.
- MacHale, S. M., S. J. O'Rourke, et al. (1998). "Depression and its relation to lesion location after stroke." J Neurol Neurosurg Psychiatry **64**(3): 371-4.
- Masur, J. e M. G. Monteiro (1983). "Validation of the "CAGE" alcoholism screening test in a Brazilian psychiatric inpatient hospital setting." Braz J Med Biol Res **16**(3): 215-8.
- Mayberg, H. S., S. K. Brannan, et al. (1997). "Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response." Neuroreport **8**(4): 1057-61.
- Mayberg, H. S., S. K. Brannan, et al. (2000). "Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response." Biol Psychiatry **48**(8): 830-43.
- Mayberg, H. S., A. M. Lozano, et al. (2005). "Deep brain stimulation for treatment-resistant depression." Neuron **45**(5): 651-60.
- Mayberg, H. S., R. G. Robinson, et al. (1988). "PET imaging of cortical S2 serotonin receptors after stroke: lateralized changes and relationship to depression." Am J Psychiatry **145**(8): 937-43.
- Mayberg, H. S., S. E. Starkstein, et al. (1992). "Paralimbic frontal lobe hypometabolism in depression associated with Huntington's disease." Neurology **42**(9): 1791-7.
- Mayberg, H. S., S. E. Starkstein, et al. (1990). "Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease." Ann Neurol **28**(1): 57-64.

- Minelli, C., L. F. Fen, et al. (2007). "Stroke incidence, prognosis, 30-day, and 1-year case fatality rates in Matao, Brazil: a population-based prospective study." Stroke **38**(11): 2906-11.
- Morris, P. L., R. G. Robinson, et al. (1996). "Lesion location and poststroke depression." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **8**(4): 399-403.
- Morris, P. L., R. G. Robinson, et al. (1992). "The relationship between risk factors for affective disorder and poststroke depression in hospitalised stroke patients." Aust N Z J Psychiatry **26**(2): 208-17.
- Morris, P. L., R. B. Shields, et al. (1994). "Are there two depressive syndromes after stroke?" J Nerv Ment Dis **182**(4): 230-4.
- Mottaghy, F. M., C. E. Keller, et al. (2002). "Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients." Psychiatry Res **115**(1-2): 1-14.
- Neuroscience Division, N. P. R. C., University of Washington, <http://www.braininfo.org>. (2007). BrainInfo.
- Ng, K. C., K. L. Chan, et al. (1995). "A study of post-stroke depression in a rehabilitative center." Acta Psychiatr Scand **92**(1): 75-9.
- Nobler, M. S., M. A. Oquendo, et al. (2001). "Decreased regional brain metabolism after ect." Am J Psychiatry **158**(2): 305-8.
- Nofzinger, E. A., T. E. Nichols, et al. (1999). "Changes in forebrain function from waking to REM sleep in depression: preliminary analyses of [18F]FDG PET studies." Psychiatry Res **91**(2): 59-78.
- Nutan, K. S. e B. L. Meti (2000). "Deficits in operant behavior and alteration of CA1, CA3 hippocampal dendritic arborization due to subicular lesions." J Neurosci Res **59**(6): 806-12.

- Nys, G. M., M. J. van Zandvoort, et al. (2005). "Early depressive symptoms after stroke: neuropsychological correlates and lesion characteristics." J Neurol Sci **228**(1): 27-33.
- Ohira, T., H. Iso, et al. (2001). "Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese." Stroke **32**(4): 903-8.
- Olsson, T., M. Astrom, et al. (1989). "Hypercortisolism revealed by the dexamethasone suppression test in patients [corrected] with acute ischemic stroke." Stroke **20**(12): 1685-90.
- Ongur, D., A. T. Ferry, et al. (2003). "Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex." J Comp Neurol **460**(3): 425-49.
- Ongur, D. e J. L. Price (2000). "The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans." Cereb Cortex **10**(3): 206-19.
- Ostir, G. V., K. S. Markides, et al. (2001). "The association between emotional well-being and the incidence of stroke in older adults." Psychosom Med **63**(2): 210-5.
- Paradiso, S. e R. G. Robinson (1998). "Gender differences in poststroke depression." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **10**(1): 41-7.
- Parikh, R. M., J. R. Lipsey, et al. (1987). "Two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: dynamic changes in correlates of depression at one and two years." Stroke **18**(3): 579-84.
- Parikh, R. M., R. G. Robinson, et al. (1990). "The impact of poststroke depression on recovery in activities of daily living over a 2-year follow-up." Arch Neurol **47**(7): 785-9.

