CEP COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESPÍRITO SANTO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS – CEP/UNESC	FORMULÁRIO **A2** Projeto de Pesquisa

DOCUMENTOS PARA TRAMITAÇÃO ÉTICA – PROJETO DE PESQUISA

01. MODALIDADE	02. SITUAÇÃO	03. PROJETO VINCULADO
☐ IC - INICIAÇÃO CIENTÍFICA		☐ SIM
☐ TCC - GRADUAÇÃO		☒ NÃO
☒ MS - MESTRADO	☒ REGISTRO INICIAL	
☐ DS - DOUTORADO	☐ REVISÃO	NOME DO ÓRGÃO / EMPRESA:
☐ PIG – PROJETO INTEGRADOR GLOBAL		
☐ OT - OUTROS		

04. TÍTULO PRINCIPAL DA PESQUISA

AVALIAÇÃO DE ALTERAÇÕES NA SAÚDE MENTAL E ANÁLISE PROTEÔMICA DE PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA CARDÍACA COM CIRCULAÇÃO EXTRACORPOREA: COORTE PROSPECTIVA COM SEGMENTO DE 12 MESES.

05. PALAVRAS-CHAVE

01. SAÚDE MENTAL 02. ANÁLISE PROTEÔMICA 03. CIRURGIA CARDÍACA 04. ANSIEDADE 05. DEPRESSÃO.

06. EQUIPE

Rodrigo Cruvinel Figueiredo; Rúbia de Sousa Guimarães

PESQUISADOR(A) PRINCIPAL/ ORIENTADOR(A)	TITULAÇÃO	CPF	PROGRAMA/CURSO/INSTITUIÇÃO
Rodrigo Cruvinel Figueiredo	DOUTOR	089.734.987-38	Centro Universitário do Espírito Santo - UNESC

E-MAIL DO(A) PESQUISADOR(A) PRINCIPAL/ ORIENTADOR(A)	ENDEREÇO ELETRÔNICO DO CURRÍCULO LATTES DO(A) PESQUISADOR(A) PRINCIPAL/ ORIENTADOR(A)
figueiredorc82@gmail.com	http://lattes.cnpq.br/4395477118506152

DEMAIS PESQUISADORES / ORIENTANDOS / EQUIPE DE PESQUISA	TITULAÇÃO	CPF	PROGRAMA/CURSO/INSTITUIÇÃO
RÚBIA DE SOUSA GUIMARAES	MÉDICA	140.644.157-01	CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESPÍRITO SANTO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - UNESC
ALEX GOMES RODRIGUES	MÉDICO	12425072721	CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESPÍRITO SANTO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - UNESC
FELIPE DAL PIZZOL	DOUTOR	709.771.350-04	SOCIEDADE LITERARIA E CARITATIVA SANTO AGOSTINHO
		000.000.000-00	
		000.000.000-00	
		000.000.000-00	
		000.000.000-00	
		000.000.000-00	

07. ÁREA DO CONHECIMENTO.

Código: Grande Área 4. Ciências da Saúde	**Área:**

08. LOCAL DE EXECUÇÃO DO PROJETO	09. DURAÇÃO	
A pesquisa será realizada no Hospital São José, no ambulatório de cardiologia do UNESC Saúde, ambos localizados em Colatina, ES.	INÍCIO:01/06/2026	TÉRMINO PREVISTO: 31/12/2027

RESUMO DO PROJETO DE PESQUISA
(Até 4000 caracteres, incluindo os espaços)

A associação entre um novo diagnóstico clínico e o risco de depressão subsequente já é bem documentada, levando à priorização da detecção precoce e intervenção terapêutica (1-8). No entanto, o risco de depressão após a cirurgia de grande porte não é tão bem documentado. Este estudo avaliará uma coorte prospectiva de pacientes submetidos a cirúrgica cardíaca eletiva com uso da circulação extracorpórea, por 12 meses após o procedimento, para identificar alterações de saúde mental e análise proteômica. Os pacientes terão sua saúde mental avaliada no período pré-operatório e durante 12 meses após o ato cirúrgico. Neste período, a saúde mental será estudada em 5 momentos diferentes: (1º momento) avaliação pré-operatória pela equipe de pesquisa de forma presencial junto ao paciente e familiares, (2º momento) no dia da alta da UTI, (3º e 4º momentos) por meio de entrevistas telefônicas no 3º e 6º meses após a data do procedimento, respectivamente e (5º momento) última avaliação pela equipe de pesquisa por meio de entrevista presencial no 12º mês após a data da alta hospitalar. Também serão coletadas amostras sanguíneas para análise proteômica em 3 momentos distintos: (1º momento) nas 24 horas antes da cirurgia cardíaca, (2º momento) no 1° dia de pós-operatório e (3º momento) no 12º mês após a cirurgia.

