

DEPRESSÃO, FACTOR DE RISCO PARA DOENÇA CORONÁRIA

Revisão Bibliográfica

Diogo TELLES-CORREIA, Psiquiatra no Serviço de Psiquiatria do Hospital de Santa Maria e professor na Faculdade de Medicina de Lisboa;

Ricardo RODRIGUES, Mestrado Integrado em Medicina (concluído em 2012)

SIGLAS

DC – Doença Coronária	IL-6 – Interleucina-6
EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio	ICAM-1 - Molécula de adesão intercelular tipo 1
PA – Pressão Arterial	sICAM-1 - Molécula de adesão intercelular solúvel tipo 1
HTA – Hipertensão arterial	VCAM-1 - molécula de adesão celular vascular tipo 1
IMC – Índice de Massa Corporal	TNF α - Factor de necrose tumoral- α
ISRS – Inibidor Selectivo da Recaptação de Serotonina	MPO - Mieloperoxidase
HHS – Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal	SELE - selectina-E
CRF – Factor de Libertação de ACTH	SELP - selectiva-P
ACTH – Hormona Adrenocorticotrófica	MEF2A - Factor potenciador específico de miocito-2A
SNA – Sistema Nervoso Autónomo	5-HTT - Transportador de serotonina
SNS – Sistema Nervoso Simpático	5-HT1A - Receptor de serotonina-1A
SNP – Sistema Nervoso Parassimpático	5-HT2A - Receptor de serotonina-2A
FC – Frequência Cardíaca	5-HT2B - Receptor de serotonina-2B
VFC – Variabilidade da Frequência Cardíaca	TPH1 -Triptofano hidroxilase-1
IC – Intervalo de Confiança	TPH2 - Triptofano hidroxilase-2
OR – <i>Odds Ratio</i>	MAO-A - Monoaminoxidase-A
IL-1 – Interleucina-1	

Resumo: Procedeu-se a uma revisão da literatura sobre a hipótese da depressão actuar como factor de risco independente para a doença coronária. Os artigos revistos

apresentam uma relação causal de força moderada com nexos temporal adequado e plausibilidade biológica. Contudo, antes de se considerar a depressão como factor de risco independente para doença coronária, é necessário ter em conta a heterogeneidade significativa dos resultados apresentados, o controlo insuficiente de variáveis de confundimento e a possibilidade da existência de vieses, levantando a necessidade de estudos com melhor qualidade metodológica. Por outro lado, são apresentados os seguintes mecanismos prováveis como mediadores da relação entre depressão e DC: tabagismo; perturbações do consumo de álcool; sedentarismo; obesidade; diabetes; hipercolesterolemia; hipertensão arterial; factores genéticos; disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal; inflamação; desregulação autonómica e cardiovascular e activação plaquetária.

Abstract: The literature was reviewed to assess the hypothesis that depression acts as an independent risk factor for coronary disease. It was found a causal relationship between depression and coronary disease with moderate strength, an adequate temporal directionality and biological plausibility. However before considering depression an independent risk for coronary disease, we have to consider the significant heterogeneity between studies, insufficient adjustment for confounding variables and the possibility of bias. Probable mechanisms mediating the link between depression and coronary disease are smoking; alcohol abuse and dependence; inactivity; obesity; diabetes; hypercholesterolemia; elevated blood pressure; genetic factors; dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis; inflammation; autonomic and cardiovascular deregulation and platelet activation.

Introdução

A doença coronária (DC) é uma importante causa de mortalidade, incapacidade e consumo de recursos económicos [2,4,115]. Tendo em conta o impacto social e económico desta doença, torna-se premente uma abordagem preventiva e terapêutica mais eficaz na minimização das suas consequências [2].

Na última metade do século XX, identificaram-se diversos factores de risco independentes para a DC, possibilitando uma prevenção mais eficiente [108]. Contudo, apesar dos progressos realizados, ainda se privilegia o tratamento da doença

cardiovascular, em detrimento da prevenção primária [2]. A mudança paradigmática – prevenir é melhor que tratar – é a melhor estratégia para a redução significativa da morbilidade e mortalidade cardiovasculares. Sabe-se, de facto, que no plano de saúde populacional, a prevenção do aparecimento de novos casos de doença cardiovascular tem mais impacto que o tratamento intensivo dos casos que vão aparecendo [2].

Contudo, os factores de risco tipicamente avaliados, quando somados, não conseguem explicar a elevada incidência da DC na sua totalidade [105]. Daqui parte a necessidade de investigar outros factores de risco que possam contribuir para a DC e que possam ser incluídos num programa de prevenção.

Percepcionou-se uma relação entre saúde cardiovascular e saúde mental na primeira metade do século XX, quando Malzberg, 1937, relatou uma elevada taxa de mortalidade em doentes internados com melancolia [54]. Malzberg, 1937, verificou ainda que as doenças cardiovasculares constituíam a principal causa de morte nestes doentes (40% dos óbitos). A taxa de mortalidade associada às doenças cardiovasculares era cerca de oito vezes superior à taxa correspondente na população em geral [54].

Nas últimas duas décadas, o estudo desta relação foi retomado, sendo que a associação bidireccional entre depressão e DC tem sido um tópico de intensa investigação [102]. Evidência convergente, proveniente de estudos observacionais, apresenta a depressão como um factor de risco significativo e independente para a DC e vice-versa [6,55,56,102,103,105,114,116].

Objectivos do Trabalho

Com este artigo, pretende-se rever, recorrendo à literatura existente, a hipótese da depressão se tratar de um factor de risco independente para a doença coronária, bem como os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesta associação. Limitamo-nos à DC, dado que os efeitos da depressão noutras formas de doença cardiovascular (insuficiência cardíaca, defeitos de condução, entre outros) apresentam determinadas particularidades que comprometem a especificidade e ultrapassam o âmbito deste artigo.

Material e Métodos

A informação revista neste artigo foi recolhida através de uma pesquisa da literatura pela MEDLINE, utilizando palavras-chave como *depression, coronary artery*

disease, meta-analysis, smoking, physical inactivity, alcohol, diabetes, blood pressure, obesity, cholesterol, inflammation, genetic, platelet, cortisol, autonomic nervous system, heart rate, heart rate variability. Recorreu-se, ainda, a estudos não abrangidos na pesquisa, mas citados nos artigos pesquisados. Devido à abrangência do tema, também se consultou um livro de texto que contemplava o tema [102]. Os artigos revistos abrangem 40 revisões de artigos, 15 meta-análises, 11 estudos observacionais transversais, 53 estudos observacionais longitudinais e 2 estudos de intervenção.

Resultados

Quando se considera a relação entre depressão e DC é importante diferenciar entre (1) prevalência e impacto da depressão nos doentes com DC pré-existente e (2) depressão como factor de risco para o desenvolvimento de DC de novo [55]. Neste estudo, vamos focar-nos na segunda hipótese (2).

1) Depressão, factor de risco para o desenvolvimento de doença coronária

a. Questões metodológicas

Para se considerar a depressão como factor de risco para a DC, é necessária uma relação de causalidade adequada. Para isso, pode-se recorrer aos critérios de Bradford-Hill [7]: força de associação (*Odds Ratio*), consistência (na replicação), especificidade, nexos temporal (direccionalidade), gradiente biológico (relação dose-resposta), plausibilidade biológica e experiência (reversibilidade, resposta à terapêutica) [7]. Apesar de serem critérios úteis para avaliar possíveis relações de causalidade, estes não constituem regras estandardizadas e de rápida aplicação, envolvendo sempre reflexões complexas e ponderadas [7].

A percepção da existência de uma associação entre depressão e DC partiu de um conjunto crescente de estudos observacionais transversais que revelaram taxas de depressão assimetricamente elevadas em doentes com DC [55,102,104].

Contudo, estes estudos, por si só, não esclarecem o nexos temporal [102]. Os estudos transversais não clarificam se a depressão causa DC, se a DC provoca depressão ou se existirá um terceiro factor que cause simultaneamente depressão e DC, explicando a comorbidade. É necessário recorrer a estudos longitudinais que partam de uma

população saudável (sem DC) para se estabelecer um nexo temporal entre depressão como factor de risco e DC como consequência [102].

Na realização destes estudos existem algumas questões que devem ser abordadas de modo a fornecer resultados o menos enviesados possível [102]. Primeiro, a definição operacional de DC deve ser limitada [102]. As manifestações de DC incluem morte súbita, síndromes coronárias agudas (enfarte do miocárdio com elevação ST, enfarte do miocárdio sem elevação ST e angina instável) e angina pectoris [102]. A evidência mostra que a depressão é mais comum em indivíduos que relatam dor torácica mas têm coronárias normais [102,114]. Como alguns estudos prospectivos incluem angina na definição operacional de DC existe o risco de viés de relato [102]. Para evitar isto é importante uma definição operacional de DC mais objectiva, como é o caso de enfarte agudo do miocárdio [102].

Em segundo lugar, é necessário ter em conta que a depressão poderá associar-se a factores de risco para a DC que poderão funcionar como factores de confundimento [40, 102]. Através do controlo de variáveis é possível esclarecer se a depressão funciona como factor de risco independente ou se o seu efeito corresponde à interferência por variáveis de confundimento [102]. Existem ainda outras variáveis individuais, tais como mecanismos de *coping* e estilos de personalidade, que podem influenciar a doença médica, por intermédio ou não da ansiedade e depressão e ser tão ou mais importantes que estes [40,102].

Por último, desconhece-se se a DC subclínica provoca depressão [102]. Nos estudos longitudinais não se avalia esta questão por limitações metodológicas, mas será importante averiguar no futuro, pois poderá estar em causa a possibilidade de uma causalidade reversa [102].

b. Estudos observacionais

Nas últimas décadas, foram publicados vários estudos longitudinais controlados e aleatorizados, de modo a averiguar o efeito da depressão sobre o aparecimento da DC [102]. Apesar de revelarem uma associação tendencialmente positiva, esta nem sempre é significativa [102]. Em nenhum artigo se verifica uma associação negativa, contrariando a hipótese improvável da depressão proteger de DC [102].

Na maioria dos estudos longitudinais verifica-se um aumento significativo do risco de desenvolvimento de DC nos doentes deprimidos [8,11-17,24,26, 27, 29 112, 113]. Contudo, em 6 estudos, apesar de existir um aumento do risco, este não é estatisticamente significativo [9,18,20,21,23,25]. Noutros estudos, o aumento do risco só se torna significativo para determinados subgrupos, como os homens, as mulheres ou os indivíduos mais velhos [10,19,22,28]. Isto indica uma certa inconsistência dos resultados na replicação [7]. Estes estudos, tendo em conta o seu desenho e resultados, corroboram a existência de umnexo temporal [7] entre depressão como factor de risco e DC como consequência. Contudo, não é de descartar, como já foi referido, a possibilidade de umnexo temporal inverso.

c. Meta-análises

Na última década, publicaram-se 4 meta-análises com base nos estudos referidos [6,56,114,116]. As duas primeiras meta-análises, por Rugulies, 2002 [114] e por Singal, 2003 [6] referem um aumento moderado do risco de DC em doentes deprimidos, com um *Odds Ratio* (OR) conjugado de 1.64 [6, 114].

Rugulies, 2002 [114] destaca, ainda, que não se compreende o efeito da duração dos sintomas depressivos sobre o risco de DC. Não se sabe, por exemplo, se sintomas depressivos ligeiros, mas prolongados no tempo (ex. distímia), são mais ou menos lesivos para a saúde coronária que sintomas graves por curtos períodos de tempo. Esta dúvida persiste nas meta-análises mais recentes [114].

A última meta-análise foi publicada em 2007 por Van der Kooy [56]. Parte de 28 estudos observacionais longitudinais, abrangendo cerca de 80000 indivíduos. Confirma, à semelhança das restantes meta-análises, que a depressão está associada a um aumento significativo do risco cardiovascular. Os sintomas depressivos aumentam moderadamente o risco para doenças cardiovasculares em geral (OR = 1,63), para acidente vascular cerebral, para DC (OR = 1,48) e especificamente para o enfarte agudo do miocárdio (EAM), OR = 1,60.

De referir que o risco de desenvolver doença cardiovascular é bastante superior nos indivíduos com diagnóstico de Perturbação Depressiva Major, relativamente aos simples sintomas depressivos (OR = 2,54 vs. OR = 1,39) [114]. Na meta-análise por Rugulies, 2002, especifica-se esta diferença de risco para a DC em particular. Verifica-

se, à semelhança do que se passa com as doenças cardiovasculares em geral, que a Perturbação Depressiva Major tem um efeito bastante superior ao dos simples sintomas depressivos (OR= 2,69 vs. OR =1,64), sugerindo uma relação dose-resposta [114].

