

INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DA DEPRESSÃO PÓS-ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Franciele Ávely Maciel de Sá Ferreira

UNIT AL

<http://lattes.cnpq.br/2959199273355878>

<https://orcid.org/0009-0001-1243-0900>

E-mail: franciele.avelly@icloud.com

Larissa Gomes Bezerra

UNIT

<http://lattes.cnpq.br/4286762182381280>

<https://orcid.org/0009-0005-9192-8764>

E-mail: larissagomes.b06@gmail.com

DOI-Geral: <http://dx.doi.org/10.47538/RA-2023.V2N4>

DOI-Individual: <http://dx.doi.org/10.47538/RA-2023.V2N4-11>

RESUMO: INTRODUÇÃO: O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma condição onde a interrupção do suprimento sanguíneo para o cérebro leva a danos permanentes nos tecidos causados por eventos trombótico ou hemorrágico levando ao comprometimento das habilidades motoras, sensoriais e cognitivas. No Brasil, o AVC é a principal causa de óbito a partir dos 45 anos e a doença mais incapacitante nessa mesma faixa etária. Muitos pacientes sofrem consequências emocionais, sendo a depressão pós-AVC (DPAVC) a complicação mais importante. OBJETIVO: Investigar potenciais fatores de risco cerebrovasculares associados à depressão pós AVC; avaliar os sintomas prevalentes na DPAVC. MÉTODO: Utilizando a base de dados LILACS, PUBMED e SCIELO, com os descritores: post stroke depression AND risk factors AND incidence AND symptoms AND epidemiology AND prevalence. Será realizada uma revisão integrativa com artigos escritos em português, inglês e espanhol a partir de 2011. RESULTADOS: Conforme os critérios de exclusão e inclusão previamente estabelecidos foram encontrados 248 artigos, dos quais 102 foram excluídos pelo período temporal estabelecido, 6 excluídos pelo idioma, 10 excluídos por não estarem disponíveis na íntegra, 33 excluídos pelo tema principal não ser depressão pós-AVC, 58 excluídos pelo título, 24 excluídos pelo abstract, sendo selecionados 15 artigos, os quais foram lidos e analisados minuciosamente para serem utilizados. CONCLUSÃO: A depressão pós-AVC relaciona-se com a gravidade e a localização da injúria; seu diagnóstico não é padronizado e ainda não há nenhuma escala validada como padrão-ouro; a funcionalidade do paciente é substancialmente afetada com o surgimento dos sintomas; o humor deprimido é o sintoma mais frequente entre os pacientes. São necessários mais estudos que elucidem a relação do AVC com a gravidade e os sintomas apresentados na DPAVC.

PALAVRAS-CHAVE: Depressão pós-AVC. Fatores de risco. Incidência. Prevalência. Epidemiologia. Sintomas.

INCIDENCE AND PREVALENCE OF POST STROKE DEPRESSION: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: INTRODUCTION: Stroke is a condition where the interruption of blood supply to the brain leads to permanent tissue damage caused by thrombotic or hemorrhagic events leading to impairment of motor, sensory and cognitive skills. In Brazil, stroke is the main cause of death from 45 years of age and the most disabling disease in this same age group. Many patients suffer emotional consequences, with post-stroke depression (PSD) being the most important complication. OBJECTIVE: To

investigate potential cerebrovascular risk factors associated with post-stroke depression; evaluate the prevalent symptoms in PSD. **METHOD:** Using the LILACS, PUBMED and SCIELO databases, with the descriptors: post stroke depression AND risk factors AND incidence AND symptoms AND epidemiology AND prevalence. An integrative review will be carried out with articles written in Portuguese, English and Spanish from 2011 onwards. **RESULTS:** According to the previously established exclusion and inclusion criteria, 248 articles were found, 102 excluded for the established time period, 6 excluded due to language, 10 excluded for not being available in full, 33 excluded because the main theme was not post-stroke depression, 58 excluded by the title, 24 excluded by the abstract, 15 articles were selected, which were carefully read and analyzed for use. **CONCLUSION:** Post-stroke depression is related to the severity and location of the injury; its diagnosis is not standardized and there is still no scale validated as the gold standard; the patient's functionality is substantially affected with the onset of symptoms; depressed mood is the most frequent symptom among patients. Further studies are needed to elucidate the relationship between stroke and severity and symptoms presented in PSD.

KEYWORDS: Post stroke depression. Risk factors. Incidence. Prevalence. Epidemiology. Symptoms.

INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é definido como uma condição em que a interrupção do suprimento sanguíneo para o cérebro leva a danos permanentes nos tecidos causados por eventos trombóticos, embólicos ou hemorrágicos. Isso leva ao comprometimento das habilidades motoras, sensoriais e cognitivas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o AVC é a segunda maior causa de morte no mundo, com aproximadamente 6 milhões de casos por ano. E, apesar do declínio nas taxas de mortalidade, no Brasil, o AVC ocupa a primeira posição nas causas de óbito na população acima de 45 anos, além de configurar como a doença mais incapacitante nessa mesma faixa etária com uma incidência anual de 108 para cada 100 mil habitantes. Além disso, é responsável por um considerável número de internações no país, o qual apresenta alto custo para o governo.

A associação de transtornos neuropsiquiátricos com doença cerebrovascular inclui depressão, transtorno de ansiedade, apatia, transtorno cognitivo, mania, psicose, exibição afetiva patológica, reações catastróficas, fadiga e anosognosia. Cerca de um terço dos pacientes com AVC apresentam depressão em qualquer momento. A depressão pós-AVC

(DPAVC) é a complicação neuropsiquiátrica mais frequente e está associada ao pior prognóstico. A DPAVC é um transtorno de humor comum caracterizado por um grupo de sintomas depressivos em aproximadamente 1/3 dos sobreviventes de AVC. Os pacientes geralmente apresentam flutuações de humor, retardo, irritabilidade ou apatia. A DPAVC é definida como um estado depressivo após o início do AVC (VILLA, FERRARI, MORETTI, 2018).

De acordo com o Código Internacional das Doenças, versão 10 (CID-10), define-se episódio depressivo como período de, no mínimo, duas semanas, com a presença de dois grupos de sintomas compostos por: Humor triste, diminuição de interesse e do prazer (anedonia), diminuição da energia e fatigabilidade; pessimismo, diminuição da autoestima, ideação de ruína e/ou culpa, pensamentos, e atos suicidas, diminuição ou aumento do sono, diminuição da atenção e concentração, lentificação ou agitação da atividade psicomotora. A classificação em leve, moderado e grave se dá de acordo com a quantidade de sintomas de cada grupo apresentado (POHJASVAARA et al., 2002).

