



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Depressão e Doença Cardiovascular

Ana Catarina Damas Domingues

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Dr. Luís Bronze

Covilhã, maio de 2018

Dedicatória

À minha mãe, porque o abraço sentido de uma mãe cura qualquer doença. Pelas noites sem dormir. Por velar sempre por mim e pela minha saúde.

Ao meu pai, que me ensinou a lutar, a não desistir, a continuar mesmo quando toda a esperança parece ter desaparecido. Por me dar essa esperança, por acreditar em mim, por acreditar na minha magia, por estar lá sempre que as trevas me engolem.

Ao meu irmão, sem o seu carinho eu não poderia ser quem sou. Para o incitar a lutar pelos seus sonhos, pois com o seu carácter especial, pode dominar o mundo, mesmo quando tudo parece perdido. E eu estarei a seu lado, orgulhosa, sempre.

Ao meu namorado, que faz parte desta viagem comigo, que mantém a minha sanidade mental, me dá segurança. Por acreditar em mim. Por me fazer acreditar numa magia que nunca antes tinha conhecido.

Agradecimentos

À Universidade da Beira Interior e à Faculdade de Ciências da Saúde, que me acolheram quando tudo parecia perdido, onde a concretização dos sonhos é possível.

À Covilhã, a cidade das estrelas cadentes.

Ao meu orientador, por me auxiliar a navegar mares por mim nunca antes navegados.

Aos meus pais e ao meu irmão, pelo apoio inabalável, pelo carinho, por acreditarem em mim, por serem os apoios eternos nos caminhos tortuosos.

Aos meus amigos, que me acompanharam neste percurso, que acreditam em mim e comigo vêm os sóis nascentes e poentes.

Prefácio

“Take your broken heart and make it into art.”

Carrie Fisher - Princesa Leia

“The heart has its reasons, which reason does no know”

Blaise Pascal

Resumo

De entre todas as doenças crónicas que afetam a humanidade, poucas provocam tanto transtorno como as doenças psiquiátricas, no entanto, estas perturbações causam incapacidade, não apenas pelos seus efeitos na mente, mas também pela sua extensão ao corpo, provocando uma pletera de comorbilidades físicas, cujos fatores se relacionam entre si de forma intrínseca e cíclica.

A correlação entre doença psiquiátrica e doença cardiovascular é reconhecida pela Organização Mundial de Saúde, e o seu peso, tanto individual como associado, é relevado com grande importância na saúde individual mundial.

De entre as doenças psiquiátricas, a relação à doença cardiovascular mais estudada e estabelecida é na depressão.

Na elaboração desta tese de revisão pretende-se estabelecer de forma concisa o risco associado a doenças cardiovasculares na depressão.

Pretende-se identificar, não apenas o risco, mas também a morbimortalidade subsequente, bem como explicar os diversos mecanismos causais na base desta relação mente-coração.

Ao reconhecer a influência dos transtornos da mente no sistema cardiovascular, pretende-se finalizar o peso desta associação com a discussão sobre a relevância e influência do reconhecimento antecipado da depressão, bem como a influência do seu tratamento e correta monitorização na longevidade e qualidade de vida dos indivíduos pela mesma afetados.

Palavras Chave

Depressão, Doenças Psiquiátricas, Doença Cardiovascular, Enfarte Agudo do Miocárdio, Antidepressivos.

Abstract

Among all the chronic diseases that affect mankind, few cause such disturbance as psychiatric diseases, however, these disturbances, causes not only incapacity for its effects on the mind, but also by its extent to the body, provoking a plethora of physical comorbidities, which factors correlate between each other, intrinsically and cyclically.

The connection between psychiatric disease and cardiovascular disease is recognized by the World Health Organization, and its weight, both individual and combined, is given great relevance in global individual health.

Among the psychiatric diseases, the correlation to cardiovascular disease that has most studied and established, is with depression.

In the elaboration of this dissertation, it is intended to establish concisely the risk of cardiovascular disease depression.

It is intended to explain, not only the risk, but also subsequent morbidity and mortality, along with clarifying the diverse mechanisms upon which this mind and heart correlation lies.

By recognizing the influence of the disturbances of the mind in the cardiovascular system, it is intended to associate the weight of this correlation with a discussion about the relevance and influence of the early recognition of psychiatric diseases, with the influence of its treatment and correct follow up in the longevity and quality of life of the individuals that are affected by this disease.

Key Words

Depression, Psychiatric Disease, Cardiovascular Disease, Acute Myocardial Infarction, Antidepressants.

Metodologia

A seguinte dissertação tem como ponto de partida uma vasta pesquisa bibliográfica realizada na base de dados “PubMed” utilizando os termos de pesquisa: “depression”, “depression and cardiovascular disease”, “psychiatric disease and cardiovascular disease”. Foram selecionados os artigos em língua inglesa, sem restrição relativamente à data de publicação. Foi também realizada pesquisa em livros referentes à temática bem como relatórios da Organização Mundial de Saúde. Os artigos e publicações selecionadas datam entre 1998 a 2016.

