2013;27[2]:58-64
ARQUIVOS DE MEDICINA

DEPRESSÃO E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: CAUSA OU CONSEQUÊNCIA?

Inês Ferraz[1], Andreia Norton[1], Celeste Silveira[1,2]

RESUMO

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo e a depressão é a perturbação psiquiátrica que mais vezes se lhe associa. A depressão pós-AVC ocorre no contexto de um acidente vascular cerebral clinicamente aparente e estima-se uma prevalência de 33% com um pico de incidência nos primeiros seis meses.

A depressão pós-AVC é uma condição multifatorial. A idade e características inerentes a cada individuo afetado, apoio familiar e social, défices funcionais e grau de dependência associada, localização e extensão do dano cerebral, partilha de outras comorbilidades vasculares são alguns dos fatores associados ao seu desenvolvimento.

A depressão no contexto de um AVC tem sido interpretada como uma reação previsível à nova condição de incapacidade ou como um fator de risco para a ocorrência desse evento vascular. No entanto, as hipóteses das aminas biogénicas, das citoquinas e da depressão vascular apontam para uma correlação bidirecional entre eventos vasculares e depressão.

A depressão tem um forte impacto na recuperação funcional pós-AVC e na mortalidade a longo prazo, tornando-se essencial um diagnóstico precoce e um tratamento atempado de forma a permitir uma melhor reabilitação física e emocional destes doentes.

PALAVRAS-CHAVE: DEPRESSÃO, AVC, DEPRESSÃO PÓS-AVC, DEPRESSÃO VASCULAR, DOENÇA CEREBROVASCULAR

DEPRESSION AND STROKE: CAUSE OR CONSEQUENCE?

ABSTRACT

Stroke is a leading cause of death and disability worldwide. Depression is the most frequent psychiatric disorder associated with it, and post stroke depression (PSD) has an estimated prevalence of 33% and a peak incidence in the first 6 months after the event.

PSD is multifactorial. Patient age, personality traits, family and social support, functional deficits and disability, location and extension of the cerebral damage, and other vascular comorbidities are some of the factors associated with the condition.

Depression could be an expected reaction to the incapacity produced by stroke or be considered a risk factor for the occurrence of the vascular event. On other hand, the biogenic amines and the cytokines hypothesis, and the vascular depression concept support a bidirectional correlation between vascular events and depression.

Depression strongly affects the functional recovery and long term mortality after stroke, and therefore early diagnosis and treatment is essential to improve physical and emotional rehabilitation of these patients.

KEY-WORDS: DEPRESSION, STROKE, POSTSTROKE DEPRESSION, VASCULAR DEPRESSION, CEREBROVASCULAR DISEASE

1. CLÍNICA DE PSIQUIATRIA E SAÚDE MENTAL, CENTRO HOSPITALAR DE SÃO JOÃO

2. FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) representa a principal causa de morte e incapacidade prolongada no adulto a nível mundial, constituindo um importante problema de saúde pública com graves repercussões a nível pessoal, familiar, social e económico. As suas consequências extravasam o próprio individuo afetado, traduzindo o forte impacto desta patologia.[1]

Em Portugal poucos são os estudos epidemiológicos sobre doença vascular cerebral e acidente vascular cerebral em particular. Correia *et al*[2] determinou uma incidência anual de 2,79 por 1000 habitantes nas áreas rurais e urbanas da região Norte do país. Contudo, pelo envelhecimento da população é de prever que o número absoluto de doentes com AVC venha a aumentar. A elevada prevalência e incidência desta doença é o reflexo da alta prevalência de outras patologias que aumentam o risco de se vir a sofrer de doença vascular, de que são exemplos a hipertensão arterial (HTA), o tabagismo e a diabetes mellitus (DM). Portanto, pode ser considerada uma doença neurológica potencialmente prevenível, tendo em conta a prevenção dos seus fatores de risco bem como as suas nefastas consequências.[1]

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, o acidente vascular cerebral corresponde a uma síndrome de instalação súbita caracterizada pelo desenvolvimento de sintomas e/ou sinais neurológicos focais (de duração superior a 24h ou levando à morte), que são a evidência clínica de lesão numa área localizada do cérebro e consequentemente da perda de função.[3]