A prevalência de DPAVC não tem uma conclusão sólida, uma vez que há diferenças nos critérios de inclusão e instrumentos de avaliação. Além de não haver um consenso com relação ao período pós-AVC em que os indivíduos deveriam ser avaliados para averiguação de sintomas depressivos, os quais seriam advindos do AVC. Por esses motivos não existem critérios diagnósticos definidos para a DPAVC, essa condição é suscitada quando o paciente desenvolve sintomas depressivos que preencham os critérios acima citados após o episódio de injúria cerebrovascular, sem definição de tempo entre o evento e o início dos sintomas depressivos. Não há evidências de que uma determinada escala seja mais apropriada que outra escala para diagnosticar e estadiar a depressão; assim sendo, não há um instrumento “padrão ouro” para o diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior (DENNIS et al., 2012).

Partindo do pressuposto de que a depressão é a consequência mais prevalente na paciente vítima do acidente vascular cerebral, doença essa que apresenta elevada taxa de morbimortalidade, essa revisão tem por objetivo investigar a incidência, prevalência e principais fatores de risco para a depressão pós-AVC.

METODOLOGIA

O presente trabalho é uma Revisão Integrativa de Literatura que buscou englobar os conhecimentos científicos dos últimos 10 anos acerca da DPAVC. Para essa pesquisa, foram analisadas 15 referências atualizadas que condensam os principais fatores de risco, incidência e prevalência da DPAVC e discutem a importância do reconhecimento dos fatores de risco na diminuição da morbimortalidade em pacientes sobreviventes do AVC.

Durante essa elaboração, algumas etapas foram estritamente respeitadas: seleção de uma pergunta norteadora, busca na literatura, análise dos dados, classificação das evidências, discussão dos resultados e apresentação da revisão propriamente dita. Para isso, foi utilizada uma metodologia que tem como alicerce o princípio da Prática Baseada em Evidências e atrela a teoria da literatura atual com as experiências vivenciadas pelos autores. Tal artigo procurou ser um texto mais funcional para seus leitores e permitir melhor extração de informações para aplicabilidade clínica.

Como fontes de pesquisa, foram realizadas buscas nas bases de dados mais consolidadas na literatura, entre elas o LILACS, PubMed e SciELO. Os termos “depressão pós-AVC”, “fatores de risco”, “DPAVC”, bem como seus semelhantes em inglês “depression post-stroke”, “risk factors”, “PSD”, respectivamente, foram empregues como foco inicial. Além dessas, as associações com as palavras “incidence”, “prevalence”, “epidemiology” também foram utilizadas.

Foram avaliados os principais estudos resultantes das estratégias de buscas e selecionados apenas os com maior relevância clínica, devido à extensa quantidade de resultados na plataforma. No momento inicial, foram indexados aqueles com publicação há, no máximo, 10 anos. Porém, optou-se por realizar a leitura de literaturas mais antigas devido a sua relevância perante a temática para melhor entendimento e fundamentação teórica no estudo da doença em questão.

Foram excluídos os estudos que abrangiam outras patologias que não a DPAVC. Estudos com pouca relevância clínica ou tempo de publicação prolongado foram descartados da análise. Além desses, artigos que se restringiam a alguma escala de diagnóstico ou faixa etária abaixo de 18 anos, também não foram postos em consideração. Por fim, ponderaram-se os vieses das principais pesquisas clínicas inicialmente

escolhidas utilizando como critérios o High Index dos artigos, sendo esses classificados em nível de credibilidade e citações existentes.

Conforme os critérios de exclusão e inclusão previamente estabelecidos para esta revisão, foram encontrados 248 artigos, dos quais 102 foram excluídos por não estarem compreendidos no período temporal estabelecido, 6 foram excluídos pelo idioma, 10 foram excluídos por não estarem disponíveis na íntegra, 33 foram excluídos por não terem como tema principal a depressão pós-AVC, 58 foram excluídos pelo título, dos 39 restantes, 24 foram excluídos após leitura do abstract, sendo selecionados 15 artigos, os quais foram lidos e analisados minuciosamente para serem utilizados no presente estudo. Os dados encontram-se dispostos na figura 1 a seguir:

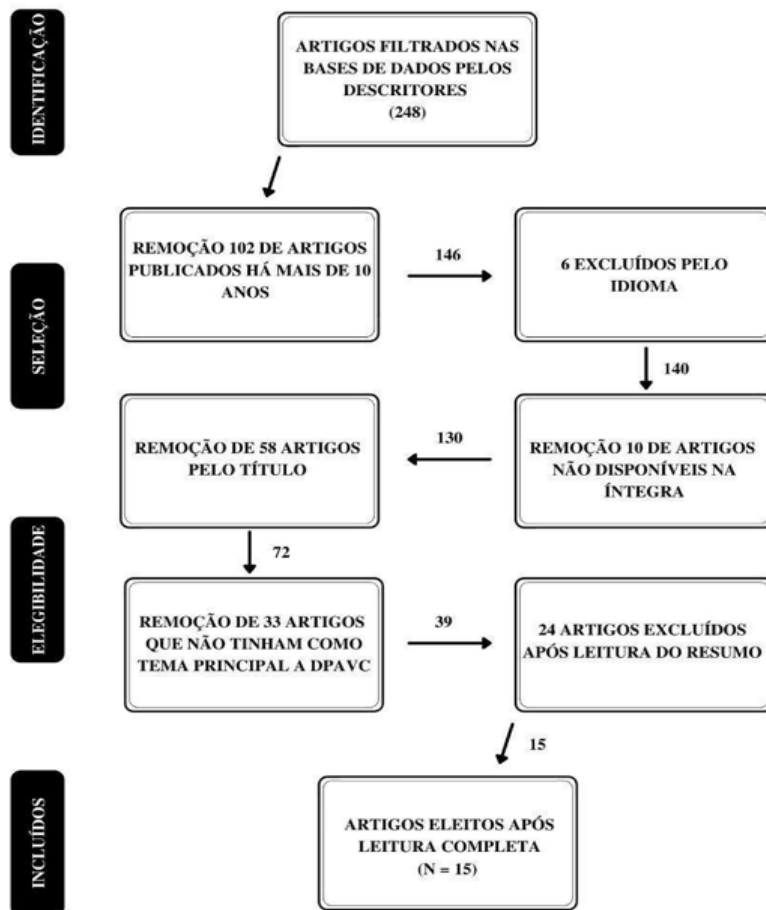


Figura 1: Organograma com a busca dos artigos.
Fonte: Dados da pesquisa.

RESULTADOS

A amostra final do estudo foi composta por 15 artigos. O Quadro 1 a seguir apresenta as características de cada um deles.