Van der Kooy, 2007 [56] analisou ainda a consistência dos resultados entre os diferentes estudos observacionais. A consistência está relacionada com a homogeneidade dos resultados, isto é, se os resultados se replicam na repetição ou se diferem entre si. Quanto mais heterogêneos forem os resultados, menos consistentes e válidas serão as conclusões. Existem testes que permitem objectivar a heterogeneidade, averiguando se existem diferenças genuínas subjacentes aos resultados dos estudos (heterogeneidade) ou se a variação é aleatória e dependente do acaso (homogeneidade) [117]. I^2 mede a percentagem de variação total nos estudos que decorre de heterogeneidade e não do acaso [117].

Verifica-se que a heterogeneidade é bastante elevada nos estudos que avaliam os efeitos da depressão sobre a DC ($I^2 = 62\%$) e doenças cardiovasculares em geral ($I^2 = 39\%$) [56]. Esta heterogeneidade reduz a consistência das conclusões e deve-se provavelmente às grandes variações metodológicas entre os estudos, como as relativas à composição da amostra, instrumentos de diagnóstico de depressão utilizados, gravidade de depressão, diagnóstico cardiovascular, duração do seguimento, análises estatísticas, entre outros [56,114].

No entanto, a heterogeneidade reduz-se bastante em determinados subgrupos: subgrupo com diagnóstico de Perturbação Depressiva Major, de acordo com o DSM ou ICD, e subgrupo com a definição ICD-10 mais objectiva de DC: EAM. Nestes casos, não se observa heterogeneidade, $I^2 = 0$ [56]. Compreende-se, deste modo, que uma definição operacional mais precisa de factor de risco (Perturbação Depressiva Major) e de consequência (EAM) conduzem a menor heterogeneidade. Isto providencia pistas metodológicas para os estudos futuros, de modo a obterem-se resultados mais consistentes e conclusões mais válidas.

A meta-análise publicada por Nicholson, em 2006 [116], analisa os resultados de 21 estudos observacionais que no total abarcam cerca de 124500 participantes. Nesta meta-análise, o risco da depressão causar DC foi estimado em 1,81, uma estimativa superior à proposta por Van der Kooy, 2007 (1,81 vs. 1,48) [56,116].

Esta meta-análise demarca-se das restantes ao investigar diversas limitações inerentes aos estudos, bem como a presença de vieses que poderão sobrestimar a força da associação entre depressão e DC [116].

Há uma tentativa de reduzir o enviesamento, através da inclusão de estudos nulos e da exclusão de artigos múltiplos baseados no mesmo estudo. Contudo, permanece alguma evidência de viés de publicação, indicado pela presença de assimetria no gráfico em funil, com a ausência de pequenos estudos negativos [116]. Rugulies, 2002, também refere a possibilidade de viés de publicação [114].

À semelhança do que é verificado por Van der Kooy, 2007, observa-se uma elevada heterogeneidade nos estudos ($Q=41,3$) [56, 116].

Nesta meta-análise efectua-se uma comparação entre os estudos sem controlo para as variáveis de confundimento e os estudos para os quais se efectuou controlo. Dos 21 estudos analisados, apenas 11 incluem controlo para variáveis de confundimento. As variáveis controladas são a idade, sexo, estado civil, educação, tabagismo, alcoolismo, grau de actividade física, colesterolémia, pressão arterial, obesidade e diabetes [116]. Contudo, estas variáveis poderão não funcionar como factores de confundimento, mas antes como mecanismos mediadores, isto é, variáveis modificadoras de efeito [40,102,116].

No subgrupo de estudos em que existe controlo para as variáveis de confundimento, o risco de DC reduz-se marginalmente de 2,08 (sem controlo) para 1,90 (com controlo). Assim, a associação entre depressão e DC permanece significativa, mesmo após remoção da influência de outros factores de confundimento [116].

Contudo, o controlo não é feito para todas as variáveis nos diferentes artigos. Há controlo para o tabagismo em somente oito estudos e para o exercício físico em somente quatro artigos. Por outro lado, nenhum estudo controla a síndrome metabólica [116]. Rugulies, 2002, [114] destaca, ainda, a necessidade de avaliar a classe socioeconómica como possível factor de confundimento, dado que diversos estudos prospectivos têm vindo a demonstrar que estatuto socioeconómico mais baixo está associado a um maior risco de se desenvolver Depressão Major, bem como DC.

Para além disso, como já referido, só é efectuado controlo para variáveis de confundimento em cerca de metade dos estudos e nos estudos em que existia controlo de variáveis, este não se fazia para todas as variáveis. Uma possível explicação para isto

é a prática comum de não publicar efeitos controlados, quando o efeito não controlado, já de si, é reduzido. De facto, nos estudos em que não é feito controlo de variáveis, a efeito é mais reduzido (OR = 1,52) que o efeito não controlado nos estudos para os quais existe controlo disponível (OR = 2,08). Isto sugere que o controlo para factores de risco coronários foi selectivamente referido nos estudos que apresentavam efeitos mais fortes. Se o controlo de variáveis fosse disponível para todos os estudos, o efeito global da depressão teria sido mais fraco [116]. O controlo incompleto e inconsistente de variáveis de confundimento conduz a grandes incertezas sobre o efeito independente da depressão sobre a DC. Um controlo inadequado significa que os efeitos observados podem não se dever à depressão, mas antes às variáveis de confundimento [116].

Nicholson, 2006, levanta, por outro lado, a possibilidade de causalidade inversa. Apesar de os estudos não incluírem participantes com história prévia de EAM, isto não elimina a possibilidade de causalidade inversa. A DC pode manifestar-se através de angina crónica ou dor torácica não específica. Estas manifestações de DC não surgiam explicitamente como motivo de exclusão em diversos estudos. Em conjunto com isto, existem diversos estudos que referem que a angina poderá causar depressão [116].

2) Mecanismos mediadores da relação causal entre depressão e DC

O estudo dos mecanismos subjacentes à relação causal entre depressão e DC é essencial para se conferir plausibilidade biológica [7] a esta associação. Para além disso, fornecerá novas possibilidades de intervenção preventiva. Por exemplo, se se comprovar que o sedentarismo é um importante factor a mediar esta relação, o incentivo à prática de exercício físico adquirirá uma nova importância na abordagem do doente deprimido.

Por outro lado, é importante investigar mecanismos que possam comprometer a relação de causalidade, nomeadamente factores de risco comuns para ambas as doenças ou factores de confundimento [102]

Os factores que poderão estar implicados nesta relação são os seguintes: a) alterações comportamentais, obesidade, diabetes, hipertensão arterial e hipercolesterolemia; b) inflamação; c) disfunção plaquetária; d) disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal; e) desregulação autonómica e f) factores genéticos.

a. Alterações comportamentais, Obesidade, Diabetes, Hipertensão Arterial e Hipercolesterolemia

Pensa-se que parte da associação entre depressão e DC poderá ser explicada pelo aumento da incidência de factores de risco para a DC em doentes deprimidos: tabagismo, abuso/dependência de álcool, sedentarismo, diabetes mellitus tipo II, hipertensão, obesidade e dislipidémia [80,102].

Por outro lado, sendo identificados esses factores de risco em doentes deprimidos, parece existir uma menor adesão ao tratamento ou a alterações no estilo de vida [93,94]. Isto significa um menor controlo dos factores de risco para DC relativamente à população não deprimida, constituindo uma possível via pela qual a ocorrência de DC é favorecida na depressão.

O tabagismo constitui um importante factor de risco para o desenvolvimento de DC [108, 109, 110], com um OR de 2.87 (fumadores *versus* não fumadores) [110]. Além disso, quanto maior a quantidade de cigarros fumados por dia, maior o risco de se desenvolver DC [110].

Pensa-se que grande parte da associação entre depressão e DC possa ser explicada por uma assimetria nas taxas de tabagismo entre deprimidos e não deprimidos [56,116]. De facto, sabe-se que a depressão está associada a um aumento da taxa de tabagismo e a uma maior dependência da nicotina [125,126,128]. De acordo com um estudo efectuado nos EUA, verificou-se que 45% dos doentes deprimidos eram fumadores, enquanto somente 22% da população geral fumava [126].

Contudo, a hipótese do tabagismo servir de intermediário entre depressão e DC é comprometida pelos resultados dos estudos mais recentes que sugerem uma direcionalidade inversa na relação causal entre tabagismo e depressão [129 - 131]. De acordo com estes estudos e ao contrário do que se pensava, o tabagismo constitui factor de risco para depressão, não se verificando a relação no sentido oposto [129-131]. Caso se comprove o sugerido por estes estudos, a hipótese da depressão provocar DC perde solidez, visto que a comorbilidade entre depressão e DC passa a ser explicada em parte pela existência de um factor de risco comum para ambas estas doenças, o tabagismo.

Por outro lado, mesmo que a depressão não aumente o risco de tabagismo de novo, diversos estudos revelam que a depressão compromete a eficácia da cessação tabágica, bem como está associada a consumo de maior número de cigarros por dia

[128]. Ao comprometer a cessação tabágica, aumenta o tempo de exposição ao tabaco e ao aumentar o consumo, determina a exposição a maior dose. Assim, pode favorecer o aparecimento de DC pela manutenção e/ou agravamento do consumo de tabaco.

Relativamente ao papel do sedentarismo, em 2009 foi publicado um artigo de revisão por Russo *et al* [84], no qual se estudam os efeitos longitudinais da depressão na prática de exercício físico. Na maioria dos estudos revistos (8 em 11) conclui-se que a depressão constitui um factor de risco significativo para um estilo de vida sedentário, declínio da actividade física ou pouca adesão aos regimes de exercício propostos [84].

No mesmo artigo de revisão, várias explicações são propostas para esta causalidade [84]. A depressão pode determinar menor tolerância ao exercício físico ao estar associada a maiores taxas de tabagismo e obesidade que, por sua vez, são factores de risco para doenças que também diminuem a tolerância ao exercício físico [84]. O declínio da actividade física pode igualmente ser explicada pela diminuição da motivação e da energia que se verifica na depressão [84]. Propõem-se ainda ligações fisiológicas directas para explicar a relação entre depressão e sedentarismo, nomeadamente hiperactividade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, hiperactividade adrenérgica e activação inflamatória [84].

A depressão, ao promover o sedentarismo, gera uma assimetria nos benefícios obtidos pela prática de exercício físico entre os doentes deprimidos e a população em geral. De facto, o exercício físico apresenta diversos benefícios para a saúde, nos quais se inclui um efeito protector sobre o risco de DC, com um OR de 0.86 [110]. Assim, os deprimidos apresentam um risco superior de desenvolver DC, devido ao sedentarismo.

O álcool apresenta um efeito complexo na saúde que é dependente da quantidade ingerida e do padrão de consumo [86]. Consumo ligeiro a moderado (até 1 bebida por dia para as mulheres e até 1 ou 2 bebidas por dia para os homens) tem efeitos cardioprotectores, enquanto um consumo superior resulta em efeitos nefastos para a saúde cardiovascular, de modo dose-dependente, com aumento da Pressão Arterial (PA), diminuição da fracção de ejeção e aumento do risco de EAM [86]. O abuso esporádico (igual ou superior a 5 bebidas por ocasião, por mês) de álcool comparativamente ao consumo regular e moderado de álcool também aumenta o risco de DC (OR= 1,45) [86,87].

Um artigo de revisão e meta-análise de 2011 da autoria de Boden e Fergusson [88] revela que a presença de perturbação do consumo de álcool duplica o risco de depressão e vice-versa, com um OR conjugado (após controlo de variáveis) entre 2 e 2,09 para ambas as direcções de causalidade. Os dados epidemiológicos após controlo de variáveis sugerem ainda que a relação entre estas perturbações não pode ser totalmente explicada por factores de risco ambientais ou genéticos comuns, havendo efectivamente uma relação de causalidade [88]. A evidência sugere que a associação causal mais plausível entre depressão e perturbação do consumo de álcool é aquela em que a perturbação de consumo de álcool provoca depressão e não o inverso [88].

À semelhança do consumo tabágico, as perturbações do consumo de álcool parecem funcionar como factor de risco comum para depressão e para DC e não como factor intermediário entre depressão e DC. Assim, parte da morbilidade cardiovascular atribuída à depressão poderá dever-se antes às perturbações do consumo de álcool. Contudo, é necessário aguardar por estudos que esclareçam a relação causal entre depressão e perturbação de consumo de álcool, antes de se poderem retirar conclusões.

A obesidade constitui outro importante factor de risco para o desenvolvimento de DC [110]. Num artigo de revisão por Faith, 2011 [92], encontrou-se evidência consistente a favor da relação causal ‘obesidade provoca depressão’, com associação significativa em 80% dos estudos. Já a relação ‘depressão provoca obesidade’ apresenta resultados menos consistentes, com apenas 53% dos estudos revistos a encontrar associações significativas [92]. Existia grande heterogeneidade nos estudos, motivo pelo qual não foi possível realizar meta-análise pelos autores [92]. A heterogeneidade em conjunto com a inconsistência dos resultados não nos permite retirar grandes conclusões sobre o efeito da depressão na obesidade e sobre o papel da obesidade como mecanismo mediador entre depressão e DC[92].