INTRODUÇÃO

A associação entre um novo diagnóstico clínico e o risco de depressão subsequente já é bem documentada, levando à priorização da detecção precoce e intervenção terapêutica (1-8). No entanto, o risco de depressão após a cirurgia de grande porte não é tão bem documentado. A cirurgia e a recuperação pós-operatória podem estar associadas a estressores fisiológicos, cognitivos e emocionais que podem contribuir potencialmente para um risco aumentado de depressão subsequente (9-12). A incidência de depressão pós-operatória e sua associação com resultados adversos foram descritas em pequenos estudos de coorte de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, torácica ou de fratura de quadril (9,10,13,14). Recentemente um grande estudo retrospectivo analisou dados de 132.390 cirurgias cardíacas, 12.538 toracotomias, 32.630 cirurgias toracoscópicas videoassistidas, 96.750 cirurgias de fratura de quadril, 157.484 artroplastias de quadril e 347.878 pacientes de colecistectomia laparoscópica. A incidência de depressão pós-operatória variou conforme o tipo de cirurgia, sendo maior para cirurgia de fratura de quadril (18,8%). Mesmo após análise multivariada o procedimento cirúrgico pode aumentar o risco de desenvolver depressão em até 50% na dependência do tipo de cirurgia (15). Também existem evidências de que procedimentos cirúrgicos podem desencadear transtornos de ansiedade. Dentre os transtornos de ansiedade já foram relatados a presença de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), com incidência de até 20% destas alterações. Da mesma forma que para a ocorrência de depressão pós-operatória, a presença de condições de saúde mental preexistentes e o tipo de cirurgia tem impacto relevante na taxa de transtornos de ansiedade no pós-operatório (16).

Por outro lado, a presença prévia de depressão e ansiedade é comumente associada ao comprometimento cognitivo (17,18), que pode ser exacerbado no pós-operatório. Também existe evidências de que a depressão é um fator de risco independente para o desenvolvimento de delirium pós-operatório (19-22), que pode ser uma causa de disfunções neuropsicológicas a longo prazo após a cirurgia. Apesar destas aparentes relações estudos prospectivos multicêntricos que abordem todos estes aspectos em conjunto são escassos na literatura (23), e não existe estudo multicêntrico, prospectivo realizado no Brasil.

Dados de acompanhamento a longo prazo, inclusive de estudo multicêntrico brasileiro, em pacientes criticamente enfermos que incluiu 579 sobreviventes adultos de unidades de terapia intensiva (UTI) demonstrou 36,2% de prevalência em 6 meses de qualquer transtorno de saúde mental (as prevalências de ansiedade, depressão e TEPT foram de 24,2%, 20,9% e 15,4%, respectivamente), além de piores pontuações em aspectos de qualidade de vida (24). Simplesmente sobreviver à doença crítica aguda, incluindo cirurgias de grande porte, pode não representar qualidade plena de vida após a hospitalização. As alterações a longo-prazo, predominantemente alterações relacionadas a saúde mental têm o potencial de levar à redução da qualidade de vida dos pacientes e, muitas vezes, também de seus familiares e cuidadores (25-29). Neste sentido, as complexas interações entre comorbidades, complicações da doença aguda, tratamentos de suporte de vida podem contribuir para ocorrência, em longo prazo, de redução do status físico funcional, disfunção cognitiva, ansiedade, depressão e TEPT (30-33). A literatura médica é crescente no estudo das complicações tardias do pós-operatório de grandes cirurgias, porém nos estudos publicados as avaliações são fragmentadas e não necessariamente representativas de grande parte da população desses pacientes (p.ex. focando em pacientes pós cirurgias cardíacas). Nenhum estudo, até o momento, realizou avaliação ampla, em longo prazo, de incapacidades nos domínios físico, cognitivo e mental em população geral de pacientes submetidos à grandes cirurgias em nosso país aliado a medida de aspectos fisiopatológicos associados para determinação de potenciais alvos diagnósticos e terapêuticos destas afecções.