ANO	TÍTULO	AUTORIA	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS ACHADOS
2017	Combination of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Homocysteine Predicts the Post-Stroke Depression in Patients with Ischemic Stroke	Cheng, LS	Coorte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Níveis séricos elevados de Proteína C Reativa de Alta Sensibilidade (PCR-AS) e Homocisteína (HC) foram associados ao risco de desenvolver DPAVC dentro do primeiro ano após o AVC. ▪ HC melhorou a capacidade de PCR-AS para diagnosticar DPAVC, esses dois fatores combinados adicionam informações prognósticas na avaliação inicial da DPAVC. ▪ O tratamento para redução da inflamação e da HC pode oferecer um potencial alvo terapêutico para tentar suavizar o impacto dos déficits cognitivos.
2020	C-reactive protein and post-stroke depressive symptoms	Kowalska, K	Coorte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Níveis mais elevados de Proteína C Reativa (PCR) estão associados a maiores sintomas depressivos no 8º dia após o AVC, mas seus efeitos sobre os sintomas depressivos 3 meses após o AVC são menos significativos. ▪ A contribuição de fatores inflamatórios para a patogênese dos sintomas depressivos pós-AVC pode ser dependente do tempo após o AVC.
2018	Decreased level of irisin, a skeletal muscle cell- derived myokine, is associated with post-stroke depression in the ischemic stroke population	Tu, WJ	Ensaio clínico controlado	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Os níveis séricos de irisina em pacientes com depressão foram mais baixos em comparação com aqueles em pacientes sem depressão ▪ Níveis séricos reduzidos de irisina mostrou ser marcador biológico poderoso no risco de desenvolver DPAVC ▪ Baixos níveis de serotonina foram biomarcadores úteis para prever DPAVC. No entanto, a eficiência preditiva foi inferior à

				<p>da irisina</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Irisina mostrou uma capacidade discriminatória significativamente maior para prever DPAVC em comparação com outros biomarcadores, como PCR-AS, HC, idade e serotonina.
2012	Depression after minor stroke - prevalence and predictors	Altieri, M	Coorte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 40% dos pacientes com AVC isquêmico leve desenvolveram DPAVC durante um período de acompanhamento de 30 meses. Cerca de metade desses pacientes já estavam deprimidos em 1 mês. ▪ Em relação aos parâmetros demográficos e clínicos, foi encontrada uma correlação significativa entre DPAVC e o nível de escolaridade e diabetes. ▪ Não foi encontrado correlação entre o local ou lado da lesão e o desenvolvimentode DPAVC. ▪ Os sintomas depressivos mais frequentes em 1 mês foram inibição e desinteresse para o trabalho, indecisão, fadiga e tristeza. No entanto, apenas os sintomas depressivos de choro e sentimento de culpa foram associados ao aumento do risco de desenvolver DPAVC.
2017	Diabetes mellitus associated with late-onset post-stroke depression	Zhang, Y	Coorte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientes diabéticos e com AVC agudo eram mais propensos a apresentar sintomas depressivos em 3 meses após o AVC. Além disso, o estudo revelou que o alto grau de deficiência estava associado à DPAVC de início tardio. Essa deficiência foi avaliada pela escala de AVC NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale).
2018	Ethnic Differences in Prevalence of Post-stroke Depression	Dong, L	Coorte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Os mexicanos-americanos tiveram maior prevalência de DPAVC em 90 dias do que os brancos não hispânicos. ▪ O menor nível de escolaridade contribuiu para a diferença étnica na prevalência de DPAVC em 90 dias.
2018	Impact of	Xiao, M	Coorte	<ul style="list-style-type: none"> • Pré-diabetes estava

	prediabetes on poststroke depression in Chinese patients with acute ischemic stroke		prospectivo	associada à DPAVC e pode predizer seu desenvolvimento em 1 mês pós-AVC. Em subgrupos de pré-diabetes, os pacientes com Hemoglobina Glicada (HbA1c) 5,7% a 6,4% eram mais propensos a desenvolver DPAVC em comparação com os grupos de glicose dentro dos valores ideais, glicemia em jejum diminuída e o grupo de tolerância à glicose diminuída.
2021	Influence of inflammatory status in the acute phase of stroke on post-stroke depression	Liegey, JS	Coorte	<ul style="list-style-type: none"> • A maioria dos biomarcadores de inflamação, como PCR, contagem de linfócitos e contagem de neutrófilos, está fracamente associada à DPAVC, adicionando valor insignificante aos modelos preditivos. Embora eles sugiram a implicação da inflamação na patogênese da DPAVC, eles não são úteis para prever seu desenvolvimento.
2017	Post-stroke depression - different characteristics based on follow-up stage and gender—a cohort perspective study from Mainland China	Wang, Z	Coorte	<ul style="list-style-type: none"> • Os fatores de risco para DPAVC foram diferentes na fase aguda e na fase crônica do AVC. Na fase aguda, o gênero feminino e a pontuação do NIHSS na admissão foram fatores de risco independentes. No estágio crônico, a pontuação do NIHSS na admissão, tabagismo, lesão no lobo frontal e morar sozinho foram fatores de risco para DPAVC, enquanto um maior nível de escolaridade foi um fator protetor.
2018	Post-stroke depression and cognitive impairment - Study design and preliminary findings in a Brazilian prospective stroke cohort (EMMA study)	Baccaro, A	Análise transversal exploratória Coorte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatores de risco cardiovascular não foram associados com DPAVC ou comprometimento cognitivo (CC) ▪ A ocorrência de AVC do lado esquerdo foi associada a uma maior frequência de CC (71,4%), mas não com DPAVC. ▪ A falta de associação entre DPAVC e lesões neuroanatômicas podem ser justificadas pela menor frequência de depressão, quando comparada ao número de pacientes com CC após acidente vascular cerebral cerebral, independentemente do seu

				<p>subtipo.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Níveis mais elevados de serotonina foram mais associados aos pacientes com DPAVC do que aos pacientes sem DPAVC, mas ainda dentro da normalidade. ▪ Fatores demográficos podem estar associados ao desenvolvimento de depressão ou CC após um acidente vascular cerebral.
2014	Poststroke depression and its multifactorial nature - Results from a prospective longitudinal study	Ryck, A	Estudo epidemiológico prospectivo e longitudinal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Os sintomas depressivos são frequentes, com pouca mudança na prevalência durante o acompanhamento de 18 meses após o AVC. ▪ Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa em relação ao gênero. ▪ Aos 6 meses pós-AVC, os pacientes deprimidos eram mais jovens do que os não deprimidos. ▪ Pacientes com DPAVC eram mais fisicamente e cognitivamente prejudicados, tinham maior gravidade de AVC e pontuações médias de resultados em escalas de avaliação como, por exemplo, Mini exame do estado mental (MEEM). Eram também mais dependentes de cuidados e tinham menos qualidade de vida medida pela Escala de Impacto do AVC do que pacientes não deprimidos. ▪ A apraxia foi consistentemente associada com DPAVC até 18 meses pós-AVC e deve ser mais considerada como um possível fator de risco para DPAVC em pesquisas futuras. <p>Pacientes com problemas de relacionamento tiveram um risco 3 vezes maior de se tornarem deprimidos em um período em torno de 18 meses pós-AVC e, portanto, é um fator de risco adicional a ser considerado para DPAVC.</p>
2020	Predictors of Early-Onset Depression after First-Ever	Rabi-Žikić, T	Coorte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Os preditores independentes de depressão de início precoce após AVC foram episódios