A diabetes mellitus constitui um importante factor de risco para o desenvolvimento de DC [106,107,110], com um OR de 2,37 de acordo com o estudo INTERHEART, 2004 [110] e um OR=2 numa meta-análise por Sarwar, 2010 [106].

Existem diversas meta-análises que estudam tanto o risco da diabetes mellitus tipo II provocar depressão, quer a relação inversa [91,132-134].

A linha de investigação que estuda a hipótese da diabetes provocar depressão foi sistematizada em duas meta-análises que referem um aumento ligeiro do risco de se

desenvolver depressão em pessoas com diabetes mellitus tipo II: 15%, de acordo com Mezuk, 2008 [133] e 24%, de acordo com Nouwen, 2010[134].

A relação inversa apresenta evidência mais consistente e uma maior força de associação [132]. Na meta-análise por Knol, 2006, os adultos deprimidos apresentam um risco 37% superior de desenvolver diabetes tipo II [91]. Este risco ascende a 60% na meta-análise por Mezuk, 2008 [133]. Além disso, na meta-análise por Mezuk, 2008 [133], o risco reduz-se apenas para cerca de 40% após controlo para variáveis de confundimento [133]. Isto sustenta a existência de uma relação causal moderada, mas consistente e robusta, no sentido da depressão causar diabetes mellitus tipo II [132]. Apesar disso, algumas limitações são apontadas aos estudos existentes, nomeadamente o facto de não se tomar em consideração o efeito da medicação antidepressiva no metabolismo da glicose e a possibilidade de viés de detecção (os doentes deprimidos recorrem mais aos serviços médicos, aumentando a probabilidade de detectar outras doenças, como é o caso da diabetes mellitus) [132].

Como possíveis vias a mediar esta relação, apontam-se alterações comportamentais na depressão que aumentam a resistência à insulina, como o sedentarismo e a dieta hipercalórica e alterações bioquímicas, como hiperactividade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e do sistema nervoso simpático e aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias [132].

Além de favorecer o aparecimento de diabetes, a depressão está associada a uma maior número e maior gravidade das complicações de diabetes [132]. Isto deve-se, em parte, a uma menor adesão à terapêutica farmacológica e a recomendações dietéticas e de exercício, bem como diminuição dos comportamentos de autocuidado [94,132]. O tratamento da depressão torna-se fundamental, quer nos doentes não diabéticos, pois diminui o risco de desenvolvimento de diabetes, quer nos diabéticos, pois reduz o risco de complicações ao aumentar a adesão à terapêutica e a recomendações médicas [94,132]. De acordo com a evidência actual, a diabetes mellitus tipo II constitui um muito provável mecanismo pela qual a depressão provocará DC [106,132].

Os estudos populacionais que abordam a relação entre depressão e hipertensão apresentam resultados bastante contraditórios. Enquanto alguns estudos referem que a depressão provoca uma redução da pressão arterial, [46,47,123], outros concluem que a

depressão constitui um factor de risco de hipertensão [89,90,124,127]. Além disso, nem todos os estudos controlam o efeito da medicação antidepressiva [88,90].

Na ausência de meta-análises ou revisões sistemáticas e na presença de inconsistência na literatura, poucas conclusões se podem tirar sobre a hipótese da pressão arterial mediar a relação entre depressão e DC. De qualquer forma, a depressão encontra-se associada a menor adesão à terapêutica nos doentes previamente hipertensos [93]. Assim, poderá não favorecer a hipertensão, mas poderá agravar o prognóstico cardiovascular no grupo dos hipertensos [93].

A hipercolesterolemia constitui outro importante factor de risco para a DC [110,41]. Contudo, a relação entre colesterolémia e depressão tem fornecido alguns resultados inesperados que não se coadunam com a hipótese da hipercolesterolemia funcionar como mecanismo mediador entre depressão e DC [43]. Consistentemente os estudos têm mostrado que os níveis de colesterol variam inversamente com os sintomas depressivos. Esta relação não se coaduna com a hipótese da colesterolémia mediar a relação entre depressão e DC [43]. Aliás, deverá funcionar como atenuador dessa relação [43].

b. Inflamação

A ciência básica e os estudos epidemiológicos têm fornecido forte evidência que a aterogénese é essencialmente uma resposta inflamatória a uma variedade de factores de riscos cardiovasculares [81]. De facto, diversos estudos demonstraram que elevações da proteína C-reativa, da Interleucina-1 (IL-1), da Interleucina-6 (IL-6), da molécula de adesão intercelular solúvel tipo 1 (sICAM-1), da selectina-P, entre outros marcadores inflamatórios, estavam associados a um aumento do risco para DC, que se mantém significativo mesmo após controlo para factores de risco tradicionais para a DC [81,98,100]. É, assim, compreensível que doenças inflamatórias sistémicas como a artrite reumatóide estejam associadas a DC precoce [97-99].

Neste contexto, surgiu uma linha de investigação que pretendeu esclarecer se a depressão estaria associada a uma activação inflamatória sistémica. Caso tal se verificasse, parte da relação entre depressão e DC poderia ser explicada pela inflamação, à semelhança da associação entre artrite reumatóide e DC [97-99].

A meta-análise por Howren, 2009 [30] revelou uma associação significativa entre depressão e elevação de Proteína C-reativa, IL-6 e IL-1, em amostras clínicas e comunitárias. A associação era mais forte para amostras de doentes deprimidos clinicamente do que em amostras comunitárias avaliadas por escalas de sintomas. Isto sugere um efeito dose-resposta, em que sintomas depressivos são suficientes para se associarem a inflamação, mas que diagnóstico de depressão que se depreende estar associado a sintomas mais graves equivale a maior activação inflamatória.

A evidência epidemiológica existente sobre a direcção de causalidade entre depressão e inflamação é bastante reduzida, com limitações em termos de amostragem e apresentando resultados mistos [82].

Num estudo prospectivo por Stewart, 2009 [82] sintomas depressivos, principalmente os somato-vegetativos, precediam elevação de IL-6. Estes resultados apoiam a hipótese da depressão conduzir a inflamação que, por sua vez, constituirá um dos mecanismos pelos quais a depressão aumenta o risco cardiovascular [82].

O efeito da depressão na inflamação poderá dever-se à interferência da depressão em dois sistemas que normalmente exercem efeitos anti-inflamatórios [82]. A depressão tem sido associada a hiperactividade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal [49,73,82]. Pensa-se que níveis elevados de glicocorticóides, apesar de suprimirem a inflamação a curto-prazo, conduzem a dessensibilização dos receptores de glicocorticóides dos macrófagos a longo-prazo [82]. Deste modo, a depressão atenua o efeito anti-inflamatório dos glicocorticóides sobre o sistema imunitário [82]. Por outro lado, a depressão parece conduzir a uma menor actividade anti-inflamatória ao diminuir o tónus parassimpático [82].

Outro estudo prospectivo (Whitehall II), por Gimeno, 2009 [83], suporta uma relação de causalidade inversa, em que a inflamação (elevação da PCR e da IL-6) prediz os sintomas psíquicos da depressão, mas que os sintomas psíquicos da depressão não predizem inflamação [83]. Da mesma forma, van den Biggelaar, 2007 [119] mostra que inflamação (elevação dos níveis de proteína C reactiva e de IL-1) está positivamente associada ao desenvolvimento de sintomas depressivos.

A inflamação poderá conduzir a depressão por diversos mecanismos [83]. A depressão é altamente prevalente em doenças infecciosas, autoimunes e neurodegenerativas e esta comorbilidade não pode ser atribuída somente ao mal-estar

decorrente da doença [71]. Demonstrou-se ainda que a administração terapêutica de interferão-alfa conduz a sintomatologia depressiva em cerca de 50% dos doentes [71]. Para além disso, os doentes que tomam interferão-alfa revelam alterações biológicas semelhantes às encontradas na depressão major e podem ser tratados com antidepressivos [71].

Hoje em dia, diversos estudos apoiam a hipótese que o efeito combinado de inflamação e de disfunção do eixo HHS, em contexto de stress, conduzem a depressão e não correspondem a simples manifestações da depressão. Neste modelo, stressores crónicos induzem elevações sustidas nos glicocorticoides. Após algum tempo, as células imunitárias sofrem um aumento compensatório da resistência aos glicocorticoides. Isto limita a capacidade inibitória do cortisol sobre o sistema imunitário, mesmo na presença de níveis elevados de glicocorticoides. Daqui resulta um estado inflamatório de baixo grau lesivo para o organismo. As citocinas pró-inflamatórias parecem afectar a neuroplasticidade e afectam os neurónios, diminuindo a neurogénese e induzindo apoptose, stress oxidativo e alterações metabólicas [71]. Pensa-se que o estado inflamatório sistémico gerado contribui para a depressão major pelos seus efeitos neurodegenerativos, bem como para outras doenças, como é o caso da DC [71]. Assim, a inflamação e a disfunção do eixo HHS funcionariam como factor de risco comum para depressão e DC, anulando, pelo menos parcialmente, a relação de causalidade entre depressão e DC.

Uma hipótese a considerar é a de que em indivíduos susceptíveis, existe uma maior probabilidade de ocorrer disfunção do eixo HHS e activação inflamatória [71]. Esta vulnerabilidade constituiria, então, factor de risco comum para DC e depressão. A susceptibilidade poderá corresponder a factores ambientais, genéticos ou do desenvolvimento.

Estudos recentes revelam que história de trauma no início da vida está associada a níveis clinicamente significativos de marcadores inflamatórios na idade adulta independentemente de os indivíduos estarem deprimidos [51,72] (fig. 4). No caso dos factores genéticos, sabe-se que variação polimórfica nos genes codificadores de IL-1B e de TNFA foram associados tanto a depressão, como a DC [33].

Em 2009 foi publicado um estudo por Davidson que não se focou na relação causal entre depressão e inflamação, mas antes no papel da inflamação como mediador

entre depressão e DC [31]. Os resultados revelaram que sintomas depressivos, elevação da proteína C-reativa e elevação de sICAM-1 aumentavam individualmente o risco para DC. O risco para DC mantinha-se após controlo dos sintomas depressivos no estudo do efeito da elevação dos marcadores inflamatórios ou vice-versa. Tanto a depressão, como os marcadores inflamatórios parecem constituir factores de risco independentes para DC, não funcionando como mediadores intermédios entre si [31]. Assim, a inflamação não parece funcionar como mecanismo mediador entre depressão e DC [31].

c. Função Plaquetária

As plaquetas são um elemento fundamental na fisiopatologia da DC. Por um lado, são os elementos constitutivos dos trombos das síndromes coronárias agudas. Por outro lado, são fulcrais na iniciação e progressão da própria aterogénese. [95,96].

As plaquetas partilham semelhanças bioquímicas com o SNC (sistema nervoso central), nomeadamente no metabolismo e transporte da serotonina (o mesmo gene codifica o transportador de serotonina dos neurónios e das plaquetas). Possuem ainda receptores 5-HT_{2A} similares [96].

A disfunção na neurotransmissão serotoninérgica constitui um dos mecanismos fisiopatológicos da depressão [96]. De facto, os ISRS's (Inibidores Selectivos da Recaptação de Serotonina) constituem uma das classes de antidepressivos mais prescritas [96]. Por outro lado, existe evidência convergente que os ISRS têm efeitos antiplaquetários in vivo e poderão proteger do EAM [96].

Tendo em conta o referido acima e o papel fulcral das plaquetas na DC, surgiram várias linhas de investigação sobre o efeito da depressão na actividade plaquetária, uma potencial via a mediar a relação entre depressão e DC [96].

Num artigo por Parakh, 2008 [96], reviu-se a literatura existente sobre a relação entre depressão e função plaquetária. Os artigos encontrados pelos autores apresentavam resultados altamente heterogéneos e contraditórios. Alguns estudos demonstram aumento da activação plaquetária e do estado de agregação nos doentes deprimidos, enquanto outros estudos referem ausência de efeito ou níveis inferiores de activação plaquetária, relativamente aos controlos saudáveis [39,96]. Refere-se ainda a existência de diversas limitações no desenho e metodologia dos estudos revistos

[39,96]. Isto limita as conclusões que se podem retirar sobre o papel das plaquetas na relação entre depressão e DC [39,42,96].

d. **Alterações no Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal**

O eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHS) é um eixo neuro-hormonal com diversas funções no organismo, influenciando o metabolismo e a imunidade e tem um papel fundamental na resposta endócrina ao stress [73].