HIPÓTESE

Pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea apresentam alterações negativas na saúde mental nos 12 meses após o procedimento cirúrgico.

OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar as alterações na saúde mental de uma coorte prospectiva de pacientes submetidos a cirúrgica cardíaca eletiva com uso da circulação extracorpórea.

Determinar, utilizando ferramentas de machine learning, potenciais redes de proteínas que possam ser alvo para diagnóstico ou tratamento de agravos de saúde mental no pós-operatório de cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea.

OBJETIVO SECUNDÁRIO

Determinar preditores sociodemográficos, clínicos e biológicos para a ocorrência de depressão no pós-operatório de cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea;
Determinar preditores sociodemográficos, clínicos e biológicos para a ocorrência de transtornos de ansiedade no pós-operatório de cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea;
Determinar preditores sociodemográficos, clínicos e biológicos para a ocorrência de declínio cognitivo no pós-operatório de cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea;
Determinar preditores sociodemográficos, clínicos e biológicos para a ocorrência de alteração da qualidade de vida associada a saúde no pós-operatório de cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea.

METODOLOGIA PROPOSTA

O presente projeto propõe realizar uma coorte prospectiva de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca eletiva com uso de circulação extracorpórea. Será um estudo multicêntrico brasileiro, realizado no Hospital São José de Colatina ES e no Hospital São José de Criciúma SC. Todos os participantes da pesquisa obrigatoriamente serão submetidos a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido e somente serão incluídos aqueles que consentirem a sua participação.
Os pacientes terão sua saúde mental avaliada no período pré-operatório e durante 12 meses após o ato cirúrgico. Neste período, a saúde mental será estudada em 5 momentos diferentes: (1º momento) avaliação pré-operatória pela equipe de pesquisa de forma presencial junto ao paciente e familiares, (2º momento) no dia da alta da UTI, (3º e 4º momentos) por meio de entrevistas telefônicas no 3º e 6º meses após a data do procedimento e (5º momento) última avaliação pela equipe de pesquisa por meio de entrevista presencial no 12º mês após a data da alta hospitalar. Serão pesquisados sintomas de ansiedade e depressão, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), disfunção cognitiva e qualidade de vida, através das respectivas ferramentas de rastreio: Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS, Impact of Event Scale-6 - IES-6, Montreal Cognitive Assessment – MoCA 1 ou 2 ou tMOCA (na dependência da avaliação ser presencial ou telefônica) e Short-Form Health Survey version 2 - SF12v2.
Também serão coletadas amostras sanguíneas para análise proteômica em 3 momentos distintos: (1º momento) nas 24 horas antes da cirurgia cardíaca, (2º momento) no 1° dia de pós-operatório e (3º momento) no 12º mês após a cirurgia. Espera-se coletar em torno de 20 ml de sangue por amostra, as quais serão armazenadas e processadas no laboratório do Hospital São José e enviada para análise em laboratório externo no Hospital São José em Criciúma. Uma ampla gama (aproximadamente 120) de biomarcadores medidos por uma plataforma de proteômica líquida com sensibilidade em atomolar (NULISATM) categorizadas em vários grupos principais como: marcadores amiloides, marcadores neurodegenerativos, marcadores microgliais, marcadores de astrócitos, marcadores neuronais, marcadores da barreira hematoencefálica, citocinas, quimiocinas, marcadores vasculares, marcadores neurotróficos, marcadores de estresse oxidativo entre outros fornecerão um painel abrangente para diversos insights biológicos.
Pesquisadores treinados serão responsáveis pela inclusão dos participantes e coleta de dados sociodemográficos e clínicos. Serão avaliados: (1) características sociodemográficas (renda familiar; escolaridade); (2) estado de saúde mental basal (diagnóstico psiquiátrico prévio; funcionalidade prévia); (3) características do procedimento cirúrgico (tipo de cirurgia cardíaca; tempo de circulação extracorpórea, tempo total de cirurgia); (4) tempo de internação em UTI; (6) tempo de internação hospitalar. As características sociodemográficas serão coletadas a partir de revisão do prontuário médico ou diretamente com o participante e seu familiar. O estado de saúde mental basal será realizado através de entrevista estruturada presencial do pesquisador com os participantes após inclusão no estudo no período pré-operatório. Características do procedimento cirúrgico serão avaliadas retrospectivamente a partir de revisão do prontuário médico ou diretamente com o anestesista responsável pelo procedimento. O estado de saúde na alta da uti será avaliado de forma presencial pelo pesquisador e o paciente ou por meio de revisão do prontuário médico dependendo do estado clínico do participante na alta da UTI.
Nas entrevistas presenciais e telefônicas, o familiar poderá responder algumas questões objetivas, caso o paciente não apresente condições físicas ou cognitivas. O familiar não poderá responder aos instrumentos que mensuram desfechos subjetivos, como cognição, sintomas de ansiedade, depressão, transtorno de estresse pós-traumático e qualidade de vida relativa à saúde. Mesmo com um protocolo de entrevistas objetivas, poderão ser registradas manifestações espontâneas referentes a queixas clínicas ao longo das entrevistas presenciais e telefônicas. Diante de uma queixa, os pesquisadores entrevistadores serão treinados a orientar o paciente e/ou o familiar a acionar a equipe médica ou equipe de saúde responsável pelo paciente. Em relação a reações a perguntas sensíveis durante a entrevista, tanto no processo de consentimento quanto ao longo da condução da entrevista, é reforçado ao paciente que, caso ele se sinta desconfortável com alguma questão, poderá optar por não responder.
Para garantir a privacidade do entrevistado, as entrevistas telefônicas serão realizadas em sala dedicada, na qual permanece apenas o entrevistador. A data de referência para agendamento das entrevistas telefônicas é o dia da alta hospitalar. A partir da data estimada para a realização da entrevista, o pesquisador tem uma janela de 15 dias (para mais ou para menos) para efetivar a entrevista. A entrevista telefônica será considerada perdida quando as linhas telefônicas fornecidas pelo participante (pelo menos duas registradas no momento da inclusão) estiverem desativadas ou inexistentes, ou após a falha em dez tentativas de contato realizadas em dias e horários diferentes, dentro da janela