	Stroke		<p>depressivos anteriores, disfunção cognitiva e déficit neurológico mais grave.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Havia mais mulheres no grupo de pacientes deprimidos (53%) e mais homens no grupo de pacientes não deprimidos (77%). ▪ Uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre pacientes deprimidos e não deprimidos de acordo com a existência de um evento negativo importante na vida nos seis meses anteriores ao AVC. ▪ Não houve diferença estatisticamente significativa na localização da lesão entre pacientes com DPAVC e sem DPAVC. ▪ Considerando o estado neurológico, valores médios significativamente maiores do escore NIHSS (7,6) foram registrados no grupo de pacientes com depressão do que nos pacientes sem depressão (5,2). ▪ Na análise do estado civil dos pacientes, foi encontrada diferença estatisticamente significativa, a qual demonstrou que pacientes solteiros são mais propensos a desenvolver DPAVC. ▪ A relação entre o nível de educação e a gravidade dos sintomas de depressão não foi encontrada. ▪ Não houve diferença estatisticamente significativa considerando o percentual de pacientes empregados com os desempregados no desenvolvimento da DPAVC. ▪ Fatores de risco para doenças cerebrovasculares, como hipertensão, diabetes e doenças cardíacas, não foram consideradas fatores de risco para DPAVC. A única diferença estatisticamente significativa encontrada referiu-se à obesidade, uma vez que a obesidade está intimamente relacionada a um transtorno
--	--------	--	---

				depressivo. <ul style="list-style-type: none"> Disfunções cognitivas são preditores independentes de depressão de início precoce após o AVC. A pontuação média do NIHSS foi significativamente maior em pacientes deprimidos do que não deprimidos, bem como em pacientes com hemiparesia ou hemiplegia e disfasia.
2021	Prevalence and predictors of new onset depression in the acute phase of stroke	Isuru, A	Estudo transversal descritivo	<ul style="list-style-type: none"> A análise com relação ao sexo, duração da hipertensão pré-existente, índice de Barthel e a localização anatômica do AVC foram independentemente associados com DPAVC. Sendo mais comum em mulheres, e nos pacientes com hipertensão por um período mais longo. Índice de Barthel mais baixo indicando maior dependência funcional e acidentes vasculares cerebrais envolvendo o lobo temporal foram mais prevalentes em pacientes com DPAVC, porém sem predileção por lado da lesão.
2021	Sex Differences in Post-Stroke Depression in the Elderly	Mayman, N	Coorte retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com AVC do sexo feminino, em comparação com os homens, tinham 20% mais probabilidade de desenvolver DPAVC, e teve um risco cumulativo consistentemente maior de DPAVC ao longo de 1,5 anos de acompanhamento.
2020	The Prevalence and Predictors of Post-Stroke Depression and Anxiety During COVID-19 Pandemic	Ahmed, Z	Estudo Prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> O aumento de DPAVC está relacionado à gravidade do AVC e isso não mudou significativamente durante a pandemia; no entanto, a ansiedade pós-AVC mostrou um pico perceptível. A privação social e a falta de atividades de reabilitação estão relacionadas significativamente a ambos.

Quadro 1: Características dos estudos incluídos na revisão integrativa.

Fonte: Dados da pesquisa.

Dentre os estudos selecionados, 47% foram realizados na Ásia, 33% na Europa, 13% na América do Norte e 6% na América do Sul, tendo este último continente como o único país representante o Brasil. A China representou 33% de todas as pesquisas

contidas nesta revisão e o maior estudo analisado foi publicado pelos Estados Unidos, o qual possui uma amostra extensa sendo composta por 90.474 mulheres e 84.427 homens, totalizando 174.901 pacientes no estudo de Mayman et al (2021). A distribuição dos estudos por continente está representada no gráfico a seguir:

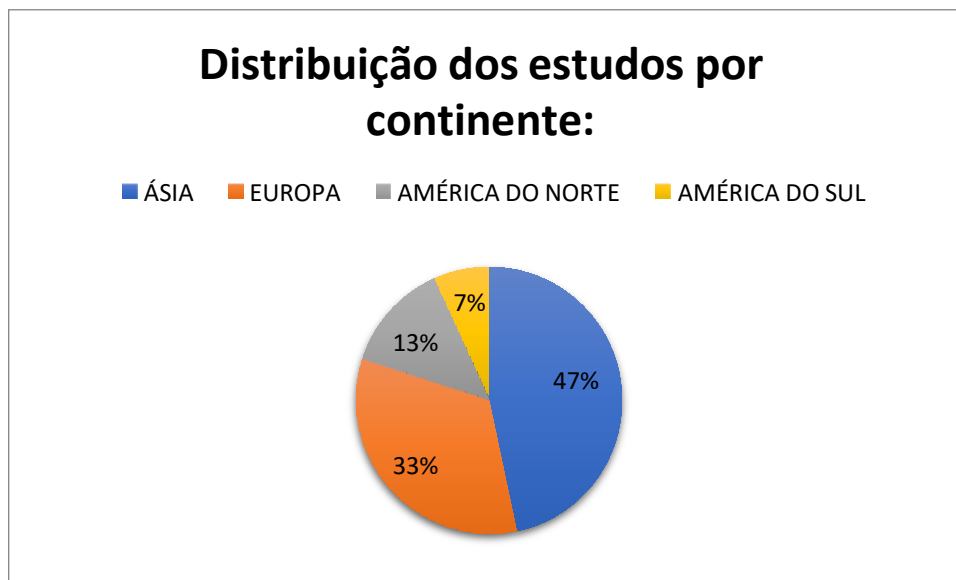


Gráfico 1: Distribuição dos estudos selecionados por continente.

Em contraste com esse estudo americano de maior amostra temos o de menor amostra na Arábia Saudita, portando 50 pacientes e retratando a Pandemia de Covid-19 como um possível cenário para aumentar o risco de DPAVC. Entretanto, Ahmed et al (2020) demonstrou que o aumento de DPAVC está relacionado à gravidade do AVC e isso não mudou significativamente durante a pandemia. Mas a ansiedade pós-AVC mostrou um pico perceptível. A privação social e a falta de atividades de reabilitação relacionam-se significativamente a ambos.