A disfunção do eixo HHS tem sido implicada na fisiopatologia quer da DC, quer da depressão. Tendo isto em conta, surgiu a hipótese da perturbação do eixo HHS mediar a relação entre depressão e DC [73].

A síndrome de Cushing, o uso de corticoides exógenos e outras situações de hipercortisolismo associam-se a aterogénese acelerada [79]. A aterogénese é promovida pela acumulação de tecido adiposo visceral e hepático, aumento na resistência à insulina, hipertensão e dislipidémia [79]. Para além disso, como já foi referido, níveis elevados de glicocorticóides conduzem a dessensibilização dos receptores de glicocorticóides dos macrófagos a longo-prazo. Consequentemente, gera-se um estado inflamatório de baixo grau que favorece a DC [79]. Epidemiologicamente, verificou-se que um aumento da exposição diurna a cortisol [118] ou um menor declínio dos níveis de cortisol ao longo do dia [101] estão associados a aterosclerose subclínica. Um menor declínio dos níveis de cortisol está ainda associado a um risco aumentado de mortalidade cardiovascular [75].

Considerando o papel fundamental do eixo HHS na coordenação da resposta ao stress, não é de surpreender que se encontrem alterações no eixo HHS em determinadas perturbações psiquiátricas, particularmente na depressão [73]. De facto, tem-se encontrado consistentemente uma fracção significativa de doentes deprimidos com hiperactividade do eixo HHS, manifestando-se por níveis elevados de cortisol na saliva, plasma e urina, alterações na reactividade do eixo HHS ao stress, padrão circadiano alterado e aumento das dimensões (e da actividade) da pituitária e das suprarrenais [73].

Pensa-se que o aumento da actividade do eixo HHS na depressão pode dever-se, pelo menos parcialmente, a uma atenuação da retroacção negativa por parte dos glicocorticoides, ou seja, a uma indução de resistência periférica e central [73]. Esta

hipótese é apoiada pelos resultados de diversos estudos que demonstram a ausência de supressão do eixo HHS pela dexametasona nalguns doentes deprimidos [73].

Para sistematizar os dados existentes sobre o funcionamento do eixo HHS na depressão, Stetler, 2011 [49] publicou uma meta-análise de 354 estudos comparando os níveis de cortisol entre indivíduos com depressão major e indivíduos não deprimidos, totalizando uma amostra de 18374 indivíduos. A magnitude de efeito foi avaliada através do d de Cohen. Verificou-se uma elevação do cortisol por metade de desvio padrão ($d = 0,60$) nos indivíduos deprimidos, uma magnitude de efeito moderada. Contudo, após exclusão de estudos de baixa qualidade metodológica, a magnitude de efeito reduziu-se para metade ($d = 0,33$), uma magnitude pequena a moderada [49].

A meta-análise também se focou nos estudos que compararam os níveis de ACTH e de CRH entre indivíduos deprimidos e não deprimidos. De modo semelhante ao cortisol, os níveis de ACTH elevam-se no grupo de deprimidos com uma magnitude de efeito de pequena a moderada ($d = 0,28$) e este efeito manteve-se após controlo para a qualidade metodológica [49]. Relativamente aos níveis de CRH, estes não se encontravam significativamente elevados nos indivíduos deprimidos ($d = 0,02$). Contudo, as amostras de sangue e de líquido obtidas nos estudos não reflectem bem os níveis de CRH no eixo HHS, tendo em conta a produção extrahipotalâmica de CRH, tanto para o sangue, como para o líquido. Assim, é difícil determinar de que forma a depressão afecta a produção de CRH [49].

Apesar de a meta-análise revelar um aumento dos níveis de cortisol e de ACTH nos deprimidos com uma magnitude de efeito de pequena a moderada, a heterogeneidade é elevada. Por esse motivo, estes resultados devem ser interpretados com precaução [49].

Verificou-se ainda que a magnitude de efeito variava com determinadas características da amostra, aumentando com a idade, com a gravidade dos sintomas, com a hospitalização e com determinados subtipos de depressão.

Os doentes com sintomas mais graves apresentam uma maior probabilidade de serem internados. Por este motivo, os autores ponderaram se a associação entre hospitalização e elevação de cortisol não poderia ser explicada pela gravidade dos sintomas depressivos. Contudo, quando se integrou a gravidade da depressão e a variável hospitalização no mesmo modelo estatístico, o efeito da gravidade da depressão

nos níveis de cortisol deixou de ser significativo. Pelo contrário, a hospitalização permaneceu uma variável estatisticamente significativa. De facto, a hospitalização constitui um stressor único que poderá afectar o eixo HHS de diversas formas [49]. Isto dificulta a avaliação do efeito dose-resposta da depressão sobre o eixo HHS.

Por outro lado, verificou-se que os episódios depressivos com características atípicas (DSM IV) apresentam menor efeito sobre o eixo HHS que os episódios sem especificador. Já os episódios depressivos com características melancólicas e os episódios depressivos com características psicóticas (DSM IV) estão associados a efeitos de magnitude mais elevada que os episódios depressivos sem especificador [49].

Com este estudo, compreende-se que nem sempre a depressão está associada a um estado de hiperactividade do eixo HHS [49]. Contudo, não esclarece sobre a direcção da relação causal entre depressão e disfunção do eixo HHS, algo fundamental para se considerar a disfunção do eixo HHS como mecanismo mediador.

O stress tem um papel importante na etiologia da depressão, via disfunção do eixo HHS. Exposição a stressores graves, de forma crónica, especialmente se experienciado de uma forma incontrolável e imprevisível, pode provocar morte neuronal, atrofia dos processos neuronais e comprometer a plasticidade, especialmente no hipocampo. Alguns estudos relacionam a atrofia do hipocampo com a etiologia da depressão, apesar do seu impacto funcional e contribuição para a depressão permanecer pouco claro [71].

Pariante, 2011, refere que não se pode aceitar inequivocamente o modelo simples que cortisol elevado provoca depressão [71]. Como já foi referido, stressores crónicos induzem aumento da resistência aos glicocorticoides compensatória, conduzindo a um estado inflamatório de baixo grau que tem acções lesivas e se pensa contribuir concomitantemente para a depressão major pelos seus efeitos neurodegenerativos e para a DC [71]. Por outro lado, a inflamação pode estimular a actividade do eixo HHS, quer via a acção directa das citocinas no cérebro, quer via a indução da resistência aos glicocorticoides [73].

Uma hipótese a considerar é a de que em indivíduos com vulnerabilidade genética ou ambiental, existe uma maior probabilidade de ocorrer disfunção do eixo HHS e activação inflamatória, no contexto do stress crónico (fig. 1) [71].

Alguns estudos colocam a hipótese do aumento da actividade do eixo HHS reflectir uma susceptibilidade para a depressão que pode ser programada nos acontecimentos do início da vida [73]. De facto, estudos laboratoriais em animais revelam que a separação de roedores neonatais e primatas não humanos das suas mães por longos períodos determina alterações no eixo HHS que persistem na idade adulta e que se assemelham às alterações observadas na depressão [73]. Estudos clínicos também revelam que mulheres abusadas sexual ou fisicamente na infância exibem uma activação marcada do eixo HHS, mesmo não estando deprimidas [73]. Da mesma forma, outro estudo usando o teste da dexametasona-CRF revela que os homens com traumas de infância apresentam uma hiperactividade persistente do eixo HHS [73]. Tendo em conta estes estudos, pode-se considerar que a hiperactividade do eixo HHS descrita na depressão possa não corresponder a uma consequência da depressão *per se*. Poderá antes tratar-se de uma anomalia neurobiológica que predispõe à depressão [73].

Pensa-se que os efeitos dos eventos ocorridos no início da vida poderão promover alterações na programação do eixo HHS através de modificações epigenéticas no gene codificador do receptor de glicocorticoides e do gene codificador de CRF (fig. 1) [73]. Contudo, existem muitos outros sistemas que poderão ser susceptíveis à programação [73].

É igualmente importante destacar os achados recentes que ligam trauma na infância a inflamação nos adultos [51,72]. Estudos recentes, como já foi referido, mostram que história de trauma no início da vida está associada a níveis clinicamente significativos de marcadores inflamatórios na idade adulta, mesmo na ausência de depressão [51,72].

De referir ainda a existência de outros factores ligados ao eixo HHS que poderão funcionar como factores de susceptibilidade para depressão e DC. Recentemente, foram publicados estudos que indicam a presença de polimorfismos em genes que regulam o eixo HHS associados a um aumento do risco quer de depressão, quer de DC. De destacar o exemplo do polimorfismo BclI do gene do receptor de glicocorticóides [44,45].

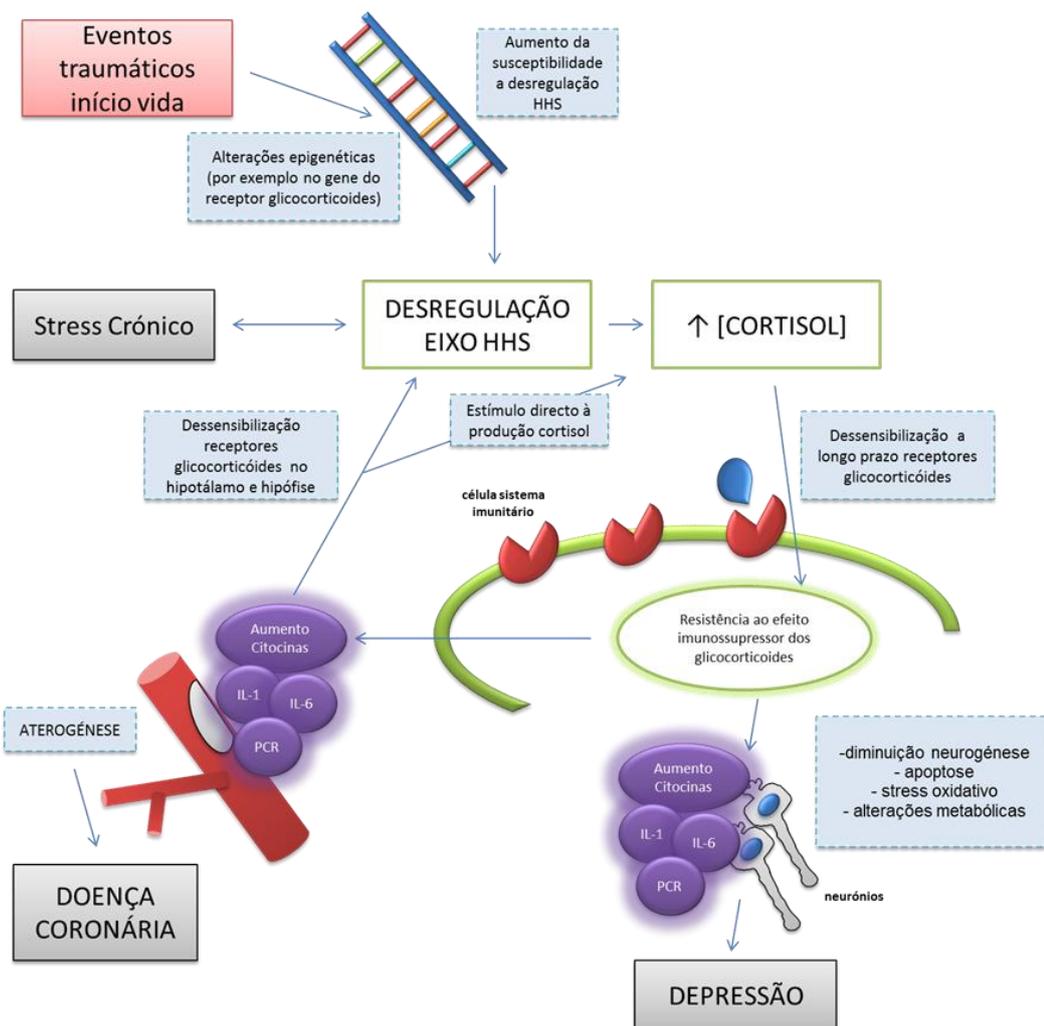


Fig 1. A exposição a eventos traumáticos no início da vida poderá conduzir a alterações epigenéticas em genes relevantes para o eixo HHS, tornando estes indivíduos susceptíveis a disfunção do eixo HHS, quando expostos a stress mantido. Da disfunção sustida do eixo HHS decorre resistência periférica aos glicocorticóides, gerando-se um estado inflamatório que favorece a ocorrência quer de depressão, quer de DC.

e. Alterações no SNA

O funcionamento cardiovascular depende de uma regulação autónoma adequada. Em determinados contextos clínicos, um desequilíbrio na função autónoma pode susceptibilizar o tecido cardiovascular ou conduzir a deterioração cardiovascular [103]. Ultimamente, tem-se proposto a disfunção do Sistema Nervoso Autónomo (SNA) como uma das vias pela qual a depressão poderá causar DC [55,58,77,103].