de tempo estipulada. Independente da perda em quaisquer das entrevistas, a tentativa de contato é repetida nas entrevistas subsequentes.

RISCOS

Neste estudo serão aplicados questionários à coorte, podendo haver risco relacionado à capacidade de resposta e possível desconforto emocional ao abordar temas de saúde mental. A coleta de sangue pode causar leve dor, hematoma ou pequeno sangramento. Pode ocorrer fadiga pelo tempo de participação. Será garantido sigilo e liberdade para desistência.

BENEFÍCIOS

Maior conhecimento sobre a real incidência/prevalência de alterações na saúde mental de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca de grande porte, além da determinação de seus fatores predisponentes relacionados às variáveis do perioperatório. Esta pesquisa pode trazer evidências para prevenir ou mitigar o efeito das grandes cirurgias sobre a ocorrência de agravos de saúde mental e consequente impacto na qualidade de vida destes pacientes. Descrever e validar biomarcadores preditores da ocorrência de agravos de saúde mental podem criar conhecimento para tecnologias point of care que podem ser utilizadas a beira do leito para auxiliar profissionais da saúde a implementar estratégias preventivas precoces (no perioperatório) e diminuir os efeitos das grandes cirurgias na saúde mental a longo prazo.

METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS

O tamanho amostral foi calculado sob perspectiva de estimar as prevalências de disfunção cognitiva, e sintomas de ansiedade, depressão e estresse pós-traumático considerando-se um nível de significância de 5%. Levando em conta (1) uma taxa cumulativa de mortalidade de 5% em 3 meses, 7% em 6 meses e 10% em 1 ano pós-procedimento; (2) uma taxa cumulativa de perda de seguimento de 5% em 3 meses, 10% em 6 meses e 15% em 12 meses; e (3) uma taxa de impossibilidade de responder à entrevista de seguimento telefônico de 5%. Espera-se a inclusão de 12 pacientes por mês.