Por outro lado, a depressão é a perturbação psiquiátrica mais vezes reportada após AVC e surge mais frequentemente nesta patologia do que noutras doenças médicas com incapacidade, efeitos adversos e reabilitação comparáveis.[4] Por definição, a depressão pós-AVC é aquela que ocorre no contexto de um acidente vascular cerebral clinicamente aparente, o que difere da chamada depressão vascular associada a doença cerebrovascular silenciosa.[4] É uma entidade bem conhecida com referência na DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), onde a depressão surge como consequência fisiopatológica direta dessa condição física.[5]

A depressão pode ser assim uma consequência do AVC mas muitos são os estudos que a apontam também como causa do AVC e portanto como possível fator de risco.[6]

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Uma revisão sistemática de Hackett *et al*[7] reporta uma frequência de sintomas depressivos em 33% de todos os doentes pós-AVC durante o *follow-up*, com uma variação entre 14 e 41%. O pico de incidência da depressão estabelece-se nos 3 a 6 meses após o AVC, com uma variação entre 9 a 34% dos doentes. O risco mantém-se alto mesmo 1 a 3 anos depois, pelo que a prevalência da depressão pós-AVC pode ser ainda mais elevada, 25 a 79%.[7] Após 2 anos do evento, o risco de depressão é cerca de 6 vezes superior comparativamente a controlos emparelhados para a idade.[8]

Em Portugal, num estudo prospetivo de Caeiro *et al*[9] com 218 doentes, a prevalência de sintomas depressivos nos primeiros 4 dias após o AVC foi de 46% (n=178). Num estudo longitudinal restrospetivo de Barbosa *et al*[10] em doentes com o diagnóstico de AVC de novo internados numa unidade de reabilitação (n=56), a prevalência de depressão foi de 44,6%.

A prevalência da depressão pós-AVC varia ao longo dos estudos publicados, o que se prende com algumas limitações metodológicas. A heterogeneidade das amostras selecionadas nos diferentes estudos, quanto ao tamanho, aos critérios de inclusão e de exclusão, aos grupos controlo, à diversidade relativamente às variáveis sociodemográficas e ao tipo de AVC. Muitos deles não explicitam os métodos usados para o diagnóstico de depressão, nomeadamente quem o faz, os critérios e as escalas que utiliza, assim como o momento em que é feita essa avaliação.[4,7] Amostras provenientes de diferentes populações pós-AVC (hospitalares, ambulatório, comunidade ou centros de reabilitação) originam diferentes taxas de prevalência de depressão, sendo as mais elevadas as das populações hospitalares comparativamente às populações comunitárias. Este facto pode dever-se à concentração em unidades hospitalares e de reabilitação, de doentes com AVC clinicamente mais graves.[10]

Nalguns estudos não é tido em consideração a existência ou não de patologias psiquiátricas prévias ao AVC, nomeadamente, de perturbação depressiva. Nestes casos, o AVC poderia ser um fator de agravamento de uma perturbação já existente ou mesmo perpetuar um estado depressivo de base. Portanto, a inclusão de doentes com antecedentes de patologia psiquiátrica prévia ao AVC pode ser um fator confundidor na análise da fisiopatologia, dos aspetos epidemiológicos e psicológicos da depressão pós-AVC. Por outro lado, integrar na mesma análise perturbações psiquiátricas diferentes (depressão secundária ao AVC e depressão recorrente) pode originar uma superestimação da depressão pós-AVC e distorcer aspetos específicos da depressão pós-AVC.[11]

De forma semelhante, a existência de défices cognitivos ou de sinais neurológicos prévios ou sequelares ao AVC podem condicionar a colaboração de alguns doentes no estudo (atenção, memória, linguagem) levando à exclusão de indivíduos por questões de comunicação. O paradigma desta situação é a avaliação de sintomas depressivos em indivíduos afásicos pós-AVC.[12]

A maioria dos estudos existentes são retrospetivos, pelo que o desconhecimento da personalidade prémórbida é uma limitação importante.[13]

MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS

As principais teorias etiopatogénicas da depressão assentam em pressupostos biológicos e fisiológicos (hereditabilidade, alterações nos neurotransmissores, fatores endócrinos), psicológicos (personalidade, eventos de vida) e sociais (contexto sociofamiliar), que nalgum momento interagem entre si. A realidade clínica não confirma nem desmente cada um dos intervenientes, uma vez que a depressão na sua individualidade tem diversas formas de apresentação.[14]