Diversas explicações são propostas para explicar o aumento do risco cardiovascular na disfunção do SNA. O aumento da actividade simpática poderá favorecer a DC ao elevar a tensão de cisalhamento e ao elevar os níveis de catecolaminas [56, 58]. O aumento da actividade do sistema nervoso simpático (SNS) também conduz a uma diminuição do limiar para a ocorrência de isquémia do miocárdio (pelo aumento do consumo e pela diminuição do fornecimento de oxigénio), de taquicardia ventricular, de fibrilhação ventricular e de morte súbita [103,55,58]. O SNS pode ainda exercer efeitos metabólicos no tecido muscular esquelético, favorecendo a resistência à insulina [58,67].

A função do SNA pode ser avaliada através da medição dos níveis de catecolaminas, da FC, da VFC, do baroreflexo, da repolarização ventricular, entre outros métodos [58].

De acordo com Carney, 2005, diversos estudos revelam níveis elevados de catecolaminas (principalmente noradrenalina) no plasma e urina dos doentes deprimidos, comparativamente com controlos [58]. Como a concentração da norepinefrina geralmente é comparável à actividade do SNS, elevação dos níveis de noradrenalina nos deprimidos sugere aumento da actividade do SNA na depressão [58]. Carney, 2005, refere ainda um estudo por Veith, 1994 [57] que obteve uma estimativa mais rigorosa da actividade simpática sistémica ao aplicar técnicas de cinética da noradrenalina em amostras de sangue arterial. Este estudo apresenta resultados semelhantes aos restantes estudos, demonstrando que os níveis elevados de catecolaminas em doentes deprimidos se devem efectivamente a um aumento da actividade simpática corporal total [58,57]. Por outro lado, as observações de Barton , 2005, [55,53] revelam um quadro mais intrigante, mostrando uma distribuição bimodal da actividade simpática corporal total nos doentes deprimidos, com um pico inicial semelhante à da população em geral e um segundo pico encontrado numa fracção de doentes deprimidos, com valores de actividade do SNS bastante elevados, não encontrados na população saudável [55,53].

A evidência epidemiológica tem demonstrado que a FC em repouso constitui um factor de risco independente para doença cardiovascular e DC em particular [58-62,64,77,85], aumentando a velocidade de progressão da aterosclerose [58,64,65,67], o risco de arritmias ventriculares [58,64,66] e de rotura de placas ateroscleróticas [58,68].

A hiperactividade simpática parece ser responsável pelo aumento da FC em repouso, mas parece que a FC em repouso constitui um factor de risco *per se* [64,77].

Os estudos efectuados revelam que a FC em repouso é mais elevada em doentes deprimidos, comparativamente aos não deprimidos, mesmo após controlo para a terapêutica medicamentosa (que pode aumentar, por si, a FC) [58,77].

A elevação da FC em repouso poderá dever-se a uma maior estimulação adrenérgica ou a uma sensibilização dos receptores adrenérgicos cardiovasculares [103].

Pelo exposto pode-se considerar a elevação da FC em repouso, traduzindo uma disfunção do SNA, como uma possível via pela qual a depressão provocará DC [77]. Desta forma, torna-se relevante estudar se a redução da FC nos doentes deprimidos diminui a incidência de DC [77]. Sabe-se por exemplo que a redução da FC em repouso, através da utilização de β -bloqueantes, diminui a mortalidade pós-enfarte agudo do miocárdio [77].

Contudo, alguns autores referem que a depressão não favorece directamente a elevação da FC. Consideram que elevação da FC deriva antes da inactividade física ou outras alterações comportamentais associados à depressão [77]. Por outro lado, desconhece-se ainda se a elevação da FC em repouso não constitui um simples epifenómeno de outras condições mais complexas no aumento do risco cardiovascular [77].

O aumento exagerado da FC em resposta ao ortostatismo foi proposto como outro mecanismo pelo qual a depressão aumenta o risco cardiovascular [58,69,77]. Contudo, os estudos existentes apresentam resultados pouco convincentes, não permitindo concluir sobre esta hipótese [77].

A variabilidade de frequência cardíaca (VFC) reflecte o equilíbrio entre o simpático e o parassimpático no controlo da variabilidade do ritmo cardíaco. Uma VFC baixa sugere modulação simpática excessiva, modulação parassimpática insuficiente ou ambos [70,77]. A VFC diminuída constitui um factor de risco para morbilidade e mortalidade coronária em população previamente saudável [63]. Tendo em conta os estudos que associam a depressão a reduções da VFC, surgiu a hipótese da diminuição da VFC mediar a associação entre depressão e DC [48,63].

Uma meta-análise por Kemp, 2010, [48] avaliou o efeito da depressão na VFC. Nesta meta-análise, observa-se que a depressão em doentes sem DC e não medicados

está associada a uma redução significativa da VFC e que quanto mais grave a depressão, maior a redução da VFC [48]. A redução da VFC na depressão, apesar de significativa, apresenta uma magnitude de efeito ligeira, à semelhança do que se verifica na meta-análise por Rottenberg, 2007 [63].

Kemp, 2010, verificou ainda que os sintomas somato-vegetativos (ex. dificuldades no sono, alterações do apetite, fadiga) estavam associados a maior redução da VFC que os sintomas psíquicos (ex. anedonia, dificuldades de concentração, ideação suicida). Este efeito é semelhante ao observado na associação entre depressão e inflamação. Num estudo prospectivo por Stewart, 2009, [82] conclui-se que os sintomas depressivos principalmente os somato-vegetativos poderão preceder e aumentar alguns processos inflamatórios relevantes para a DC em adultos saudáveis.

Na mesma meta-análise por Kemp, 2010, conclui-se que o tratamento com antidepressivos (com excepção dos tricíclicos) tem um efeito mínimo sobre a VFC, apesar de conduzir a resolução da sintomatologia. Isto contraria a hipótese que a diminuição da VFC dever-se-ia ao tratamento com antidepressivos [48]. Além disso, sugere que as perturbações de humor poderão apresentar efeitos residuais nos sistemas neurofisiológicos, podendo, mesmo após resolução sintomática, contribuir para um aumento do risco cardiovascular [48].

Os tricíclicos constituíram uma excepção no grupo dos antidepressivos, verificando-se que a terapêutica com estes parece reduzir significativamente a VFC, o que vai de acordo com os seus efeitos anticolinérgicos e α 1-adrenérgicos. Desta forma, torna-se necessário um cuidado adicional na prescrição de tricíclicos em doentes com disfunção autonómica [48]. Quanto aos inibidores selectivos de recaptação de serotonina (ISRS's), estes parecem não ter um efeito significativo sobre a VFC. Aliás, os ISRS's apresentam um perfil cardioprotector, provavelmente pela normalização da função plaquetária [48]. A paroxetina, em baixas doses, não influencia significativamente a VFC e tem efeito cardioprotector, mas em doses elevadas, reduz significativamente a VFC, devido ao seu efeito antimuscarínico [48].

Existe a possibilidade de existirem factores de risco comuns ambientais ou genéticos para a VFC reduzida e para a depressão que poderão explicar esta co-ocorrência [52]. De facto, tanto a depressão como a VFC apresentam associação com o estatuto socioeconómico [52].

Alguns estudos revelaram a influência de variados genes sobre a VFC e sobre a depressão [52]. Levanta-se assim a hipótese da relação entre VFC e depressão ser mediada por um factor de risco genético comum [52]. Estes dois fenótipos podem estar, pelo menos parcialmente, sobre controlo genético comum [52].

Su, 2010, procurou esclarecer a relação entre depressão e VFC em amostras de gémeos do sexo masculino [52]. Descobriu-se que a associação entre depressão e VFC reduzida é, em parte, devida a um substrato genético comum, sugerindo que estes fenótipos partilham um factor predisponente comum [52].

Os genes comuns que poderão estar envolvidos incluem aqueles que regulam o eixo HHS e as vias simpática, parassimpática e serotoninérgica que foram relacionados com a depressão e poderão ser relevantes para a regulação autonómica [52].

O facto de a literatura revelar a possibilidade de factores de genéticos comuns conduzirem concomitantemente a depressão e redução da VFC não compromete a possibilidade da depressão provocar DC via diminuição da VFC, apenas revela uma teia de relações causais mais complexa [52]. Estudos posteriores deverão incidir sobre os mecanismos causais que associam depressão e VFC, de modo a esclarecer a direcionalidade da relação, se esta relação se deve a factores de risco comuns, ou a presença de uma relação causal mais complexa. Para além disso, devem efectuar controlo para outras possíveis variáveis de confundimento na relação entre depressão e VFC, como a inactividade física, factores genéticos ou factores ambientais [63].

O impacto da disfunção do SNA não se limita ao sistema cardiovascular. Evidência recente tem demonstrado a existência de uma relação entre o sistema nervoso autónomo e sistema imunitário [50,55,76]. Tem-se descrito a existência de uma via anti-inflamatória colinérgica que media a comunicação entre o SNA e o sistema imunitário [76,77]. Através desta via, a acetilcolina libertada pelas terminações parassimpáticas liga-se aos receptores nicotínicos dos macrófagos e inibe a libertação de citocinas [77]. No contexto de uma diminuição da actividade do sistema nervoso parassimpático, como se verifica na depressão, diminui o efeito inibitório sobre o sistema imunitário. Gera-se, deste modo, um estado de activação inflamatória que poderá lesionar o coração e os vasos [77]. De facto, variados estudos demonstram uma relação inversa entre VFC e marcadores inflamatórios, apoiando esta hipótese [78]. Desta forma, a redução da actividade parassimpática na depressão poderá constituir uma explicação para a

elevação dos parâmetros inflamatórios em doentes deprimidos. Como já se viu, o estado inflamatório, a par da disfunção do SNA, constitui outra via de promoção do processo aterosclerótico.

f. Factores genéticos

No estudo da associação entre depressão e DC é necessário ter em conta que associação entre dois traços não equivale a causalidade [37]. Diferenças individuais numa determinada dimensão subjacente podem afectar a susceptibilidade para depressão num primeiro tempo e afectar simultaneamente a susceptibilidade para DC num segundo tempo, sem implicar relação de causalidade entre depressão e DC (fig. 6) [37]. Desta forma, torna-se importante investigar se a suposta relação de causalidade entre depressão e DC não corresponde antes a um factor de risco subjacente a ambas as patologias, genético ou ambiental [37].

Desde há algum tempo que se têm encontrado famílias cuja incidência de DC é particularmente elevada, transmitindo-se esse aumento do risco ao longo das gerações [33]. Os estudos de gémeos vieram a estabelecer que esta agregação familiar se devia mais a factores genéticos que ambientais [32]. A heritabilidade da DC foi estimada em 0,57 para os homens e em 0,38 para as mulheres, significando que uma porção significativa do risco para DC é mediada por factores genéticos [34].

No caso da depressão, uma meta-análise e revisão de artigos por Sullivan, 2000, analisou o papel da hereditariedade na depressão [35]. Os autores verificaram que a depressão major era mais frequente em familiares próximos de indivíduos que já tinham sido deprimidos [35]. A meta-análise de 5 estudos revelou que os familiares em primeiro grau de indivíduos deprimidos tinham um risco 2,84 vezes superior de desenvolver depressão relativamente a familiares de indivíduos não deprimidos [35].

Para além disso, Sullivan, 2000 avaliou a influência relativa do ambiente e da genética na depressão, através de estudos de gémeos [35]. Realizaram uma meta-análise englobando 21000 gémeos, obtendo-se um valor de heritabilidade para a depressão de 0,37 [35]. Os autores referem que o verdadeiro valor de heritabilidade é provavelmente superior ao estimado, devido a alguns erros metodológicos dos estudos analisados [35].

Sullivan, 2000, destaca ainda o papel das interacções gene-ambiente na depressão [35]. Por exemplo, uma vulnerabilidade genética para a depressão poderá ser

expressa apenas se o indivíduo é exposto a determinados stressores [35]. A presença destas interacções pode fazer com que os estudos subestimem o papel das influências genéticas, pois estas interacções são contabilizadas como simples efeitos ambientais [35].

De qualquer forma, estes resultados não indicam um papel preponderante dos factores genéticos em relação aos factores ambientais, mas antes que parte significativa da variação de incidência de depressão é atribuível a factores genéticos [35]. A informação revista pelos autores é consistente com a conceptualização da depressão como uma doença complexa, não resultando somente de influências genéticas ou somente de influências ambientais, mas antes duma interacção entre os genes e o ambiente [35].

Tendo em conta o papel significativo dos factores genéticos na depressão e na DC e a comorbilidade entre estas duas patologias, torna-se plausível que os factores genéticos que influenciam a depressão se possam sobrepor aos factores que influenciam a DC [33]. Isto levanta a hipótese da existência de vulnerabilidades genéticas comuns para a depressão e DC, contribuindo para a ocorrência concomitante de ambas as patologias num dado indivíduo (fig. 2) [33].