Modelos de regressão serão utilizados para avaliação da associação entre variáveis independentes e desfechos, adequando a distribuição de probabilidades do desfecho de interesse na classe dos modelos lineares generalizados. Desfechos mensurados em um mesmo período serão exibidos também por meio de diagrama de Venn, apresentando prevalências conjuntas e isoladas. Considerando que pacientes não sobreviventes ou não capazes de responder possam estar relacionados a piores desfechos, serão realizadas análises de sensibilidade, abrangendo o melhor e o pior cenário, levando-se em consideração o status vital e a incapacidade de responder.

Um nível de significância estatística de 0.05 será adotado para todas as comparações. Para as análises de biomarcadores em modelos preditivos, pelo seu grande número e complexidade, estratégias de machine learning serão utilizadas. Os dados serão divididos em uma coorte de treinamento (80% da amostra) e uma de validação (20% da amostra). Serão analisadas todas as combinações possíveis até 5 dos biomarcadores, utilizando um modelo de Elastic Net Regression e para cada modelo uma curva ROC será construída e a partir da previsão binária da ocorrência dos diferentes desfechos, uma matriz de confusão será gerada e métricas de desempenho como precisão, sensibilidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) serão computadas. Além disso, uma rede de correlação parcial regularizada será construída usando o algoritmo EBICglasso para entender as dependências condicionais entre as variáveis. A rede será visualizada como nós representando variáveis e arestas indicando correlações parciais entre elas. Será ainda realizada uma Análise de Componentes Principais como técnica não supervisionada de agrupamento, e a matriz derivada da análise será utilizada para realizar uma Análise de Variância Multivariada Permutacional com 999 permutações.

Os softwares R, versão 3.4.4, ou o Spider, versão 3.11 serão utilizados para análise estatística.

DESFECHO PRIMÁRIO

- Sintomas de ansiedade e depressão serão avaliados no pré-operatório, na alta da UTI, por entrevistas telefônicas no 3º e 6º meses após a data da alta hospitalar e uma entrevista presencial no 12º mês após a data do procedimento por meio da versão brasileira da Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (36). A HADS possui dois domínios: ansiedade e depressão. Dentro de cada domínio, o escore da escala varia de zero a 21, sendo os maiores valores representativos de uma maior carga de sintomas de ansiedade ou depressão;

- Sintomas de TEPT serão avaliados no pré-operatório, na alta da UTI, por entrevistas telefônicas no 3º e 6º meses após a data da alta hospitalar e uma entrevista presencial no 12º mês após a data do procedimento por meio da versão brasileira da Impact of Event Scale-6 (IES-6) (37). O escore total da IES-6 varia entre zero e 24. Maiores valores indicam maior carga de sintomas de TEPT.

- Disfunção cognitiva em longo prazo será avaliada no pré-operatório, na alta da UTI, por entrevistas telefônicas no 3º e 6º meses após a data da alta hospitalar e uma entrevista presencial no 12º mês após a data do procedimento

pela versão brasileira e validada para uso telefônico do Montreal Cognitive Assessment (tMoCA) (35). O escore tMoCA varia de zero a 22. Pontuações mais elevadas indicam melhor status cognitivo.

• A qualidade de vida dos pacientes será avaliada por meio da versão brasileira do instrumento Short-Form Health Survey version 2 (SF12v2) (38) de modo presencial pelo pesquisador no pré-operatório, na alta da UTI, por entrevistas telefônicas no 3º e 6º meses após a data da alta hospitalar e outra entrevista presencial no 12º mês após a data do procedimento. O SF12v2 avalia a qualidade de vida relacionada à saúde, considerando-se a percepção do indivíduo em relação aos aspectos de sua saúde nas 4 últimas semanas. Oito dimensões são avaliadas: função física, aspecto físico, dor, saúde geral, vitalidade, função social, aspecto emocional e saúde mental. As dimensões do SF12v2 podem ser sumarizadas em dois domínios: físico e mental. Em ambos, as pontuações variam de zero a 100, sendo maiores valores representativos de melhor qualidade de vida relacionada à saúde.

• Análise proteômica em 3 momentos distintos: (1) 24h antes da cirurgia cardíaca, (2) no 1° dia pós-operatório e (3) no 12º mês após o ato cirúrgico.