Alguns dos fatores apontados como estando associados ao desenvolvimento de depressão pós-AVC são: o grau de dependência para as atividades diárias; a incapacidade física; o fraco suporte sociofamiliar (viver só); a idade avançada; acontecimentos de vida adversos antes do AVC (por exemplo, o luto); história familiar de patologia ansiosa ou do humor; neuroticismo elevado (pessimismo); perturbação do sono; género feminino; episódios prévios de depressão e de outros acidentes vasculares cerebrais; gravidade do AVC; défice cognitivo e atrofia cerebral (no *follow-up* aos 3 anos).[7,15]

Os jovens com incapacidade grave e limitação para o trabalho podem estar igualmente predispostos, pelo que devem ser vigiados pelo risco de depressão a longo prazo e depressão persistente.[16]

Ao longo dos tempos, a depressão pós-AVC foi sendo vista como uma reação psicológica expectável do indivíduo face à incapacidade física resultante do AVC. Contudo, em 1977, Folstein *et al*[17] descreveu a depressão como sendo mais frequente em indivíduos após AVC do que naqueles com limitações ortopédicas e níveis de incapacidade física semelhantes, levantando a hipótese da perturbação do humor ser uma consequência mais específica de

2013;27[2]:58-64
ARQUIVOS DE MEDICINA

um evento isquémico do que uma mera resposta à incapacidade motora, sugerindo assim que a lesão cerebral por si só poderia influenciar o humor.[18]

O debate relativamente à localização da lesão cerebral e a ocorrência de depressão tem sido longo, com resultados contraditórios baseados em diferentes metodologias.[12, 19] No entanto, já foram descritas algumas regiões cerebrais como estando potencialmente relacionadas com o desenvolvimento de depressão, tais como: lobo frontal esquerdo, córtex pré-frontal bilateral, córtex occipital direito, lesões esquerdas nos gânglios da base e lesões do hemisfério esquerdo, sobretudo lesões subcorticais.[18, 19] Vataja *et al*[20] num estudo de RM cerebral, relatou que a depressão após AVC era mais significativa quando existiam lesões isquémicas no circuito préfronto-subcortical sobretudo do hemisfério esquerdo. A investigação das regiões neuroanatómicas atingidas pelo AVC pode facilitar a generalização dos resultados entre estudos e levar a um maior conhecimento sobre a fisiopatologia da depressão pós-AVC.[11]

A depressão tem sido fortemente associada também à doença coronária,[21, 22] bem como a outras doenças crónicas como HTA[23, 24] e DM,[25] que são fatores de risco partilhados com a doença cerebrovascular. A elevada incidência de depressão após acidente vascular cerebral e após enfarte agudo do miocárdio pode refletir esta partilha de fatores de risco ou sugerir a existência de um outro mecanismo vascular em que a lesão isquémica poderá desregular os processos cerebrais envolvidos no humor.[6, 18] Por outro lado, os mecanismos subjacentes a esta associação poderão estar relacionados com estilos de vida pouco saudáveis, como o excesso de peso, tabagismo, diminuição do exercício físico, consumo de álcool, tão comuns entre os indivíduos deprimidos.[23,26] A disfunção do sistema nervoso autónomo, a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, processos inflamatórios[27] e ateroscleróticos, lesões da substância branca cerebral[28] e o aumento da atividade plaquetária têm sido descritos como podendo estar envolvidos.[21, 29]

Vários modelos patogénicos têm sido propostos para explicar a elevada prevalência de depressão pós-AVC. Por um lado, a vulnerabilidade psicossocial onde a depressão é considerada uma reação compreensível à doença cerebrovascular face à limitação de quem perceciona a sua nova condição, nomeadamente em termos de dependência, grau de incapacidade e suporte social.[30] Por outro lado, as agressões isquémicas podem afetar diretamente os mecanismos neuronais, provocando uma alteração nos circuitos fronto-subcorticais, a nível dos gânglios da base e do sistema límbico, originando uma hiporregulação serotoninérgica e monoaminérgica.[4, 30]