Do ponto de vista laboratorial, segundo Cheng et al (2017) níveis séricos elevados de PCR-AS e HC foram associados ao risco de desenvolver DPAVC dentro do primeiro ano após o AVC e Kowalska et al (2020) acrescenta que níveis mais elevados de PCR estão associados a maiores sintomas depressivos no 8º dia após o AVC, mas seus efeitos sobre os sintomas depressivos três meses após o AVC são menos significativos. Portanto, a contribuição de fatores inflamatórios para a patogênese dos sintomas depressivos pós-AVC pode ser dependente do tempo após o acidente cerebrovascular.

Além dos marcadores inflamatórios, Tu et al (2018) analisou também que os níveis séricos de irisina em pacientes com depressão foram mais baixos em comparação com aqueles em pacientes sem depressão, propondo então que este seria um marcador biológico poderoso no risco de desenvolver DPAVC, sendo superior aos demais biomarcadores citados anteriormente. Outro hormônio avaliado nesta pesquisa foi a serotonina, que em baixos níveis foi útil para prever DPAVC. No entanto, a eficiência preditiva foi também inferior à da irisina.

Todavia, o estudo brasileiro Baccaro et al (2018) constatou o oposto, apontando que os níveis mais elevados de serotonina foram mais associados aos pacientes com DPAVC do que os sem DPAVC. E sendo também contrário aos estudos dos marcadores inflamatórios, segundo Liegey et al (2021), a maioria dos biomarcadores de inflamação, como PCR, contagem de linfócitos e contagem de neutrófilos, está fracamente associada à DPAVC, adicionando valor insignificante aos modelos preditivos. Embora eles sugeriram a implicação da inflamação na patogênese da DPAVC, eles não são úteis para a previsão de DPAVC.

As pesquisas também encontraram AVC prévio, demência e fatores de risco cardiovasculares, como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Diabetes Mellitus (DM) como preditores ao desenvolvimento dessa condição estudada. Isuru et al (2021) observou que nos pacientes com hipertensão por um período mais longo o desenvolvimento de DPAVC foi mais prevalente do que nos pacientes sem essa condição clínica ou com diagnóstico recente de HAS. Contrapondo esse estudo, Baccaro et al (2018) e Rabi-žikić et al (2020) relataram que não houve associação entre fatores de risco cardiovascular com desenvolvimento de DPAVC ou comprometimento cognitivo.

Com relação à Diabetes Mellitus Altieri et al (2012) corroborou com Zhang et al (2017) e Xiao et al (2018) no que diz respeito a pacientes pré-diabéticos e diabéticos estarem mais propensos a desenvolver DPAVC, apesar do tempo de aparição dos sintomas serem diferentes. Afinal, a condição clínica de pré-diabetes pode prever o desenvolvimento de depressão em um mês pós-AVC. Enquanto pacientes com DM foram mais propensos a DPAVC de início tardio.

A gravidade do AVC, segundo pontuação do NIHSS ou da Escala de Rankin

modificada (mRs), também se comportou como fator predisponente à DPAVC de forma crescente de acordo com Ryck et al (2014), Rabi-žikić et al (2020), Wang et al (2017) e Ahmed et al (2020).

No que diz respeito à lateralização do AVC, nenhum estudo apontou ligação concreta com o desenvolvimento de DPAVC, mas sim estaria relacionado ao comprometimento cognitivo nos casos de lesão em hemisfério esquerdo. (BACCARO et al., 2018). Segundo Rabi-žikić et al (2020), e Altieri et al (2012) não houve diferença estatisticamente significativa na localização da lesão entre pacientes com DPAVC e sem DPAVC. Porém, Wang et al (2017) apontou que a lesão no lobo frontal seria um fator de risco para DPAVC.

Em relação aos parâmetros demográficos, Isuru et al (2021), Rabi-žikić et al (2020), Mayman et al (2021) e Wang et al (2017) encontraram uma correlação significativa quanto ao gênero feminino, sendo este mais acometido quando comparado ao sexo masculino. Entretanto, Ryck et al (2014) pontuou que não foi encontrada diferença estatisticamente significativa em relação ao gênero. Outros parâmetros como, por exemplo, episódios depressivos anteriores, obesidade, solteirice, Rabi-žikić et al (2020), velhice, viuvez Tu et al (2018), morar sozinho Wang et al (2017), problemas relacionais Ryck et al (2014), privação social, Ahmed et al (2020) foram vistos como fator de risco para DPAVC. Porém, o fato de estar ou não empregado não obteve relação com o desenvolvimento de DPAVC segundo Rabi-žikić et al (2020).

No estudo de Dong et al (2018) os mexicanos-americanos tiveram maior prevalência de DPAVC em 90 dias do que os brancos não hispânicos. O menor nível de escolaridade contribuiu para a diferença étnica na prevalência de DPAVC em 90 dias. Tratando-se ainda do nível de escolaridade Altieri et al., (2012) notou que indivíduos com menos de 8 anos de ensino desenvolveram mais DPAVC do que os demais e que um maior nível de escolaridade seria, na verdade, um fator protetor segundo Wang et al (2017). Porém, Rabi-žikić et al (2020) apontou que a relação entre o nível de educação e a gravidade dos sintomas de depressão não foi encontrada.

Observou-se também neste trabalho o uso das escalas para avaliação de AVC e depressão, sendo o NIHSS a mais utilizada para avaliar a gravidade do AVC, presente

em 80% dos trabalhos selecionados. Na avaliação de depressão a Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) foi utilizada em mais de 50% dos trabalhos e o DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) foi referenciado em 60%. Para avaliar o nível de dependência funcional a Escala de Rankin modificada (mRs) foi utilizada em 7 trabalhos. O Mini exame do estado mental (MEEM) foi inserido em alguns estudos para avaliação da função cognitiva, como foi o caso do estudo brasileiro de Baccaro et al (2018) e o estudo na Bélgica de Ryck et al (2014). Outras escalas também foram citadas, tais como: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), Escala de Cornell para Depressão (CSD), Índice de Barthel (IB), Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery e Åsberg (MADRS).

Numa amostra geral, na qual foram incluídos todos os pacientes dos 13 estudos, obtivemos um total de 5339 pacientes, dentre estes 1477 pacientes, que representa 28% da amostragem, apresentaram sintomas depressivos ou diagnóstico de DPAVC em algum momento dos seus respectivos estudos, esses dados estão também representados no gráfico abaixo:

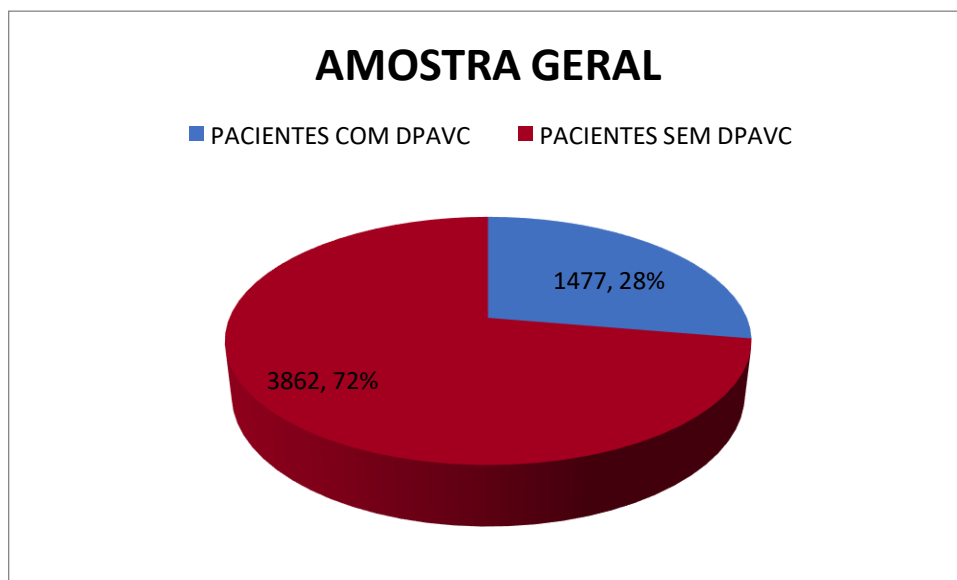


Gráfico 2: Análise geral dos pacientes dos estudos selecionados.

Dois artigos foram excluídos dessa amostragem geral, sendo eles: Predictors of Early-Onset Depression after First-Ever Stroke, Rabi-Žikić (2020), pois sua amostra

ocorreu por conveniência e Sex Differences in Post-Stroke Depression in the Elderly, Mayman (2021) porque esse estudo explana apenas as diferenças sexuais em relação ao risco de desenvolver DPAVC não expondo o número de pacientes que tiveram sintomas depressivos ou diagnóstico de DPAVC.

DISCUSSÃO

Em nível mundial, o Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a segunda principal causa de morte, e, no Brasil, é a principal causa de morte em pacientes a partir de 45 anos, além de ser uma das principais causas de internação hospitalar, causando, na grande maioria dos pacientes, algum tipo de deficiência (parcial ou completa).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o AVC é definido como rápido desenvolvimento de sinais e sintomas clínicos de um distúrbio focal (ocasionalmente global) das funções cerebrais, com duração superior a 24 horas ou que conduzam à óbito sem outra causa aparente além da causa vascular.

Liegey et al. (2020) relata que a DPAVC é a comorbidade mais comum em pacientes após o AVC impactando em diversas áreas da vida de um indivíduo e afetando negativamente a reabilitação e sobrevivência dos pacientes. Apesar de muitos estudos e da ampla gama de variáveis estudadas desde o descobrimento da DPAVC, a incerteza permanece sobre os fatores de risco específicos para a mesma.

A prevalência da DPAVC está em torno de 30%, com a maioria dos pacientes desenvolvendo os primeiros sintomas logo após este evento. Por isso, faz-se necessário o reconhecimento da presença dos sintomas depressivos o quanto antes, afinal, este é o primeiro passo na melhoria do atendimento às pessoas que sofrem do transtorno. (BACCARO et al., 2018).

Por unanimidade, os estudos relatam que a DPAVC é de caráter multifatorial, dentre esses muitos fatores temos: idade, sexo, fatores genéticos, etnia, formação cultural, historia médica e psiquiátrica, tipo e gravidade do AVC bem como a localização da lesão e o grau de deficiência. Mas os resultados em relação a cada um desses fatores não são sempre consistentes.

Os fatores psicossociais, segundo XIAO et al., (2018) da DPAVC incluem principalmente comprometimento neurológico após acidente vascular cerebral, incapacidade para o trabalho e mudança de status na sociedade e na família. Considerando a alta prevalência, mortalidade e influência significativa da DPAVC na recuperação neurológica, é evidente que a depressão contribui substancialmente para o fardo da doença após o AVC.

Saber identificar os sintomas e o momento certo de lançar mão de diferentes condutas terapêuticas é essencial para a melhora da qualidade de vida e para a redução do grau de invalidez provocada no paciente, como foi evidenciado no artigo de Isuru et al (2021). Diante disso, uma avaliação clínica minuciosa dos pacientes com AVC pode ajudar a reconhecer indivíduos em alto risco.

Os fatores de risco citados nos estudos de Ryck et al (2014) e Rabi-Žikić (2020) com mais frequência para DPAVC são: sexo feminino, história de episódios depressivos anteriores, gravidade do AVC, deficiências e dependências funcionais e falta de apoio familiar e social. No entanto, esses dados ainda são inconclusivos.

No estudo de Wang et al (2017) a prevalência de DPAVC foi de 25,4, 17,6 e 12,4%, respectivamente 2 semanas, 3 meses e 12 meses após o AVC. Pacientes do sexo feminino tiveram maior prevalência de DPAVC em comparação com pacientes do sexo masculino (31,4 vs. 22,4% 2 semanas após o AVC; 20,05 vs. 16,22% 3 meses após o AVC; 15,04 vs. 11,05% 12 meses após o AVC). Na fase aguda do AVC, o gênero feminino e o escore NIHSS foram fatores de risco independentes para DPAVC. No entanto, na fase crônica do AVC, os fatores de risco para DPAVC foram diferentes. Aos 3 meses, pontuação NIHSS, tabagismo e lesão do lobo frontal foram fatores de risco independentes para DPAVC. Por outro lado, o nível de escolaridade foi um fator de proteção. Cerca de 12 meses após o início do AVC, o alto escore NIHSS e morar sozinho foram fatores de risco para DPAVC.

Há ainda as hipóteses relacionadas ao motivo pelo qual a prevalência é maior no sexo feminino. Segundo Mayman et al (2021), as mudanças nos níveis de estrogênio contribuem para a depressão e declínio cognitivo quando associados ao período pós menopausa juntamente com desregulações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal,

processos inflamatórios em mudanças nos circuitos subcorticais pré-frontais.

Zhang et. al (2017) em seu estudo na população chinesa observou que diabetes, maus hábitos de vida, comprometimento cognitivo e comportamento anti-social foram sugeridos como subjacentes ao surgimento da DPAVC, estes dados são sustentados por hipóteses de revisões sistemáticas e estudos observacionais sobre este tema. Altieri et al (2012) corroborou com Zhang et al (2017) e Xiao et al (2018) que a propensão à DPAVC é maior em pacientes pré-diabéticos e diabéticos e neles o tempo de aparição dos sintomas são diferentes. A condição clínica de pré-diabetes pode prever o desenvolvimento de depressão em um mês pós-AVC enquanto pacientes com DM estão mais propensos a sintomas tardios de depressão.

Em relação à localização do AVC, Ryck et al (2014) traz em seu estudo que a DPAVC está provavelmente associada a danos do lobo frontal, temporal, gânglios da base, tronco cerebral, circuitos ventrais e déficits na neurotransmissão química correspondente. Também foi descoberto que há uma associação entre a frequência, gravidade do AVC e a proximidade da lesão com o polo frontal, ou seja, quanto mais perto a lesão está do polo frontal, mais grave podem ser os sintomas depressivos.