TAMANHO DA AMOSTRA (Participantes de Pesquisa)	HAVERÁ USO DE FONTES SECUNDÁRIAS DE DADOS? (prontuários, dados demográficos, etc)
144	☒ Sim ☐ Não

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

Identificação da Etapa	ANO 2026-2027	
	Início (17/03/2026)	Término (31/12/2027)
Submissão ao comitê de ética	17/03/2026	29/05/2026
Coleta de dados e análise dos dados	01/06/2026	01/05/2027
Redação e revisão final da pesquisa	03/05/2027	31/12/2027

ORÇAMENTO FINANCEIRO

Identificação do Orçamento	Tipo	Valor em Reais (R$)
Materiais de escritório	**Impressões e materiais de papelaria**	**1.000,00 reais**
EasyPep™ MS Sample Prep Kits (A45733)	**Valor por amostra R$ 188,38**	**Total para 360 amostras = R$ 67.816,80**
High Select™ Depletion Spin Columns (A36366)	**Valor por amostra R$ 213,57**	**Total para 360 amostras = R$ 76.885,20**
Equipamento	**Valor por amostra R$ 300,00**	**Total para 360 amostras = R$ 108.000,00**
Pierce™ Quantitative Peptide Assays & Standards	**Valor por amostra R$ 7,40**	**Total para 360 amostras = R$ 2.664,00**
Pierce™ Bradford Plus Protein Assay Reagent	**Valor por amostra R$ 1,50**	**Total para 360 amostras = R$ 540,00**
Outros reagentes	**Valor por amostra R$ 5,00**	**Total para 360 amostras = R$ 1.800,00**
Total em Reais (R$)		**R$ 258.706,00**

O estudo será patrocinado pelo próprio integrante pesquisador deste projeto de pesquisa, o Dr. Felipe Dal Pizzol, através da verba destinada ao próprio prof. Felipe Dal Pizzol cpf 709.771.350-04 pelo edital Chamada - MCTI/CNPq/SECTICS/MS/CAPES/FAPs Nº 46/2024 - Programa Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia - INCTO.

REFERÊNCIAS / BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization . WHO; Geneva: 2017. Depression and other common mental disorders: global health estimates.