As hipóteses das aminas biogénicas e das citoquinas são as principais teorias relacionadas com a origem biológica da depressão pós-AVC. Segundo a hipótese das aminas biogénicas, as lesões isquémicas poderão levar à interrupção do transporte axonal das aminas nas vias ascendentes do tronco para o córtex cerebral, levando à diminuição de serotonina e noradrenalina nas estruturas límbicas e núcleos da base, originando os sintomas depressivos. O líquido cefalorraquidiano de doentes pós-AVC possui níveis mais baixos de ácido hidroxi-indolacético, um metabólito da serotonina.[30, 31]

A hipótese das citoquinas pressupõe que algumas das citoquinas pró-inflamatórias, como a IL-1, TNF-α, IL-6; IL-8 e IL-18, que estão envolvidas na iniciação e amplificação da resposta inflamatória à isquemia cerebral aguda, tenham também propriedades depressivogénicas uma vez que a lesão cerebral pode desregular esta atividade pro-inflamatória e levar ao aumento dos mecanismos de perda neuronal, sobretudo nas áreas límbicas. A ativação destas citoquinas despoleta os sintomas depressivos pelo aumento da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do metabolismo dos neurotransmissores como a dopamina, norepinefrina e serotonina.[31, 32, 33]

Assim, do conhecimento atual sabe-se que não existe uma única causa para a depressão pós-AVC e que esta é uma condição de origem multifatorial sob influência da localização, extensão do dano cerebral e de outras comorbilidades vasculares entre a complexidade dos eventos de vida, mecanismos de *coping* e personalidade prévia bem como uma multiplicidade de eventos neuronais estruturais e funcionais em resposta à nova condição de incapacidade.[26]

IMPACTO E PROGNÓSTICO DA DEPRESSÃO PÓS-AVC

A depressão tem um forte impacto na recuperação funcional pós-AVC,[34] bem como na mortalidade a longo prazo.[4, 12] Segundo Willey *et al*,[35] os doentes com humor deprimido na primeira semana pós-AVC evidenciam maior incapacidade aos 24 meses, facto este independente da gravidade do AVC, de fatores sociodemográficos e de outras comorbilidades médicas. Torna-se assim necessário um diagnóstico precoce e um tratamento atempado de forma a permitir uma melhor reabilitação física e emocional destes doentes.

O risco de morte na década seguinte ao AVC nos indivíduos deprimidos é de 50%, três vezes mais

elevado comparativamente aos indivíduos não deprimidos.[36] De acordo com May *et al*,[37] o risco de desenvolver um AVC fatal era 3,36 vezes superior nos indivíduos que se encontravam deprimidos, enquanto segundo Larson *et al*,[38] esse risco relativo foi de 2,67 após controlar variáveis como HTA, DM e tabagismo.

Os doentes com depressão são mais difíceis de avaliar e de tratar, e consequentemente têm pior qualidade de vida. Por sua vez, o *distress*, a incapacidade funcional e as alterações fisiológicas associadas às doenças médicas crónicas tornam o curso da depressão mais desfavorável.[4] Contudo, segundo Astrom *et al*,[15] 60% dos doentes com depressão precoce recuperam, enquanto os restantes apresentam maior risco de desenvolvimento de depressão crónica. Assim, os episódios depressivos com remissão precoce (1-2 anos após AVC) poderão representar um conjunto de reações transitórias ao evento, com remissão mais provável baseada na regeneração neuronal e em mecanismos bioquímicos. Por sua vez, a depressão mais prolongada poderá corresponder a alterações neuropatológicas com impacto duradouro no humor.[39] Portanto, o prognóstico da depressão parece estar dependente da altura em que surge no processo de reabilitação após o AVC, sendo de salientar que os fatores predisponentes podem variar ao longo de todo o processo, de que são exemplos o apoio social e o nível de deterioração cognitiva.[8, 15, 40]