- Paul, S. L., H. M. Dewey, et al. (2006). "Prevalence of depression and use of antidepressant medication at 5-years poststroke in the North East Melbourne Stroke Incidence Study." Stroke **37**(11): 2854-5.
- Perneger, T. V. (1998). "What's wrong with Bonferroni adjustments." BMJ **316**(7139): 1236-8.
- Pezawas, L., A. Meyer-Lindenberg, et al. (2005). "5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression." Nat Neurosci **8**(6): 828-34.
- Pizzagalli, D., R. D. Pascual-Marqui, et al. (2001). "Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis." Am J Psychiatry **158**(3): 405-15.
- Pohjasvaara, T., A. Leppavuori, et al. (1998). "Frequency and clinical determinants of poststroke depression." Stroke **29**(11): 2311-7.
- Provinciali, L., S. Paolucci, et al. (2008). "Depression after first-ever ischemic stroke: the prognostic role of neuroanatomic subtypes in clinical practice." Cerebrovasc Dis **26**(6): 592-9.
- Ramasubbu, R. e S. H. Kennedy (1994). "Factors complicating the diagnosis of depression in cerebrovascular disease, Part I--Phenomenological and nosological issues." Can J Psychiatry **39**(10): 596-600.
- Ramasubbu, R. e S. H. Kennedy (1994). "Factors complicating the diagnosis of depression in cerebrovascular disease, Part II--Neurological deficits and various assessment methods." Can J Psychiatry **39**(10): 601-7.
- Ramasubbu, R. e G. macQueen (2008). "Alterations in neural structures as risk factors for depression." Risk Factors in Depression: 37-61.
- Robinson, R. G. (1997). "Neuropsychiatric consequences of stroke." Annu Rev Med **48**: 217-29.

- Robinson, R. G., P. L. Bolduc, et al. (1987). "Two-year longitudinal study of poststroke mood disorders: diagnosis and outcome at one and two years." Stroke **18**(5): 837-43.
- Robinson, R. G., R. E. Jorge, et al. (2008). "Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial." JAMA **299**(20): 2391-400.
- Robinson, R. G., K. L. Kubos, et al. (1983). "Mood changes in stroke patients: relationship to lesion location." Compr Psychiatry **24**(6): 555-66.
- Robinson, R. G., K. L. Kubos, et al. (1984). "Mood disorders in stroke patients. Importance of location of lesion." Brain **107** ( Pt 1): 81-93.
- Robinson, R. G. e T. R. Price (1982). "Post-stroke depressive disorders: a follow-up study of 103 patients." Stroke **13**(5): 635-41.
- Robinson, R. G. e S. E. Starkstein (1990). "Current research in affective disorders following stroke." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **2**(1): 1-14.
- Robinson, R. G., L. B. Starr, et al. (1983). "A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: findings during the initial evaluation." Stroke **14**(5): 736-41.
- Robinson, R. G., L. B. Starr, et al. (1984). "A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: dynamic changes in associated variables over the first six months of follow-up." Stroke **15**(3): 510-7.
- Robinson, R. G., L. B. Starr, et al. (1984). "A two year longitudinal study of mood disorders following stroke. Prevalence and duration at six months follow-up." Br J Psychiatry **144**: 256-62.
- Robinson, R. G. e B. Szetela (1981). "Mood change following left hemispheric brain injury." Ann Neurol **9**(5): 447-53.

- Rorden, C. e M. Brett (2000). "Stereotaxic display of brain lesions." Behav Neurol **12**(4): 191-200.
- Rosner, B., Ed. (1986). Fundamentals of Biostatistics. Boston, PWS Publishers.
- Sadock, B. e V. Sadock, Eds. (2007). Compêndio de Psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica. Porto Alegre, RS, Artmed.
- Santamaria, J., E. Tolosa, et al. (1986). "Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism." Neurology **36**(8): 1130-3.
- Saposnik, G. e O. H. Del Brutto (2003). "Stroke in South America: a systematic review of incidence, prevalence, and stroke subtypes." Stroke **34**(9): 2103-7.
- Schubert, D. S., R. Burns, et al. (1992). "Increase of medical hospital length of stay by depression in stroke and amputation patients: a pilot study." Psychother Psychosom **57**(1-2): 61-6.
- Schubert, D. S., C. Taylor, et al. (1992). "Detection of depression in the stroke patient." Psychosomatics **33**(3): 290-4.
- Shamim, S., G. Hasler, et al. (2008). "Temporal lobe epilepsy, depression, and hippocampal volume." Epilepsia.
- Sharpe, M., K. Hawton, et al. (1994). "Depressive disorders in long-term survivors of stroke. Associations with demographic and social factors, functional status, and brain lesion volume." Br J Psychiatry **164**(3): 380-6.
- Sheline, Y. I., D. M. Barch, et al. (2009). "The default mode network and self-referential processes in depression." Proc Natl Acad Sci U S A **106**(6): 1942-7.
- Shimoda, K. e R. G. Robinson (1999). "The relationship between poststroke depression and lesion location in long-term follow-up." Biol Psychiatry **45**(2): 187-92.