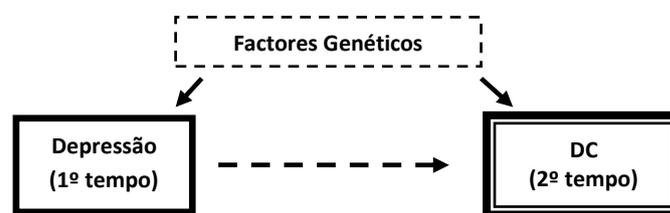


Fig. 2 Factores genéticos podem num primeiro tempo aumentar a susceptibilidade para depressão e num segundo tempo aumentar a susceptibilidade para DC. Desta forma, os factores genéticos provocam comorbilidade entre estas duas doenças e poderão sugerir uma falsa relação causal em que a depressão provoca DC.

Na investigação de factores de risco comuns é necessário ter em conta o conceito crucial de pleiotropia genética [37]. A pleiotropia genética refere-se à descoberta que um único gene pode influenciar a expressão de traços múltiplos e aparentemente não relacionados entre si, como é o caso da depressão e da DC [37].

Por exemplo, variação na codificação genética para o receptor 5-HT_{2A} pode influenciar a facilidade com que o receptor é incorporado na membrana celular. No sistema nervoso central, o aumento da densidade do receptor poderá afectar a neurotransmissão serotoninérgica e influenciar a regulação de humor. Nos tecidos periféricos, o aumento da densidade do receptor poderá aumentar a agregação plaquetária e a vasoconstrição. Estes efeitos centrais e periféricos do gene 5-HT_{2A} são totalmente independentes entre si, mas acabam por surgir associados [37].

A existência de pleiotropia genética pode ser demonstrada com estudos de gémeos. Se sintomas depressivos num indivíduo predizem DC no seu gémeo, isto apenas pode ser explicado por um factor subjacente que afecte tanto a depressão como a DC e que é partilhada pelos elementos de uma família [37]. Se esta relação apresenta um efeito cerca de duas vezes maior em gémeos monozigóticos relativamente aos gémeos dizigóticos, isto sinaliza que o factor subjacente é o património genético partilhado [37]. Num estudo por Scherrer, 2003[36], verificou-se que 17% da variação de incidência de DC e de sintomas depressivos pode ser atribuída a factores genéticos comuns influenciando ambos os traços [36].

Em estudos de gémeos, os factores genéticos permanecem desconhecidos. Contudo, assim que o material genético é recolhido, é possível realizar análise de associação genética [37]. McCaffery, 2006, e os seus colegas reviram a evidência molecular genética actual sobre pleiotropia como potencial fonte de associação entre depressão e DC [33]. Os autores focaram-se na inflamação e na sinalização celular serotoninérgica como duas potenciais vias que poderiam influenciar tanto o estado afectivo como o funcionamento cardiovascular [33]. Da lista apresentada pelos autores, os genes que apresentam maiores probabilidades de funcionar como factor de risco comum são os que codificam o factor de necrose tumoral- α (TNF α), a interleucina-1B (IL1B), o transportador de serotonina (5-HTT), receptor de serotonina-2A (5-HT_{2A}) e receptor de serotonina-2B (5-HT_{2B}), visto que a variação polimórfica destes genes já foi relacionada isoladamente a depressão e a DC [33].

No caso dos potenciais genes da via inflamatória, sabe-se que variação genética no IL-1B e no TNFA foram associados a depressão e a DC individualmente [33]. No caso do gene IL-1B, o seu papel na DC é sugerido por modelos animais [33]. Em modelos de *knockout* de ratinhos, verifica-se que a eliminação do gene IL-1B conduz a

uma redução de 30% das lesões ateroscleróticas, comparativamente com ratinhos expressando o gene que codifica a produção de IL-1B [33]. Em humanos, descobriu-se uma variação polimórfica de substituição de T por C na posição -511 da região promotora. Verificou-se a associação deste locus com hipertensão, mas não com DC angiograficamente documentada [33]. Noutros estudos, o alelo C na posição -511 era mais prevalente em doentes com distúmia [33]. Noutro estudo, associava-se a sintomatologia depressiva mais grave, mas não a depressão *per se* [33]. Numa terceira investigação, envolvendo doentes com Alzheimer e controlos, o alelo T era preditivo de sintomas depressivos [33]. A reduzida dimensão da literatura, os resultados inconsistentes e a ausência de sobreposição das mesmas variações polimórficas na depressão e DC ainda não nos permitem concluir sobre a IL-1B como factor de risco comum [33].

O TNA- α é uma citocina pró-inflamatória contribuindo para a formação da placa aterosclerótica. Estudos têm demonstrado que a substituição do nucleótido G por A na posição -308 do promotor está associada a aumento da produção de TNA- α , resistência a insulina e DC entre diabéticos tipo II [33]. Para além disso, um estudo mostrou que o alelo A é mais frequente entre doentes com depressão major [33]. No caso do TNA- α , a literatura é consistente e os resultados coadunam-se com a hipótese do TNA- α funcionar como factor de risco comum. Contudo, a literatura ainda é escassa [33].

Existem ainda outros genes de interesse que apresentam associação a DC, mas ainda não foram investigados em relação à depressão: factor potenciador específico de miocito 2A (MEF2A), mieloperoxidase (MPO), interleucina-6 (IL-6), molécula de adesão intercelular tipo 1 (ICAM-1), molécula de adesão celular vascular tipo 1 (VCAM-1), selectina-E (SELE) e selectiva-P (SELP) [33].

McCaffery, 2006, destaca ainda os genes 5-HTT e 5-HT2A da via serotoninérgica, visto que já foram investigados no contexto da DC e da depressão [33]. No gene do transportador de serotonina, 5-HTT, identificou-se num dado locus uma variação polimórfica de inserção, correspondendo ao alelo l e uma variação de deleção, correspondendo ao alelo s [33]. O alelo s parece estar associado a uma redução da transcrição do gene e da recaptação de serotonina [33]. O efeito deste polimorfismo na depressão apresenta resultados contraditórios nos estudos efectuados [33]. Contudo, tem surgido evidência crescente que esta variante polimórfica só influencia a depressão na

interacção com acontecimentos adversos da vida, como é o caso de maus-tratos na infância [33]. Relativamente à DC, o alelo s ocorre menos frequentemente entre os doentes com DC, ou com história de EAM, relativamente ao alelo l [33]. A discordância de alelos incompatibiliza-se com a hipótese desta variação polimórfica constituir um factor de risco comum para DC e depressão [33].

Os estudos que incidem nos polimorfismos do gene 5-HT2A apresentam resultados pouco consistentes sobre os seus efeitos na DC e na depressão [33]. Quanto aos genes triptofano hidroxilase-1 (TPH1), triptofano hidroxilase-2 (TPH2), receptor de serotonina 1A (5-HT1A) e monoaminoxidase-A (MAO-A), estes ainda não foram estudados relativamente à DC [33].

O receptor glicocorticoide também foi estudado. Verificou-se que dois polimorfismos comuns, BcII e 9-beta, estavam associados a maior risco de doença cardiovascular em homens com hipercolesterolemia familiar [44]. Os polimorfismos BcII e ER22/23EK estavam, por sua vez, associados a maior risco de desenvolver um episódio depressivo major [45]. Assim, o haplotipo BcII constitui um possível factor mediador da comorbilidade entre depressão e DC.

McCaffery, 2006, refere que do ponto de vista genético, a depressão e a DC constituem traços complexos, significando que as potenciais vias causais entre estas envolvem múltiplos genes de pequenos efeitos, bem como interacções entre genes e entre genes e o ambiente [33]. Poucos estudos incidem sobre as interacções entre genes e entre os genes e o ambiente [33]. O estudo já referido sobre o transportador de serotonina constitui uma excepção, sugerindo que variantes polimórficas, em determinados contextos ambientais, podem explicar a comorbilidade entre depressão e DC [33].

Apesar das inconsistências e do seu número reduzido, os estudos já realizados abrem caminho para investigação do papel de outros genes como fonte de pleiotropismo [33].

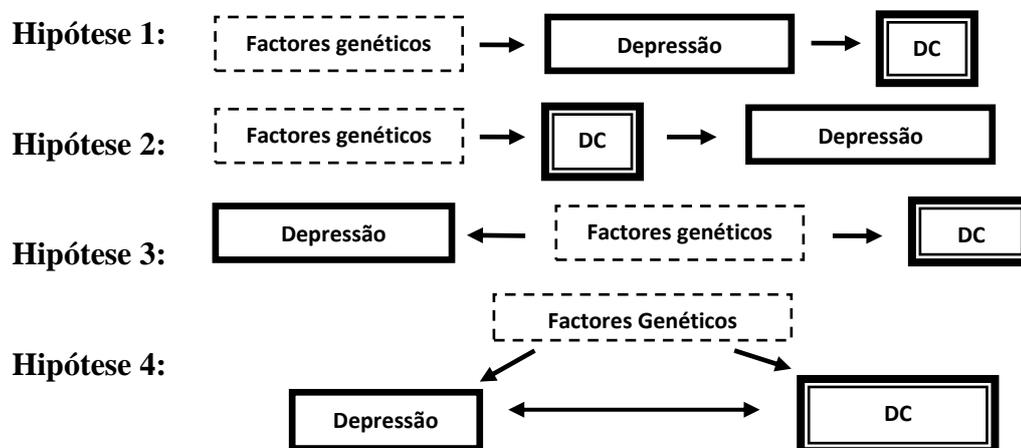


Fig. 3 Possíveis nexos de causalidade entre factores genéticos, depressão e DC.

Considerando o conceito de pleiotropia no seu extremo, as alterações activas sobre risco psicossocial teriam pouco valor preventivo, visto que não modificariam o genótipo do indivíduo [37]. Em defesa de efeitos causais verdadeiros a dirigir a ligação prospectiva entre depressão e DC, deve-se referir que a evidência de pleiotropia não exclui efeitos causais adicionais [37]. O que se sabe, dos estudos já referidos, é que alguns genes influenciam a variância em ambos os traços. Isto poderá significar o seguinte (fig. 7): (1) genes causam depressão e a depressão causa DC; (2) genes causam DC e DC causa depressão; (3) genes causam depressão e DC, mas de modo independente (pleiotropismo verdadeiro) [37]. Finalmente, no quarto e mais provável cenário (4), os três cenários anteriores coexistem (fig. 3) [37].

Discussão/Conclusão

1. Nas últimas décadas, evidência convergente proveniente de estudos observacionais tem apresentado a depressão como um possível factor de risco para o desenvolvimento de DC.
2. A maior parte dos estudos longitudinais realizados (18 vs. 6) revelam uma associação significativa entre depressão e DC, corroborando umnexo temporal no sentido da depressão causar DC. Apesar disso, permanece a possibilidade de causalidade inversa. A DC subclínica, não sendo avaliada nestes estudos, poderá

constituir factor de risco comum para DC clínica e depressão. Por este motivo, será interessante incorporar a avaliação da DC subclínica em estudos futuros.

3. As meta-análises publicadas revelam uma associação significativa entre depressão como factor de risco e DC, com um OR conjugado moderado que varia entre 1,48 e 1,8. Além disso, esta associação parece apresentar uma relação dose-resposta. Contudo, a ausência de estudos prospectivos que apresentem simultaneamente composição de amostra adequada, aleatorização e controlo adequado das variáveis de confundimento; a elevada heterogeneidade entre os estudos; a hipótese de causalidade inversa e a possibilidade de viés de publicação levantam dúvidas sobre esta relação causal e o seu significado. Por este motivo, será necessária investigação adicional que tenha em conta as limitações dos estudos anteriores. A realização de ensaios terapêuticos para testar se o tratamento da depressão reduz as taxas de DC forneceria dados adicionais, mas levanta óbvias questões éticas relativamente ao grupo controlo.
4. Os factores que poderão mediar a relação causal entre depressão e DC, num nível biológico, são os seguintes: a) alterações comportamentais, obesidade, diabetes, hipertensão arterial e hipercolesterolemia; b) inflamação; c) disfunção plaquetária; d) disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal; e) desregulação autonómica e cardiovascular e f) factores genéticos.
 - a. Estudos recentes apresentam o tabagismo e as perturbações de consumo de álcool como factores de risco tanto para a depressão como para a DC. Assim, aumentam a comorbilidade entre depressão e DC, mas não funcionam como factores mediadores, diminuindo a plausibilidade biológica e comprometendo a solidez da relação em estudo. Estes resultados levantam a necessidade de se investigar com rigor quais as morbilidades e mortalidade que erroneamente se atribuem à depressão e deveriam ser antes atribuídas ao tabagismo e alcoolismo.