CONCEITO DE DEPRESSÃO VASCULAR

Ainda a favor da importância dos fatores biológicos na depressão no contexto de doença vascular cerebral, está o conceito de depressão vascular. Esta entidade surge na presença de fatores de risco vasculares e acompanha- se de défice neuropsicológico e patologia vascular cerebral detetada em exames de imagem. Refere-se à depressão de início tardio, após os 50 anos, em que os sintomas depressivos resultam de processos neurobiológicos que se seguem à lesão vascular dos circuitos fronto-subcorticais e portanto à disrupção progressiva e sequencial das conexões envolvidas na regulação do humor e das funções executivas. Daí a depressão vascular também poder estar associada ao desenvolvimento de quadros demenciais.[4, 28, 41] Este tipo de depressão associa-se a maior número de anomalias neurorradiológicas, maior défice cognitivo, maior incapacidade funcional, ausência de história familiar de patologia de humor e menor desadequação prévia da personalidade. Smith *et al*[42] demonstrou que os fatores de risco cerebrovasculares elevados estão relacionados com a maior prevalência de hiperintensidades cerebrais em indivíduos mais velhos (> 55 anos) com perturbação depressiva *major*, o que está de acordo com a já conhecida relação entre fatores de risco cerebrovasculares e hiperintensidades cerebrais em indivíduos deprimidos.[28] A hipótese da depressão vascular defende uma correlação bidirecional entre fatores de risco cerebrovasculares e depressão, que se confirma com a existência de hiperintensidades da substância branca nos indivíduos com depressão de início tardio e no aumento do risco de AVC e demência.[43] As lesões vasculares poderão ou não ser clinicamente evidentes antes do aparecimento dos sintomas depressivos. Estas lesões cerebrais "assintomáticas" poderão de facto não o ser, daí surgir o termo silencioso: na realidade são lesões cerebrais que podem causar sintomas psiquiátricos, como depressão, de forma independente dos mecanismos psicológicos.[44]

Assim, o risco de depressão poderá encontrar-se no final de um *continuum*, pelo que o tratamento dos fatores de risco vascular poderão ajudar a prevenir a ocorrência de depressão nas idades mais tardias, com implicações óbvias nas estratégias de tratamento destes indivíduos em risco.[42]

TRATAMENTO DA DEPRESSÃO PÓS-AVC

Os antidepressivos no geral são benéficos através de duas vias: 1) ação nos núcleos monoaminérgicos (núcleos da rafe, locus coeruleus e área tegmentar ventral) que modulam as vias cortico-estriado-pálido-tálamo-corticais, que se iniciam no córtex pré-frontal e se propagam para o globo pálido, substância *nigra* e tálamo, e estão envolvidas nas funções executivas e na regulação afetiva;[45] 2) promoção da secreção de neurotrofinas que favorecem a recuperação neuronal, da qual é exemplo paradigmático o BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) que aumenta durante o tratamento com antidepressivos.[46]

Vários estudos suportam a eficácia da medicação antidepressiva na depressão pós-AVC, nomeadamente com o citalopram, a nortriptilina e a fluoxetina,[47] contudo, muitos destes estudos não mencionam a dose ou a duração da utilização do antidepressivo.[26] Num estudo com dupla ocultação realizado por Robinson *et al*,[48] a nortriptilina mostrou ser superior ao placebo e à fluoxetina quanto à remissão da sintomatologia depressiva. Noutro estudo, a sertralina demonstrou superioridade em relação ao placebo na prevenção da ocorrência de

2013;27[2]:58-64
ARQUIVOS DE MEDICINA

depressão pós-AVC.[8] O estudo de Mikami *et al*[49] em indivíduos não deprimidos após AVC revelou que a descontinuação da terapêutica com escitalopram ao fim de 12 meses estaria associada ao desenvolvimento de sintomas depressivos. Contudo, Hacket *et al*,[50] em 2005, numa revisão sistemática não encontrou uma evidência sólida relativamente ao uso dos antidepressivos na remissão ou prevenção da depressão pós-AVC. Alguns estudos sugeriram mesmo um risco aumentado de AVC com o tratamento antidepressivo. No estudo de Smoller *et al*[51] realizado em mulheres pós-menopausa, mais propensas a eventos vasculares, verificou-se um risco superior de AVC de 45% com o uso de SSRIs (*Selective Serotonine Reuptake Inhibitors*), comparativamente a mulheres não medicadas com antidepressivos. No entanto, isto deve ser analisado com cautela, uma vez que o uso de antidepressivos pode ser um marcador da gravidade da depressão pelo que o aumento de enfartes poderá ser atribuído à gravidade da depressão e não apenas ao efeito do antidepressivo.[52]

Narushima *et al*[53] demonstraram que 12 semanas de tratamento com antidepressivo após um AVC, iniciado nos primeiros 6 meses após o evento, melhorava a função executiva avaliada 21 meses após o tratamento, efeito esse independente da melhoria da depressão.