2. Bisschop M.I., Kriegsman D.M., Deeg D.J., Beekman A.T., van Tilburg W. The longitudinal relation between chronic diseases and depression in older persons in the community: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. J Clin Epidemiol. 2004;57:187–194.
3. Cole M.G., Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. Am J Psychiatry. 2003;160:1147–1156.
4. Egede L.E. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. Gen Hosp Psychiatry. 2007;29:409–416.
5. Lichtman J.H., Bigger J.T., Blumenthal J.A., et al. Depression and coronary heart disease. Circulation. 2008;118:1768–1775.
6. Mehta R.D., Roth A.J. Psychiatric considerations in the oncology setting. CA Cancer J Clin. 2015;65:299–314.
7. Lichtman J.H., Froelicher E.S., Blumenthal J.A., et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2014;129:1350–1369.
8. Runowicz C.D., Leach C.R., Henry N.L., et al. American cancer society/American society of clinical oncology breast cancer survivorship care guideline. CA Cancer J Clin. 2016;66:43–73.
9. Blumenthal J.A., Lett H.S., Babyak M.A., et al. Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. Lancet. 2003;362:604–609.
10. Park S., Kang C.H., Hwang Y., et al. Risk factors for postoperative anxiety and depression after surgical treatment for lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;49:e16–e21.
11. Kleiber B., Jain S., Trivedi M.H. Depression and pain: implications for symptomatic presentation and pharmacological treatments. Psychiatry (Edgmont) 2005;2:12–18. 12. Ghoneim M.M., O'Hara M.W. Depression and postoperative complications: an overview. BMC Surg. 2016;16:5.
13. Connerney I., Shapiro P.A., McLaughlin J.S., Bagiella E., Sloan R.P. Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study. Lancet. 2001;358:1766–1771.
14. Lenze E.J., Munin M.C., Skidmore E.R., et al. Onset of depression in elderly persons after hip fracture: implications for prevention and early intervention of late-life depression. J Am Geriatr Soc. 2007;55:81–86.
15. O'Gara B, Espinosa Leon JP, Robinson K, Schaefer M, Talmor D, Fischer M New onset postoperative depression after major surgery: an analysis from a national claims database.. BJA Open. 2023 Sep 21;8:100223. doi: 10.1016/j.bjao.2023.100223. eCollection 2023 Dec.
16. Murphy BM, Elliott PC, Higgins RO, Le Grande MR, Worcester MU, Goble AJ, Tatoulis J. Anxiety and depression after coronary artery bypass graft surgery: most get better, some get worse. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2008 Aug;15(4):434-40. doi: 10.1097/HJR.0b013e3282fbc945.
17. Steenland K, Karnes C, Seals R, Carnevale C, Hermida A, Levey A. Late-life depression is a risk factor for mild cognitive impairment or Alzheimer's disease in 30 US Alzheimer's disease centers. J Alzheimers Dis. 2012;31:26575.
18. Petersen RC. Mild cognitive impairment. N Engl J Med. 2011;364:2227–34. doi: 10.1056/NEJMcp0910237.
19. Rudolph JL, Marcantonio ER. Postoperative delirium: Acute change with long-term implications. Anesth Analg. 2011;112:1202–11. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182147f6d.
20. Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banys A, et al. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: results from the IPDACS Study. J Psychosom Res. 2010;69:179–85. doi: 10.1016/j.jpsychores.2010.02.009. 21. Leung JM. Postoperative delirium: are there modifiable risk factors? Eur J Anaesthiol. 2010;27:403–5. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283340a99.
22. Doering LV, Moser DK, Lemankiewicz W, Luper C, Khan S. Depression, healing, and recovery from coronary artery bypass surgery. Am J Crit Care. 2005;14:316–24. 23. Lichtmen JH, Bigger JT, Jr, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lespérance F, et al. Depression and coronary heart disease. Recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association prevention committee of the council on cardiovascular nursing, council on clinical cardiology, council on epidemiology and prevention, and interdisciplinary council on quality of care and outcomes research: endorsed by the American Psychiatric Association. Circulation. 2008;118:1768–75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190769.
24. Teixeira C, Rosa RG, Sganzerla D, Sanchez EC, Robinson CC, Dietrich C, Kochhann R, de Souza D, Rech GS, da R Dos Santos R, Schneider D, Boldo R, Sharshar T, Bozza FA, Falavigna M, Friedman G. The Burden of Mental Illness Among Survivors of Critical Care-Risk Factors and Impact on Quality of Life: A Multicenter Prospective Cohort Study. Chest. 2021 Jul;160(1):157-164. doi: 10.1016/j.chest.2021.02.034. Epub 2021 Feb 25.
25. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, Cooper AB, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Barr A, Cook D, Slutsky AS; Canadian Critical Care Trials Group. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2003;348(8):683-93.
26. Carson SS, Bach PB, Brzozowski L, Leff A. Outcomes after long-term acute care. An analysis of 133 mechanically ventilated patients. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(5 Pt 1):1568-73.
27. Hofhuis JG, van Stel HF, Schrijvers AJ, Rommes JH, Bakker J, Spronk PE. Conceptual issues specifically related to health-related quality of life in critically ill patients. Crit Care. 2009;13(1):118.
28. Cameron JI, Chu LM, Matte A, Tomlinson G, Chan L, Thomas C, Friedrich JO, Mehta S, Lamontagne F, Levasseur M, Ferguson ND, Adhikari NK, Rudkowski JC, Meggison H, Skrobik Y, Flannery J, Bayley M, Batt J, dos Santos C, Abbey SE, Tan A, Lo V, Mathur S, Parotto M, Morris D1, Flockhart L, Fan E, Lee CM, Wilcox ME, Ayas N, Choong K, Fowler R, Scales DC, Sinuff T, Cuthbertson BH, Rose L, Robles P, Burns S, Cypel M, Singer L, Chaparro C, Chow CW, Keshavjee S, Brochard L, Hébert P, Slutsky AS, Marshall JC, Cook D, Herridge MS; RECOVER