Análises de subgrupos de acordo com diferentes estágios de AVC destacam que o risco de depressão está associado a acidente vascular cerebral no hemisfério esquerdo na fase aguda (1 mês), mas se relaciona com o curso do hemisfério direito no estágio subagudo (1-6 meses). Ainda há um debate na associação entre a localização da lesão e a ocorrência de depressão devido a achados contraditórios. Isso pode ser explicado pelo fato de que as características clínicas de DPAVC diferem dependendo de sua correlação anatômica.

No que diz respeito a inflamação sistêmica pós-AVC, essa pode ser um potencial alvo terapêutico. Deste modo, uma melhor compreensão das relações entre a inflamação periférica e a depressão é clinicamente importante. A inflamação periférica pode contribuir para a fisiopatologia dos principais transtornos depressivos. Nos artigos de Kowalska et. al (2020), Cheng et al (2017), Xiao et al (2017) e Liegey et al (2021) registrou-se o aumento de citocinas inflamatórias, como IL-1, IL-6, IL-18 e fator de necrose tumoral (TNF) -alfa, após o acidente vascular cerebral. E o nível sérico de

proteína C reativa é relatado como um importante preditor de ocorrência de DPAVC e severidade.

Através de um estudo que recrutou 572 pacientes com AVC isquêmico e AIT (ataque isquêmico transitório), foi medido a proteína C reativa dentro de 48 horas após o início do evento e os sintomas depressivos foram avaliados no oitavo dia e 3 meses após em respectivamente 405 e 306 pacientes. Na análise, o valor da PCR > 9,2 mg / L foi associado a sintomas de depressão no oitavo dia após AVC e PCR > 4,3 mg / L foi associado a sintomas depressivos 3 meses após o AVC. No geral da análise, o nível de PCR mais alto foi relacionado a sintomas depressivos no oitavo dia, mas não em 3 meses após o AVC. Em conclusão, níveis mais elevados de PCR estão associados a maiores sintomas depressivos no oitavo dia após o AVC, mas seus efeitos nos sintomas depressivos 3 meses após o AVC são menos significativos.

O estudo de Tu et al (2018) trouxe além dos marcadores inflamatórios já citados, a provável intervenção hormonal através da irisina, que é um pequeno hormônio polipeptídico secretado como um produto da fibronectina tipo III com a proteína 5 (FNDC5). O nível secretado de irisina é comumente aumentado por exercício. As evidências deste estudo foram os seguintes: (1) níveis séricos de irisina em pacientes com depressão foram menores em comparação com aqueles em pacientes sem depressão; (2) níveis séricos reduzidos de irisina foram poderosos marcadores biológicos do risco de desenvolvimento de DPAVC mesmo após ajuste por variáveis e, portanto, pode ser usado como um futuro alvo terapêutico em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico; e (3) irisina mostrou uma significativa maior capacidade discriminatória para prever DPAVC em comparação com outros biomarcadores, como PCR-AS, HC, idade e serotonina.

Somado a todos os pontos citados, pacientes com AVC apresentam ainda desafios únicos para identificar o quadro depressivo de fato, pois os sintomas neurológicos decorrentes do AVC podem prejudicar a percepção da DPAVC. O reconhecimento precoce, prevenção e tratamento de DPAVC são vitais para a recuperação e prognóstico de sobreviventes de AVC. Uma vez que existem muitos fatores de risco para a DPAVC, é importante além da identificação dos sintomas depressivos na fase aguda, a análise do

tempo de início, características, gravidade e acompanhamento psicológico e sintomas somáticos de depressão além de uma avaliação geral do AVC incluindo seu tipo, localização, extensão, gravidade e comprometimento no paciente visto que há uma significativa prevalência de DPAVC. (ISURU et al., 2021)

Não há critérios de diagnóstico precisos para DPAVC. Alguns estudos como Cheng et al (2017) e Tu et al (2018) adotaram os critérios de diagnóstico do DSM-IV para depressão maior ou apenas levaram em conta escalas de avaliação de depressão para diagnosticar DPAVC. O transtorno foi simplesmente definido como um "transtorno depressivo devido à outra condição médica " e classificado em três subtipos - com características depressivas (F06.31), com um episódio de tipo depressivo maior (F06.32), ou com recursos (F06.34).

As ferramentas clínicas para o diagnóstico de DPAVC carecem de especificidade e são difíceis de usar rotineiramente, resultando em uma proporção significativa de pacientes deprimidos não diagnosticados ou não tratados. O diagnóstico incorreto ou tardio de DPAVC ou nenhum tratamento é frequente em ambientes clínicos em todo o país. Deve-se então avaliar em todos os pacientes: 1) Antecedentes pessoais e familiares; 2) sintomas depressivos: ainda que não haja uma escala padrão ouro, lançam-se mão das escalas de autoavaliação e de avaliação do observador como ferramentas (HADS, HAM-D, mRs, MEEM...); 3) as especificidades do episódio de AVC de cada paciente; 4) Identificar os fatores de risco; 5) melhor forma de intervenção.

Essas escalas utilizadas fornecem informações sobre a frequência e gravidade dos sintomas depressivos, mas seu uso como um instrumento de diagnóstico raramente foi validado. Por outro lado, está claramente estabelecido que a existência de depressão deve ser verificada com base em um exame estruturado do estado mental e deve atender aos critérios diagnósticos estabelecidos para um transtorno depressivo específico.

Os avanços mais significativos talvez sejam no tratamento e prevenção da DPAVC. Diversos estudos demonstraram a eficácia de antidepressivos. A utilização dos antidepressivos tem o intuito de se utilizado precocemente, eliminar ou aliviar os sintomas depressivos, aumentar a recuperação física e cognitiva do AVC. A primeira linha de tratamento consiste nos Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina (ISRS) e há

estudos que defendem a utilização de antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamina oxidase, que aumentariam os níveis de serotonina que estaria prejudicado no AVC pelo acometimento do sistema colinérgico e via descendente da dor. No entanto, ainda são necessários estudos controlados que incluam as lacunas desse tratamento, levando em consideração a tolerabilidade da medicação em pacientes de idade mais avançada, o tempo de duração do tratamento (TU et al., 2018).

Existem várias áreas de incerteza na pesquisa de DPAVC. Não há limite de tempo acordado para diferenciar entre a fase aguda e a fase tardia ao descrever DPAVC, o que leva a inconsistências nas taxas de prevalência entre os estudos. De toda forma o tratamento ao paciente com depressão pós-AVC deve ir além da intervenção medicamentosa, é necessária uma intervenção multidisciplinar, incluindo fisioterapia, terapia psicológica, fonoaudiologia, amedicação e uma boa relação médico-paciente em conjunto com a rede de apoio familiar. Em geral, a psicoterapia e a utilização de antidepressivos demonstraram melhoras na redução da mortalidade, atividades diárias e função cognitiva.