Os doentes deprimidos pós-AVC podem apresentar uma recuperação semelhante aos não deprimidos mas, com a alta e sem a assistência hospitalar intensiva, tendem a apresentar uma queda significativa em termos de recuperação funcional.[54] Os efeitos negativos da depressão não se esgotam nos primeiros meses após o evento vascular, daí ser imperativo uma intervenção consistente e duradoura. Vários estudos têm demonstrado a eficácia da intervenção psicossocial na depressão fora do contexto de AVC,[55] sugerindo a possibilidade de um efeito igualmente benéfico entre a população pós-AVC deprimida. Mitchell *et al*[56] verificou que uma intervenção comportamental e psicossocial juntamente com a terapêutica antidepressiva seria mais vantajosa do que o uso isolado de antidepressivos na depressão pós-AVC, sobretudo na remissão a longo prazo. Nesse estudo, a intervenção consistiu numa maior acessibilidade a material informativo sobre e recuperação após um AVC e sobre a depressão no geral; na facilitação de medicação antidepressiva diária nas primeiras semanas de tratamento; no contacto telefónico semanal realizado por enfermeiras especializadas; e no incentivo a uma maior participação das famílias e cuidadores em todo o processo de reabilitação. A entrevista motivacional, o treino de resolução de problemas e a modificação comportamental são componentes essenciais na intervenção psicoterapêutica ao doente deprimido pós-AVC uma vez que as limitações cognitivas e físicas que lhe são impostas obrigam-no a desenvolver novas estratégias de adaptação à sua condição, numa fase em que o pessimismo domina toda a vida psíquica.[57]

Neste sentido a psicoterapia de suporte é fundamental para o individuo afetado bem como para os que o rodeiam, sobretudo quando dirigida à reação à doença, à incapacidade funcional e ao grau de dependência, às sequelas e ao autoconceito.

CONCLUSÕES

Se a depressão na população geral é multicausal, os estudos de depressão na população com AVC devem ser vistos também como tal, não devendo ser descurados fatores como a incapacidade funcional, a localização da lesão, a dependência social e o prognóstico do AVC em termos de reabilitação. A depressão pós-AVC tem origem multifatorial, com contribuição de fatores psicológicos e orgânicos; no entanto, parecem existir processos disfuncionais de base orgânica que apesar de subtis podem contribuir para o desenvolvimento de sintomas depressivos, mesmo que não sejam valorizáveis em termos neurológicos.

O campo da farmacoterapia é ainda pautado por controvérsia, o que impõe a necessidade de levar a cabo mais estudos para esclarecimento das dúvidas existentes. No entanto, a prática clínica tem contribuído para a noção de que a utilização de antidepressivos é uma mais-valia no tratamento destes doentes.

A depressão é uma importante complicação do AVC que dificulta a reabilitação e a recuperação, comprometendo a qualidade de vida do doente. Reconhece-se a importância de homogeneizar a metodologia dos diferentes estudos sobre esta temática muito provavelmente sub-reconhecida, subdiagnosticada e sub-tratada.