- Simis, S. e R. Nitrini (2006). "Cognitive improvement after treatment of depressive symptoms in the acute phase of stroke." Arq Neuropsiquiatr **64**(2B): 412-7.
- Singh, A., S. E. Black, et al. (2000). "Functional and neuroanatomic correlations in poststroke depression: the Sunnybrook Stroke Study." Stroke **31**(3): 637-44.
- Singh, A., N. Herrmann, et al. (1998). "The importance of lesion location in poststroke depression: a critical review." Can J Psychiatry **43**(9): 921-7.
- Singh, K. (2005). "MRI3DX." <http://www.aston.ac.uk/lhs/staff/singhkd/mri3dX/>.
- Sinyor, D., P. Amato, et al. (1986). "Post-stroke depression: relationships to functional impairment, coping strategies, and rehabilitation outcome." Stroke **17**(6): 1102-7.
- Sinyor, D., P. Jacques, et al. (1986). "Poststroke depression and lesion location. An attempted replication." Brain **109** ( Pt 3): 537-46.
- Siqueira Neto, J. I., A. C. Santos, et al. (1996). "Cerebral infarction in patients aged 15 to 40 years." Stroke **27**(11): 2016-9.
- Sondergaard, M. P., J. O. Jarden, et al. (2006). "Dose response to adjunctive light therapy in citalopram-treated patients with post-stroke depression. A randomised, double-blind pilot study." Psychother Psychosom **75**(4): 244-8.
- Spalletta, G., A. Ripa, et al. (2005). "Symptom profile of DSM-IV major and minor depressive disorders in first-ever stroke patients." Am J Geriatr Psychiatry **13**(2): 108-15.
- Starkstein, S. E., R. G. Robinson, et al. (1987). "Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of poststroke mood disorders." Brain **110** ( Pt 4): 1045-59.
- Talairach, J. e P. Tornoux (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York, Thieme Medical Publishers Inc.

- Tang, W. K., S. S. Chan, et al. (2005). "Poststroke depression in Chinese patients: frequency, psychosocial, clinical, and radiological determinants." J Geriatr Psychiatry Neurol **18**(1): 45-51.
- Tavares, M., Ed. (1996). Entrevista Clínica Estruturada para o DSM IV. Transtornos do Eixo I. Edição para pacientes. SCID - I/P, Instituto de Psicologia. Universidade de Brasília.
- Theodore, W. H., G. Hasler, et al. (2007). "Reduced hippocampal 5HT1A PET receptor binding and depression in temporal lobe epilepsy." Epilepsia **48**(8): 1526-30.
- Van Essen, D. C. e H. A. Drury (1997). "Structural and functional analyses of human cerebral cortex using a surface-based atlas." J Neurosci **17**(18): 7079-102.
- Van Essen, D. C., H. A. Drury, et al. (1998). "Functional and structural mapping of human cerebral cortex: solutions are in the surfaces." Proc Natl Acad Sci U S A **95**(3): 788-95.
- Vataja, R., A. Leppavuori, et al. (2004). "Poststroke depression and lesion location revisited." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **16**(2): 156-62.
- Vataja, R., T. Pohjasvaara, et al. (2001). "Magnetic resonance imaging correlates of depression after ischemic stroke." Arch Gen Psychiatry **58**(10): 925-31.
- WHO (1989). "Stroke--1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders." Stroke **20**(10): 1407-31.
- Williams, J. B. (1988). "A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale." Arch Gen Psychiatry **45**(8): 742-7.
- Williams, L. S., S. S. Ghose, et al. (2004). "Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke." Am J Psychiatry **161**(6): 1090-5.

- Williams, L. S., K. Kroenke, et al. (2007). "Care management of poststroke depression: a randomized, controlled trial." Stroke **38**(3): 998-1003.
- Wolfgang, W., Ed. (1999). Cerebral ischemia: molecular and celular pathophysiology. Totowa, Humana Press Inc.
- Yamamoto, F. I. (2009). Doenças Cerebrovasculares. Clinica Médica. São Paulo, Martins, M. A.; Carrilho, F. J.; Alves, V. A. F.; Castilho, E. A.; Cerri, G. G.; Wen, C. L. **6**: 407 - 430.
- Yu, L., C. K. Liu, et al. (2004). "Relationship between post-stroke depression and lesion location: a meta-analysis." Kaohsiung J Med Sci **20**(8): 372-80.