CONCLUSÃO

Diante desses tópicos, a identificação dos fatores de risco, sintomas e o manejo precoce do paciente com depressão após AVC parece ser a melhor maneira de prevenir a evolução de desfechos desfavoráveis no paciente. Os parâmetros mais prevalentes já estudados devem ser analisados em todos os pacientes pós-AVC que apresentem ou não sintomas visíveis de depressão. Dentre eles, o humor pseudobulbar, o histórico pessoal e familiar, variáveis demográficas e sociais apresentam-se como ferramenta importante para uma conduta e intervenção multidisciplinar.

REFERÊNCIAS

AHMED, Z.M., KHALIL, M.F., KOHAIL, A.M., ELDESOUKY, I.F., ELKADY, A., SHUAIB, A. The Prevalence and Predictors of Post-Stroke Depression and Anxiety During COVID-19 Pandemic. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 29, No. 12 (2020): 105315. Acessado em: 17/09/2021

- ALTIERI, M., MAESTRINI, I., MERCURIO, A., TROISI, P., SGARLATA, E., REA, V., DI PIERO, V., & LENZI, G. L. (2012). Depression after minor stroke: Prevalence and predictors. *European Journal of Neurology*, 19(3), 517– 521. Disponível em <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03583.x> acessado em: 25/07/2021
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais DSM-IV. São Paulo: Manole, 1994.
- BACCARO, A., WANG, Y., CANDIDO, M., CONFORTO, A.B., BRUNONI, A.R., LEITE, C.C., FILHO, G.B., LOTUFO, P.A., BENSENOR, I.M., GOULART, A.C. Post-stroke depression and cognitive impairment: study design and preliminary findings in a Brazilian prospective stroke cohort (EMMA study), *Journal of Affective Disorders* (2018), doi: Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.003> acessado em: 25/07/2021
- CHENG, L.S., TU, W.J., SHEN, Y. et al. Combination of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Homocysteine Predicts the Post-Stroke Depression in Patients with Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol* 55, 2952–2958 (2018). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0549-8> acessado em: 25/07/2021
- DENNIS, M; KADRI, A; COFFEY, J; Depression in older people in the general hospital: A systematic review of screening instruments; *Age and Ageing*; 2012; 41; p. 148-154. Acessado em: 05/07/2021
- DONG, L., SÁNCHEZ, N.B, SKOLARUS, L.E, MORGENSTERN, L., LISABETH. Ethnic Differences in Prevalence of Post-stroke Depression. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018; 11:e004222. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004222 acessado em: 24/07/2021
- ISURU, A., HAPANGAMA, A., EDIRIWEERA, D., SAMARASINGHE, L., FONSEKA, M., RANAWAKA, U. Prevalence and predictors of new onset depression in the acute phase of stroke, *Asian Journal of Psychiatry*, Volume 59, 1876-2018, (2021). Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102636>. Acessado em: 05/06/2021
- JESTE, DV; LIEBERMAN, JA; FASSLER, D; PEELE, R; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V); American Psychiatric Association; 2013
- KOWALSKA, K., PASINSKA, P., KLIMIEC-MOSKAL, E. et al. C-reactive protein and post-stroke depressive symptoms. *Sci Rep* 10, 1431 (2020). Disponível em <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58478-6> acessado em: 12/08/2021
- LYEGEY, J.S., SAGNIER, S., DEBRUXELLES, S., POLI, M., OLINDO, S., RENOU P., ROUANET, F., MOAL, B., TOURDIAS, T., SIBON, I. Influence of inflammatory status in the acute phase of stroke on post-stroke depression. *R. Neurologique*, Vol.177, 941-946, (2021). Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.11.005>. acessado em: 26/07/2021
- MAYMAN, N.A., TUHRIM, S., JETTE, N., DHAMOON, M.S., STEIN, L.K. Sex Differences in Post-Stroke Depression in the Elderly. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 30, No. 9 (2021): 105948 acessado em: 05/06/2021

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Acidente Vascular Cerebral, 2013

POHJASVAARA, T; LESKELA, M; VATAJA, R; KALSKA, H; YLIKOSKI, R; HIETANEN, M; LEPPAVUORI, A; KASTE, M; ERKINJUNTTI, T; Post- Stroke Depression, executive dysfunction and functional outcome; *Eur J Neurol*; 2002; 9(3); p. 269- 75

RABI-ŽIKIĆ, T., ŽIVANOVIĆ, Ž., DAJIC, V., SIMIC, S., RUŽIČKA-KALO, S., SLANKAMENAC, S., ZIKIC, M. Predictors of early-onset depression after first-ever stroke. *Acta Clin Croat* 2020; 59:81-90. doi: 10.20471/acc.2020.59.01.10 acessado em: 05/06/2021

RYCK, A., FRANSEN, E, BROUNS, R., GEURDEN, M., PEIJ, D., MARIEN, P., DEYNG, P.P., ENGELBORGH, S. Poststroke depression and its multifactorial nature: Results from a prospective longitudinal study. *Journal of the Neurological Sciences*,159-166, (2014). Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.09.038> acessado em: 26/07/2021

TU, W.J., QIU, H.C., LIU, Q. et al. Decreased level of irisin, a skeletal muscle cell-derived myokine, is associated with post-stroke depression in the ischemic stroke population. *J Neuroinflammation* 15, 133 (2018). Disponível em <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1177-6> acessado em: 12/08/2021

VILLA, R. F., FERRARI, F., & MORETTI, A.. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacology & therapeutics*, 184, 131–144, (2018). Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.11.005> Acessado em: 17/08/2021

XIAO, M., WANG, Q., REN,W., ZHANG, Z., WU, X., WANG, Z., FENG, L., CHEN, S., HE, J. Impact of prediabetes on poststroke depression in Chinese patients with acute ischemicstroke,(2018), DOI: 10.1002/gps.4878. Acessado em: 24/07/2021

WANG, Z, ZHU, M. SU, Z, GUAN, B., WANG, A., WANG, Y, ZHANG, N., WANG, C. Post-stroke depression: different characteristics based on follow-up stage and gender—a cohortperspective study from Mainland China, *Neurological Research*, 2017. DOI: 10.1080/01616412.2017.1364514 acessado em: 26/07/2021

ZHANG, Y, HE, J, LIANG, H., LU, W, YANG, G., LIU, J, ZENG, L. Diabetes mellitus is associated with late-onset post-stroke depression,*Journal of Affective Disorders*, 221, 222- 226, (2017). Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.045> acessado em: 25/07/2021

Submissão: junho de 2023. Aceite: setembro de 2023. Publicação: outubro de 2023.