Program Investigators (Phase 1: towards RECOVER); Canadian Critical Care Trials Group. One year outcomes in caregivers of critically ill patients. N Engl J Med. 2016;374(19):1831-41.
29. Oyen SG, Vandijck DM, Benoit DD, Annemans L, Decruvenaere JM. Quality of life after intensive care: a systematic review of the literature. Crit Care Med. 2010;38(12):2386-400.
30. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. JAMA. 2010;304(16):1787-94. 31. Myhren H, Ekeberg O, Tøien K, Karlsson S, Stokland O. Posttraumatic stress,
anxiety and depression symptoms in patients during the first year post intensive care unit discharge. Crit Care. 2010;14(1):R14.
32. Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, Gordon SM, Pun BT, Henderson MS, et al. Risk factors for post-traumatic stress disorder symptoms following critical illness requiring mechanical ventilation: a prospective cohort study. Crit Care. 2007;11(1):R28.
33. Rosa RG, Tonietto TF, da Silva DB, Gutierres FA, Ascoli AM, Madeira LC, Rutzen W, Falavigna M, Robinson CC, Salluh JI, Cavalcanti AB, Azevedo LC, Cremonese RV, Haack TR, Eugênio CS, Dornelles A, Bessel M, Teles JMM, Skrobik Y, Teixeira C; ICU Visits Study Group Investigators. Effectiveness and safety of an extended ICU visitation model for delirium prevention: a before and after study. Crit Care Med. 2017;45(10):1660-7.
34. Minosso JS, Amendola F, Alvarenga MR, Oliveira MA. Validation of the Barthel Index in elderly patients attended in outpatient clinics, in Brazil. Acta Paul Enferm. 2010;23(2):218-23.
35. Pendlebury ST, Welch SJ, Cuthbertson FC, Mariz J, Mehta Z, Rothwell PM. Telephone assessment of cognition after transient ischemic attack and stroke: modified telephone interview of cognitive status and telephone Montreal Cognitive Assessment versus face-to-face Montreal Cognitive Assessment and neuropsychological battery. Stroke. 2013;44(1):227-9.
36. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia Jr C, Pereira WA. Mood disorders among medical in-patients: a validation study of the hospital anxiety and depression scale (HAD). Rev Saúde Pública. 1995;29(5):355-63.
37. Thoresen S, Tambs K, Hussain A, Heir T, Johansen VA, Bisson JI. Brief measure of posttraumatic stress reactions: impact of Event Scale-6. Soc. Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2010;45(3):405-12.
38. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care. 1996;34(3):220-33.
39. Haack TDSR, Rosa RG, Teixeira C, Sganzerla D, Robinson CC, Eugênio CS, Magalhães CR. Does an educational website improve psychological outcomes and satisfaction among family members of intensive care unit patients? Crit Care Sci. 2023 Mar 1;35(1):31-36. doi: 10.5935/2965-2774.20230113-en.
40. Peng M, Zhang C, Dong Y, Zhang Y, Nakazawa H, Kaneki M, Zheng H, Shen Y, Marcantonio ER, Xie Z. Battery of behavioral tests in mice to study postoperative delirium. Sci Rep. 2016 Jul 20;6:29874. doi: 10.1038/srep29874.
41. Dal-Pizzol F, de Medeiros GF, Michels M, Mazeraud A, Bozza FA, Ritter C, Sharshar T. What Animal Models Can Tell Us About Long-Term Psychiatric Symptoms in Sepsis Survivors: a Systematic Review. Neurotherapeutics. 2021 Apr;18(2):1393-1413. doi: 10.1007/s13311-020-00981-9. Epub 2021 Jan 6.
42. Savi FF, de Oliveira A, de Medeiros GF, Bozza FA, Michels M, Sharshar T, Dal-Pizzol F, Ritter C. What animal models can tell us about long-term cognitive dysfunction following sepsis: A systematic review. Neurosci Biobehav Rev. 2021 May;124:386-404. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.12.005. Epub 2020 Dec 9.
43. Netto MB, de Oliveira Junior AN, Goldim M, Mathias K, Fileti ME, da Rosa N, Laurentino AO, de Farias BX, Costa AB, Rezin GT, Fortunato JJ, Giustina AD, Barichello T, Dal-Pizzol F, Petronilho F. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction contributes to postoperative cognitive dysfunction in elderly rats. Brain Behav Immun. 2018 Oct;73:661-669. doi: 10.1016/j.bbi.2018.07.016. Epub 2018 Jul 21.