Contudo, alguns factores de risco apresentam uma direcção de causalidade adequada e, por isso, poderão funcionar como mediadores e fornecer plausibilidade biológica à relação em estudo, como é o caso da diabetes e do sedentarismo.

Por fim, existem factores de risco que não estão devidamente estudados (obesidade e pressão arterial) e factores de risco que pela relação de causalidade inversa não se poderão constituir como factor mediador, como a hipercolesterolemia.

- b. Os estudos epidemiológicos sugerem uma associação significativa entre depressão e activação inflamatória. Contudo, os estudos existentes sobre a direcção de causalidade entre depressão e inflamação não são esclarecedores. Havendo dúvidas sobre a relação de direccionalidade entre depressão e inflamação, não se pode tirar conclusões sobre o papel da inflamação na mediação da relação causal entre depressão e DC. De qualquer forma, o estudo prospectivo por Davidson, 2009, parece sugerir que a inflamação e a depressão favorecem o aparecimento de DC, mas não funcionam como mediadores entre si.
- c. Relativamente ao efeito da depressão sobre a função plaquetária, ainda não se podem tirar conclusões, tendo em conta os resultados contraditórios e as limitações dos estudos existentes. São necessários estudos com amostras maiores e com metodologias adequadas, seguidos de meta-análises criteriosas para esclarecer o verdadeiro papel das plaquetas na associação entre depressão e DC.
- d. Tendo em consideração que a depressão está associada a um estado de hiperactividade do eixo HHS e que em determinados estudos a hiperactividade do eixo HHS está associada a factores de risco para DC, aterosclerose subclínica e mesmo maior mortalidade cardiovascular, a disfunção do eixo HHS surge como um provável mediador entre depressão e DC. Conclusões mais sólidas provirão quando se esclarecer a direcção da relação causal entre depressão e disfunção do eixo HHS.

O esclarecimento desta relação de causalidade é fundamental para clarificar se parte da mortalidade cardiovascular não é erradamente atribuída à depressão, em vez de ser atribuída a um factor de risco comum para DC e depressão. De destacar ainda os estudos sobre eventos traumáticos de início da vida que sugerem que estes acontecimentos, provavelmente por fenómenos epigenéticos, constituem um factor de risco comum para DC e

depressão, determinando susceptibilidade via activação inflamatória e disfunção do eixo HHS.

- e. A literatura tem revelado a associação de depressão a um aumento da actividade simpática e a uma diminuição da actividade parassimpática, manifestando-se por elevação da frequência cardíaca (FC), redução da variabilidade de frequência cardíaca (VFC) e alterações da função do baroreflexo. Alterações autonómicas semelhantes estão associadas a factores de risco cardiovasculares como a hipertensão, aumento do IMC, aumento da resistência à insulina e doenças cardiovasculares, como DC, arritmias e insuficiência cardíaca. Por este motivo, as alterações no SNA poderão constituir um mecanismo pelo qual a depressão provoca DC.
- f. Tendo em conta o papel significativo dos factores genéticos na depressão e na DC e a comorbilidade entre estas duas patologias, torna-se plausível a existência de vulnerabilidades genéticas comuns para a depressão e DC. Segundo Scherrer, 2003, 17% da variação de incidência de DC e sintomas depressivos pode ser atribuída a factores genéticos comuns.

Alguns genes estudados apresentam polimorfismos que estão associados a maior risco de DC e de sintomas depressivos, como é o caso do TNA- α e o BcII. São exemplos de genes que sugerem a possibilidade de pleiotropismo. Contudo, a literatura ainda é escassa, existindo diversos genes por estudar.

O que se sabe, dos estudos já referidos, é que alguns genes influenciam a variância em ambos os traços. Isto poderá significar o seguinte: (1) genes causam depressão e a depressão causa DC; (2) genes causam DC e DC causa depressão; (3) genes causam depressão e DC, mas de modo independente (pleiotropismo verdadeiro) [37]. Finalmente, no quarto e mais provável cenário (4), os três cenários anteriores coexistem.

Bibliografia

- [1] Instituto Nacional de Estatística, Direcção Geral da Saúde, Ministério da Saúde. Óbitos de residentes em Portugal por algumas causas de morte. Dados acedidos no site <http://www.pordata.pt/Portugal/Ambiente+de+Consulta?MicroId=156> (PORDATA) e no site <http://www.pordata.pt/Portugal/Ambiente+de+Consulta?MicroId=156> (PORDATA), a Setembro de 2011.
- [2] Aguiar, C. (2010) Doença Cardiovascular: Prevenir ou Tratar? *Rev Port Cardiol*, 29 (Supl III), 7-17.
- [3] Machado, C. M. *et al.* Dos 15 aos 115 – Tendências da Mortalidade em Portugal 2000-2008. *Alto Comissariado da Saúde*.
- [4] Leal, J., Luengo-Fernández, R., Gray, A., Petersen, S., Rayner, M. (2006). Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*, 27,1610-1619.
- [5] INSA/INE, I.P. Quarto Inquérito Nacional de Saúde (2005-2006).
- [6] Singal, B. M., Wulsin, L. R. (2003). Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med*, 65, 201-210.
- [7] Bradford-Hill., A. (1965). The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58,295–300.
- [8] Aromaa, A. *et al.* (1994), Depression and Cardiovascular Diseases. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 377,77-82.
- [9] Vogt, T. *et al.* (1994). Mental health status as a predictor of morbidity and mortality: a 15-year follow-up of members of a health maintenance organization. *Am. J. Public Health*, 84, 227–231.
- [10] Ferketich, A., Schwartzbaum, J., Frid ,D., Moeschberger, M. (2000). Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*, 160,1261–1268.
- [11] Pratt, L.A., Ford, D.E., Crum, R.M., Armenian, H.K., Gallo, J.J., Eaton, W.W. (1996). Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation*, 94,3123–3129.
- [12] Whooley, M., Browner, S. (1998). Association between depressive symptoms and mortality in older women. *Arch Int Med*, 158,2129–2135.

- [13] Cohen, H., Gibson, G., Alderman, M. (2000). Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med*, 108,2–8.
- [14] Luukinen, H., Laippala, P., Huikuri, H. (2003). Depressive symptoms and the risk of sudden cardiac death among the elderly. *Eur Heart J*, 24,2021–2026.
- [15] Cohen, H., Madhavan, S., Alderman, M. (2001). History of treatment for depression: risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. *Psychosom Med*, 63,203-209.
- [16] Lapane, K., *et al.* (1995). Is the use of psychotropic drugs associated with increased risk of ischemic heart disease? *Epidemiology*, 6,376–381.
- [17] Penninx, B.W., *et al.* (2001) Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*, 58,221–227.
- [18] Chang, M., Hahn, R., Teutsch, S., Hutwagner, L. (2001). Multiple risk factors and population attributable risk for ischaemic heart disease mortality in the United States, 1971–1992. *J Clin Epidemiol*, 54,634–644.
- [19] Joukamaa, M., Heliövaara, M., Knekt, P., Aromaa, A., Raitasalo, R., Lehtinen, V. (2001). Mental disorders and cause-specific mortality. *Brit J Psychiatry*, 179,498–502.
- [20] Mendes de Leon, C.F., *et al.* (1998) Depression and risk of coronary heart disease in elderly men and women: New Haven EPESE, 1982–1991. Established Populations for the Epidemiologic Studies of the Elderly. *Arch Intern Med*, 158,2341–2348.
- [21] Hallstrom, T., Lapidus, L., Bengtsson, C., Edstrom, K. (1986). Psychosocial factors and risk of ischaemic heart disease and death in women: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *J Psychosom Res*, 30,451–459.
- [22] Mallon, L., Broman, J., Hetta, J. (2002). Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow-up study of a middle-aged Swedish population. *J Intern Med*, 251,207–216.
- [23] Sesso, H., Kawachi, I., Vokonas, P., Sparrow, D. (1998). Depression and the risk of coronary heart disease in the Normative Aging Study. *Am J Cardiol*, 82,851–856.
- [24] Wassertheil-Smoller, S., *et al.* (1996). Change in depression as a precursor of cardiovascular events. *Arch Intern Med*, 156, 553–561.

- [25] Cole, S., Kawachi, I., Sesso, H., Paffenberger, R., Lee, I. (1999). Sense of exhaustion and coronary heart disease among college alumni. *Am J Cardiol*, 84,1401–1405.
- [26] Penttinen, J., Valonen, P. (1996). Use of psychotropic drugs and risk of myocardial infarction: a case–control study in Finnish farmers. *Int J Epidemiol*, 25,760–762.
- [27] Clouse, R., Lustman, P., Freedland, K., Griffith, L., McGill, J., Carney, R. (2003). Depression and coronary heart disease in women with diabetes. *Psychosom Med*, 65, 376–383.
- [28] Yasuda, N., Mino, Y., Koda, S., Ohara, H. (2002). The differential influence of distinct clusters of psychiatric symptoms, as assessed by the general health questionnaire, on cause of death in older persons living in a rural community of Japan. *J Am Geriatr Soc*, 50,313–320.
- [29] Barefoot, J.C., Schroll, M. (1996). Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation*, 93,1976–80.
- [30] Howren, *et al.* (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*, 71,171-86.
- [31] Davidson, K. *et al.* (2009). Relation of Inflammation to Depression and Incident Coronary Heart Disease (from the Canadian Nova Scotia Health Survey [NSHS95] Prospective Population Study). *Am J Cardiol*, 103,755–761.
- [32] Marenberg, M.E., Risch, N., Berkman, L.F., Floderus, B., de Faire, U. (1994). Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med*, 330,1041-6.
- [33] McCaffery, J.M., *et al.* (2006). Common genetic vulnerability to depressive symptoms and coronary artery disease: a review and development of candidate genes related to inflammation and serotonin. *Psychosom Med*, 68,187-200.
- [34] Zdravkovic, S., Wienke, A., Pedersen, N.L., Marenberg, M.E., Yashin, A.I., De Faire, U. (2002). Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. *J Intern Med*, 252,247-54.
- [35] Sullivan, P.F., Neale, M.C., Kendler, K.S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 157,1552-1562.
- [36] Scherrer, J.F., *et al.* (2003). A twin study of depression symptoms, hypertension, and heart disease in middle-aged men. *Psychosom Med*, 65,548 –557.

- [37] De **Geus, E.** (2006). Genetic Pleiotropy in Depression and Coronary Artery Disease. *Psychosomatic Medicine*, 68,185–186.
- [38] Jonge, P. *et al* (2010). Psychophysiological biomarkers explaining the association between depression and prognosis in coronary artery patients: A critical review of the literature. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35,84–90.
- [39] Von Känel, R. (2004). Platelet hyperactivity in clinical depression and the beneficial effect of antidepressant drug treatment: how strong is the evidence? *Acta Psychiatr. Scand*, 110,163–177.
- [40] Telles-Correia, D., Barbosa, A. (2009). Ansiedade e depressão em medicina, modelos teóricos e avaliação. *Acta Med Port*, 22, 89-98.
- [41] Klag, M.J., *et al.* (1993). Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 328,313-8.
- [42] Ziegelstein, R. *et al.* (2007). Depression and Coronary Artery Disease: Is There a Platelet Link? *Mayo Clin Proc*, 82,1366-1368.
- [43] Shin, J.Y., Suls, J., Martin, R. (2008). Are cholesterol and depression inversely related? A meta-analysis of the association between two cardiac risk factors. *Ann Behav Med*, 36,33-43.
- [44] Koeijvoets *et al.* (2008). Two common haplotypes of the glucocorticoid receptor gene are associated with increased susceptibility to cardiovascular disease in men with familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 93,4902–4908.
- [45] Van Rossum *et al* (2006). Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. *Biol. Psychiatry*, 59, 681–688.
- [46] Lenoir, H. *et al.* (2008). Relationship between blood pressure and depression in the elderly. The Three-City Study. *J Hypertens*, 26,1765-1772.
- [47] Licht, C.M., *et al.* (2009) Depression is associated with decreased blood pressure, but antidepressant use increases the risk for hypertension. *Hypertension*, 53,631-8.
- [48] Kemp, A. *et al.* (2010). Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis. *Biol Psychiatry*, 67,1067–1074.
- [49] Stetler, C., Miller, G.E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med*, 73,114-26.