REFERÊNCIAS

1. Goldstein LB. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42: 517-84.
2. Correia M et al. Prospective community-based study of stroke in northern Portugal : incidence and case fatality in rural and urban populations. Stroke 2004; 35: 2048-53.
3. Hatano S. Experience from a multicenter stroke register: a preliminary report. Bull World Health Org 1976; 54: 541–53.
4. Dieguez S, Staub F, Bruggimann L, Bogousslavsky J. Is poststroke depression a vascular depression? J Neurol Sci 2004, 226: 53-8.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4nd ed. DSM-IV. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
6. Dong JY, Zhang YH, Tong J, Qin LQ. Depression and risk of stroke, a meta-analysis of prospective studies. Stroke 2012; 43: 32-7.
7. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. Stroke 2005; 36: 1330-40.
8. Santos M et al. The neuroanatomical model of post-stroke depression: towards a change of focus? J Neurol Sci 2009 August 15; 283 (1-2): 158-62.
9. Caeiro L, Ferro JM, Santos CO, Figueira ML. Depression in acute stroke. J Psychiatry Neurosci 2006; 31(6).
10. Barbosa A, Medeiros L, Duarte N, Meneses C. Factores preditivos de depressão pós-acidente vascular cerebral. Estudo restrospectivo numa Unidade de Reabilitação. Acta Med Port 2011; 24(S2):175-80.
11. Terroni L, Leite C, Tinone G, Fráguas R. Depressão pós-AVC: fatores de risco e terapêutica antidepressiva. Rev Assoc Med Bras 2003; 49(4):450-9.
12. Gainotti G, Azzoni A, Gasparini F, Marra C, Razzano C. Relation of lesion location to verbal and nonverbal mood measures in stroke patients. Stroke 1997; 28: 2145-9.
13. Hwang S, Choi K, Park O, Park SW, Choi ES, Yi SH. Correlations between pre-morbid personality and depression scales in stroke patients. Ann Rehabil Med 2011; 35:328-36.
14. Vallejo Ruiloba J. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. 6ª ed. Elsevier España. 2006.
15. Astrom M, Adolfsson R, Asplund K. Major depression in stroke patients: a 3-year longitudinal study. Stroke 1993; 24: 976-82.
16. Husseini N et al. Depression and antidepressant use after stroke and transient ischemic attack. Stroke 2012; 43: 00-00.
17. Folstein MF, Maiberger R, McHugh PR. Mood disorder as a specific complication of stroke (Short report). J Neurol Neurosurg Psychiatry 1977; 40: 1018-20.
18. Aben I, Verhey F, Strik J, Lousberg R, Lodder J, Honig A. A comparative study into the one year cumulative incidence of depression after stroke and myocardial infarction. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 581–5.
19. Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M. Lesion location and poststroke depression: systematic review of the methodological limitations in the literature. Stroke 2004; 35: 794-802.
20. Vataja R et al. Magnetic resonance imaging correlates of depression after ischemic stroke. Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 935-1.
21. Nabi H, Kivimaki M, Suominem S, Koskenvuo M, Singh-Manoux A, Vahtera J. Does depression predict coronary heart disease and cerebrovascular disease equally well? The Health and Social Support Prospective Cohort Study. Int J Epidemiol 2010; 39: 1016-24.
22. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146538 participants in 54 observational studies. Eur Heart J 2006; 27: 2763-74.
23. Patten CB, Scott B, Williams JVA, Dina HL, Campbell NRC, Eliasziw M, Campbell TS: Major depression as a risk factor for high blood pressure: epidemiologic evidence from a national longitudinal study. Psychosom Med 2009; 71: 273–9.
24. Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? Arch Intern Med 2000; 160: 1495-500.
25. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan. Diabetes Care 2008; 31: 2383-90.
26. Pan A, Sun Q, Okereke O, Rexrode K, Hu F. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. JAMA 2011; 306 (11): 1241-9.
27. Shimbo D, Chaplin W, Crossman D, Haas D, Davidson K. Role of depression and inflammation in incident coronary heart disease events. Am J Cardiol 2005; 96: 1016-21.
28. Alexopoulos G, Meyers B, Young R, Kakuma T, Silbersweig D, Charlson M. Clinically defined vascular depression. Am J Psychiatry 1997; 154: 562–5.
29. Musselman D, Evans D, Nemeroff C. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology and treatment. Arch Gen Psychiatry 1998 (july), vol 55.
30. Artal-Carod FJ. Depresión postictus (I): epidemiología, criterios diagnósticos y factores de riesgo. Rev Neurol 2006; 42 (3): 169-5.
31. Spalletta G, Bossu P, Ciaramella A, Bria P, Caltagirone C, Robinson RG. The etiology of poststroke depression: a review of the literature and a new hypothesis involving inflammatory cytokines. Mol Psychiatry 2006; 11: 984–91.
32. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. Psychosom Med 2009; 71:171–86.
33. Vila N, Castillo J, Davalos A, Eesteve A, Planas AM, Chamorro A. Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsening in acute ischemic stroke. Stroke 2003; 34: 671-5.
34. Parikh RM, Robinson RG, Lipsey JR, Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR. The impact of poststroke depression on recovery in activities of daily living over a 2-Year follow-up. Arch Neurol 1990, vol 47.
35. Wiiley JZ et al. Early depressed mood after stroke predicts long-term disability: the Northern Manhattan Stroke Study (NOMASS). Stroke 2010; 41:1896-900.
36. Everson S, Roberts R, Goldberg D, Kaplan G. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. Arch Intern Med 1998; 158:1133-8.
37. May M et al. Does psychological distress predict the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack?: the Caerphilly study. Stroke 2002; 33: 7-12.
38. Larson SL, Owens PL, Ford D, Eaton W. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke: thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study. Stroke 2001; 32:1979-83.
39. Robinson RG, Bolduc PL, Price TR. Two-year longitudinal study of poststroke mood disorders: diagnosis and outcome at one and two years. Stroke 1987; 18:837-43.
40. Parikh RM, Lipsey JR, Robinson RG, Price TR. Two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: dynamic changes in correlates of depression at one and two years. Stroke 1987; 18: 579-84.
41. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. BMJ 2010; Vol 341.
42. Smith P et al. Cerebrovascular risk factors and cerebral hyperintensities among middle-aged and older adults with major depression. Am J Geriatr Psychiatry 2010 (Sep); 18(9): 848-52.
43. Brunoni AR, Bensenor IM, Alves T. Therapeutic interventions for vascular depression: a systematic review. Rev Bras Psiquiatr 2011; 33:400-9.
44. Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y. Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. Stroke 1993 (nov); Vol 24, No 11.
45. Alexopoulos G et al. Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 285-90.
46. Saarelainen et al. Activation of the TrkB Neurotrophin Receptor Is Induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects. J Neurosci 2003 (jan); 23(1): 349 –57.
47. Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. Stroke 2000; 31:1829-32.
48. Robinson RG, Schultz SZ, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RM, Curdue K, Peetracca G, Starkstein SE. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo controlled, double-blind study. Am J Psychiatry 2000; 157:351-9.
49. Mikami K, Jorge R, Moser D, Arndt S, Jang M, Solodkin A, Small S, Fonzetti P, Hegel M, Robinson R. Incresed frequency of first-episode poststroke depression after discontinuation of escitalopram. Stroke 2011; 42:3281-3.
50. Hackett ML, Anderson CS, House AO. Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. Stroke 2005; 36:1092-7.
51. Smoller JW et al. Antidepressant use and risk of incident cardiovascular morbidity and mortality among postmenopausal women in the women´s health initiative study. Arch Intern Med 2009; 169(22): 2128-39.
52. Glassman AH, Roose SP, Bigger JT. The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients, risk-benefit reconsidered. JAMA 1993 (may), vol 269, No.20.
53. Narushima K, Paradiso S, Moser D, Jorge R, Robinson RG. Effect of antidepressant therapy on executive function after stroke. BJP 2007; 190: 260-5.
54. Sinyor D, Amato P, Kaloupek DG, Becker R. Post-stroke depression: relationships to functional impairment, coping strategies and rehabilitation outcome. Stroke 1986; 17:1102-7.
55. Mynors-Wallis LM, Gath DH, Lloyd-Thomas AR, Tomlinson D. Randomised controlled trial comparing problem solving treatment with amitriptyline and placebo for major depression in primary care. BMJ 1995;310:441–5.
56. Mitchell P, Teri L, Veith R, Bruzaitis A, Tirschwell D, Becker K, Fruin M, Kohen R, Cain K. Living well with stroke: design and methods for a randomized controlled trial of a psychosocial-behavioral intervention for post-stroke depression. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2008; 17(3):109-15.
57. Mitchell P, Veith R, Becker K, Buzaitis A, Cain K, Fruin M, Tirschwell D, Teri L. Brief psychosocial-behavioral intervention with antidepressant reduces poststroke depression significantly more than usual care with antidepressant. Living well with stroke: randomized, controlled trial. Stroke 2009; 40:3073-8.

CORRESPONDÊNCIA:
INÊS FERRAZ
CLÍNICA DE PSIQUIATRIA E SAÚDE MENTAL - CENTRO HOSPITALAR DE SÃO JOÃO
ALAMEDA PROF. HERNÂNI MONTEIRO - 4200 – 319 PORTO

EMAIL:
INESFERRAZ@HOTMAIL.COM