- [50] Sloan, R.P. *et al* (2007). RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study. *Mol Med*, 13,178-184.
- [51] Pace, T.W. *et al* (2006). Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry*, 163, 1630-1633.
- [52] Su, S. *et al* (2010). Common Genes Contribute to Depressive Symptoms and Heart Rate Variability: The Twins Heart Study. *Twin Res Hum Genet*, 13, 1–9.
- [53] Barton, D.A., *et al.* (2007). Sympathetic activity in major depressive disorder: identifying those at increased cardiac risk? *J Hypertens*, 25, 2117-24.
- [54] Malzberg, B. (1937). Mortality among patients with involution melancholia. *Am J Psych*, 93, 1231-1238.
- [55] Barton, D. (2009). Cardiovascular Abnormalities in Patients with Major Depressive Disorder - Autonomic Mechanisms and Implications for Treatment. *CNS Drugs*, 23, 583-602.
- [56] Van der Kooy, K. *et al.* (2007). Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, 22, 613-26.
- [57] Veith, R.C. *et al.* (1994). Sympathetic nervous system activity in major depression. Basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiatry*, 51, 411-22.
- [58] Carney, R. (2005). Depression, the Autonomic Nervous System, and Coronary Heart Disease. *Psychosomatic Medicine*, 67 (supl 1), S29–S33.
- [59] Kannel WB *et al* (1987) Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am HeartJ*. Jun 113:1489-1494.
- [60] Levine., H.J. (1997). Rest heart rate and life expectancy. *J. Am. Coll. Cardiol*, 30, 1104–1106.
- [61] Cook, S., Togni, M., Schaub, M.C., Wenaweser, P., Hess, O.M (2006). High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur. Heart J*, 27, 2387–2393.
- [62] Nabi, H. *et al.* (2010). Combined effects of depressive symptoms and resting heart rate on mortality: the Whitehall II prospective cohort study. *J Clin Psychiatry*, 72, 1199-1206.
- [63] Rottenberg, J. (2007). Cardiac vagal control in depression: a critical analysis. *Biol Psychol*, 74, 200-211.

- [64] Palatini, P. (1999). Heart rate as a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular mortality: the effect of antihypertensive drugs. *Drugs*, 57, 713-724.
- [65] Beere, P.A., Glagov, S., Zarins, C.K. (1984). Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science*, 226, 180-182.
- [66] Podrid, P.J., Fuchs, T., Candinas, R. (1990). Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation*, 82, 103-113.
- [67] Palatini, P., Julius, S. (1997). Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations. *J Hum Hypertens*, 1, 19-27.
- [68] Heidland, U.E., Strauer, B.E. (2001). Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation*, 104, 1477-1482.
- [69] Carney, R.M. *et al.* (1999). Major depression, heart rate, and plasma norepinephrine in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry*, 45, 458-63.
- [70] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, 93, 1043-65.
- [71] Zunszain, P.A., Anacker, C., Cattaneo, A., Carvalho, L.A., Pariante, C.M. (2011). Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35, 722-9.
- [72] Danese, A., Pariante, C.M., Caspi, A., Taylor, A., Poulton, R. (2007). Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc Natl Acad Sci U.S.A*, 104, 1319-24.
- [73] Pariante, C.M., Lightman, S.L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*, 31, 464-8.
- [74] Hamer, M., O'Donnell, K., Lahiri, A., Steptoe, A. (2010). Salivary cortisol responses to mental stress are associated with coronary artery calcification in healthy men and women. *Eur Heart J*, 31, 424-9.
- [75] Kumari, M., Shipley, M., Stafford, M., Kivimaki, M. (2011). Association of diurnal patterns in salivary cortisol with all-cause and cardiovascular mortality: findings from the Whitehall II study. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, 1478-85.
- [76] Tracey, K. J. (2002). The inflammatory reflex. *Nature*, 420, 853-9.
- [77] Taylor, C. (2010). Depression, heart rate related variables and cardiovascular disease. *International Journal of Psychophysiology*, 78, 80-88.

- [78] Haensel, A., Mills, P.J., Nelesen, R.A., Ziegler, M.G., Dimsdale, J.E. (2008). The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases, *Psychoneuroendocrinology*, 33, 1305-12.
- [79] Zaane, B. *et al.* (2009). Hormones and cardiovascular disease: a shift in paradigm with clinical consequences? *Seminars in Thrombosis and Haemostasis*, 35, 478-487.
- [80] Serrano, C. *et al.* (2011). Association Between Depression and Development of Coronary Artery Disease: Pathophysiological and Diagnostic Implications. *Vascular Health and Risk Management*, 7, 159-164.
- [81] Pearson, T.A., *et al.* (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 107, 499-511.
- [82] Stewart, J.C., Rand, K.L., Muldoon, M.F., Kamarck, T.W. (2009). A prospective evaluation of the directionality of the depression-inflammation relationship. *Brain Behav Immun*, 23, 936-44.
- [83] Gimeno, D, *et al.* (2009). Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med*, 39, 413-423.
- [84] Roshanaei-Moghaddam, B., Katon, W.J., Russo, J. (2009). The longitudinal effects of depression on physical activity. *Gen Hosp Psychiatry*, 31, 306-15.
- [85] Cooney, M.T., Vartiainen, E., Laatikainen, T., Juolevi, A., Dudina, A., Graham, I.M. (2010). Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J*, 159, 612-619.
- [86] O'Keefe, J.H., Bybee, K.A., Lavie, C.J. (2007). Alcohol and cardiovascular health: the razor-sharp double-edged sword. *J Am Coll Cardiol*, 50, 1009-1014.
- [87] Roerecke, M., Rehm, J. (2010). Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 171, 633-44.
- [88] Boden JM, Fergusson DM (2011) Alcohol and depression. *Addiction* 106:906-14.
- [89] Davidson, K., Jonas, B.S., Dixon, K.E., Markovitz, J.H. (2000). Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Arch Intern Med*, 160, 1495-1500.

- [90] Jonas, B.S., Franks, P., Ingram, D.D. (1997). Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Fam Med*, 6, 43-49.
- [91] Knol, M., Twisk, J., Beekman, A., Heine, R., Snoek, F., Pouwer, F. (2006). Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia*, 49, 837–845.
- [92] Faith, M.S., Butryn, M., Wadden, T.A., Fabricatore, A., Nguyen, A.M., Heymsfield, S.B. (2011). Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies. *Obes Rev*, 12, e438-53.
- [93] Eze-Nliam, C.M., Thombs, B.D., Lima, B.B., Smith, C.G., Ziegelstein, R.C. (2010). The association of depression with adherence to antihypertensive medications: a systematic review. *J Hypertens*, 28, 1785-1795.
- [94] Nau, D.P., Aikens, J.E., Pacholski, A.M. (2007). Effects of gender and depression on oral medication adherence in persons with type 2 diabetes mellitus. *Gen Med*, 4, 205-13
- [95] Linden, M.D., Jackson, D.E. (2010). Platelets: pleiotropic roles in atherogenesis and atherothrombosis. *Int J Biochem Cell Biol* 42, 1762-1766.
- [96] Parakh, K., Sakhuja, A., Bhat, U., Ziegelstein, R. (2008). Platelet Function in Patients with Depression. *Southern Medical Journal*, 101, 612-617.
- [97] John, H., Toms, T.E. (2011). Rheumatoid arthritis: is it a coronary heart disease equivalent? *Curr Opin Cardiol*, 26, 327-333.
- [98] Libby, P. (2008). Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med*, 121, S21–S31.

- [99] Roifman, I., Beck, P.L., Anderson, T.J., Eisenberg, M.J., Genest, J. (2011). Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: a systematic review. *Can J Cardiol*, 27, 174-82.
- [100] Ikonomidis, I., Stamatelopoulos, K., Lekakis, J., Vamvakou, G.D., Kremastinos, D.T. (2008). Inflammatory and non-invasive vascular markers: the multimarker approach for risk stratification in coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 199, 3-11.
- [101] Matthews, K., Schwartz, J., Cohen, S., Seeman, T. (2006). Diurnal cortisol decline is related to coronary calcification: CARDIA study. *Psychosom Med*, 68, 657-661.
- [102] Steptoe, A. (2007). Depression and the development of coronary heart disease 2007. In: Steptoe A. *Depression and Physical Illness* (53-86). Ed. Cambridge University Press.
- [103] Grippo, A., Johnson, A. (2009). Stress, depression and cardiovascular dysregulation: A review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. *Stress*, 12, 1-21.
- [104] Rosengren, A. *et al.* (2000) Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 160:1495-1500.
- [105] Westermeyer, J., Khawaja, I. (2009). Depression and coronary artery disease: the association, mechanisms, and therapeutical implications. *Psychiatry (Edgemont)*, 6, 38-51.
- [106] Sarwar, N. *et al.* (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*, 375, 2215-22.
- [107] Almdal, T., Scharling, H., Jensen, J.S., Vestergaard, H. (2004). The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*, 164, 1422-1426.
- [108] Mendis, S. (2010). The Contribution of the Framingham Heart Study to the Prevention of Cardiovascular Disease: A Global Perspective. *Prog Cardiovasc Dis*, 53:10-14.

- [109] Sytkowski, P.A., Kannel, W.B., D'Agostino, R.B. (1990). Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *N Engl J Med*, 322, 1635-1641.
- [110] Hawken, S. *et al.* (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364, 937-952.
- [111] Kuller, L. H., Arnold, A. M., Psaty, B. M., *et al.* (2006). 10-year follow-up of subclinical cardiovascular disease and risk of coronary heart disease in the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*, 166, 71-78.
- [112] Ford, D. E., Mead, L. A., Chang, P. P., *et al.* (1998). Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. *Arch Intern Med*, 158, 1422-1426.
- [113] Anda, R., Williamson, D., *et al.* (1993) Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults. *Epidemiology*, 4, 285-294.
- [114] Rugulies, R. (2002) Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis. *American Journal of Preventive Medicine*, 23, 51-61.
- [115] Organização Mundial de Saúde. (2008). The Global Burden of Disease: 2004 Update. *Organização Mundial de Saúde*
- [116] Nicholson, A., Kuper, H., Hemingway, H. (2006) Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *European Heart Journal*, 27, 2763-2774.
- [117] Higgins, J., Thompson, S., Deeks, J., Altman, D. (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327, 557-560.
- [118] Dekker, M. J. *et al.* (2008). Salivary cortisol is related to atherosclerosis of carotid arteries. *Clin Endocrinol Metab*, 93, 3741-7.
- [119] Van den Biggelaar, A. H. *et al.* (2007). Inflammation and interleukin-1 signaling network contribute to depressive symptoms but not cognitive decline in old age. *Exp Gerontol*, 42, 693-701.
- [120] Lépine, J. P., Briley, M. (2011). The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 7 (Supl. 1), 3-7.

- [121] Gusmão, R. M., Xavier, M., Heitor, M. J., Bento, A., Almeida, J. M. (2005). Depressive disorder burden: global epidemiological issues and information needs in Portugal. *Acta Med Port*, 18,129-46.
- [122] Schroeder, S. A. (2011). Depression, smoking, and heart disease: how can psychiatrists be effective? *Am J Psychiatry*, 168, 876-878.
- [123] Hildrum, B., Romild, U., Holmen, J. (2011). Anxiety and depression lowers blood pressure: 22-year follow-up of the population based HUNT study, Norway. *BMC Public Health*, 11, 601-610.
- [124] Nabi, H. *et al.* (2011). Trajectories of depressive episodes and hypertension over 24 years: the Whitehall II prospective cohort study. *Hypertension*, 57, 710-716.
- [125] Gierisch, J. M., Bastian, L. A., Calhoun P. S., McDuffie J. R., Williams J. W. (2010). Comparative Effectiveness of Smoking Cessation Treatments for Patients With Depression: A Systematic Review and Meta-analysis of the Evidence [Internet]. Washington (DC): *Department of Veterans Affairs. VA Evidence-based Synthesis Program Reports.*
- [126] Lasser, K. *et al.* (2000). Smoking and mental illness: A population based prevalence study. *JAMA*, 284, 2606-2610.
- [127] Patten S. B., Williams J. V., Lavorato D. H., Campbell N. R., Eliasziw M., Campbell T. S. (2009). Major depression as a risk factor for high blood pressure: epidemiologic evidence from a national longitudinal study. *Psychosom Med*, 71, 273-279.
- [128] Ischaki, E., Gratiou, C. (2009). Smoking and depression: Is smoking cessation effective? *Ther Adv Respir Dis*, 3, 31-38.
- [129] Kang, E., Lee, J. (2010). A longitudinal study on the causal association between smoking and depression. *J Prev Med Public Health*, 43, 193-204.
- [130] Boden, J. M., Fergusson, D. M., Horwood, L. J. (2010). Cigarette smoking and depression: tests of causal linkages using a longitudinal birth cohort. *Br J Psychiatry* 19, 440-446.
- [131] Munafò, M. R., Araya, R. (2010). Cigarette smoking and depression: a question of causation. *Br J Psychiatry*, 196, 425-426.

[132] Renn, B. N., Feliciano, L., Segal, D. L. (2011). The bidirectional relationship of depression and diabetes: A systematic review. *Clin Psychol Rev*, 31, 1239-1246.

[133] Mezuk, B., Eaton, W., Albrecht, S., & Golden, H. (2008). Depression and type 2 diabetes over the lifespan: A meta-analysis. *Diabetes Care*, 31, 2383–2390.

[134] Nouwen, A *et al.* (2010). Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 53, 2480–2486.