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Prefácio.....	iv
Resumo	v
Metodologia.....	vii
Índice	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Capítulo I Depressão	10
Capítulo II Depressão e Risco Cardiovascular	13
Depressão e Risco Cardiovascular em indivíduos saudáveis	15
Depressão e Prognóstico Cardiovascular em indivíduos com doença cardiovascular.....	17
II.I Mecanismos Causais	19
Isquemia Induzida por Stress	21
Mecanismos Comportamentais.....	22
Disfunção Vascular	24
Disfunção Plaquetária	26
Mecanismos Inflamatórios	27
Mecanismos Genéticos	28
Deficiência de ácidos gordos polinsaturados ómega-3.....	29
Mecanismos Autonómicos	30
II.II Uma relação Recíproca	34
Capítulo III Determinando a Influência da Terapia Farmacológica.....	36
Capítulo IV Implicações na Saúde	39
Capítulo V Conclusão	43
Bibliografia.....	45

Lista de Tabelas

Tabela 1: Critérios de Diagnóstico de Transtorno Depressivo Major segundo DSM-5	10
Tabela 2: Mecanismos Causais do Risco Cardiovascular no Transtorno Depressivo Major	20
Tabela 3: Indicações para progresso clínico no âmbito de Depressão e Doença Cardiovascular	42

Capítulo I Depressão

Segundo a Associação Psiquiátrica Americana(1) o Transtorno Depressivo representa uma vasta categoria de transtornos que inclui: transtorno disruptivo da desregulação do humor, transtorno depressivo major (incluindo episódio depressivo major), transtorno depressivo persistente (distímia), transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado.

O transtorno Depressivo Major representa a condição clássica desse grupo de transtornos e, como tal será a condição a ser explorada neste capítulo da dissertação e também a mencionada nos seguintes capítulos. Assim, é importante conhecer os seus sintomas e os seus critérios de diagnóstico.

Tabela 1: Critérios de Diagnóstico de Transtorno Depressivo Major segundo DSM-5(1)

A.	Cinco ou mais dos sintomas seguintes presentes por pelo menos duas semanas e que representam mudanças no funcionamento prévio do indivíduo; pelo menos um dos sintomas é: 1) humor deprimido ou 2) perda de interesse ou prazer (Nota: não incluir sintoma nitidamente devido a outra condição clínica):
1.	Humor deprimido na maioria dos dias, quase todos os dias (p. ex.: sente-se triste, vazio ou sem esperança) por observação subjetiva ou realizada por terceiros (Nota: em crianças e adolescentes pode ser humor irritável);
2.	Acentuada diminuição do prazer ou interesse em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por terceiros);
3.	Perda ou ganho de peso acentuado sem estar em dieta (p.ex. alteração de mais de 5% do peso corporal em um mês) ou aumento ou diminuição de apetite quase todos os dias (Nota: em crianças, considerar incapacidade de apresentar os ganhos de peso esperado);
4.	Insónia ou hipersónia quase todos os dias;
5.	Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observável por outros, não apenas sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento);
6.	Fadiga e perda de energia quase todos os dias;
7.	Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente);
8.	Capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se ou indecisão, quase todos os

	dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros);
9.	Pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico de cometer suicídio;
B.	Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo;
C.	Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p. ex.: droga) ou outra condição médica;
D.	A ocorrência de episódio depressivo major não é melhor explicada por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno delirante ou outro transtorno especificado ou não do espectro esquizofrênico e outros transtornos psicóticos;
E.	Não houve nenhum episódio de mania ou hipomania anterior;

Notas:

1. Os critérios de A-C representam um episódio Depressivo Major;
2. Respostas a uma perda significativa (luto, perda financeira, perda por um desastre natural, uma grave doença médica ou invalidez) podem incluir sentimentos de tristeza intensa, reflexão excessiva sobre a perda, insônia, falta de apetite e perda de peso observado no critério A, que pode assemelhar-se a um episódio depressivo. Embora estes sintomas possam ser compreensíveis ou considerados apropriados para a perda, a presença de um episódio Depressivo Major em adição a uma resposta normal a uma perda significativa, deve também ser considerado cuidadosamente. Esta decisão, inevitavelmente, requer o exercício de julgamento clínico baseado na história do indivíduo e as normas culturais para a expressão de angústia no contexto de perda);
3. O ponto E não se aplica se todos os episódios tipo maníaco ou hipomaníaco se forem induzidos por substância ou atribuíveis aos efeitos fisiológicos de outra condição médica.

Até recentemente, a depressão tem sido considerada como uma doença apenas do foro mental, do domínio e responsabilidade de psiquiatras e psicólogos. No entanto, estudos científicos e epidemiológicos demonstraram que esta doença não se enquadra em apenas uma especialidade, mas faz parte de um vasto leque de problemas de saúde, com as quais se interrelaciona, num paradoxo cíclico que deve ser explorado e prevenido.

A sua relação com outras doenças, em particular doenças cardiovasculares torna-se assim responsabilidade de todos os profissionais de saúde, desde a sua correta identificação ao seu tratamento.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a depressão é a maior causa de incapacidade no mundo, situando-se em 3º lugar em termos de *Global Burden Disease* a nível mundial, e em 1º lugar em países desenvolvidos.(2,3)

As perdas de produtividade, bem como as diversas doenças associadas a esta perturbação, representam um significativo problema de Saúde Pública. Analisando estes dados e associando ao número da população mundial, torna-se crucial abordar esta doença como mais do que uma estatística e avaliar as verdadeiras implicações e impacto na vida de cada indivíduo.

Mais do que sintomas depressivos, existe uma clara, recíproca e inquestionável relação entre a depressão e doenças do foro cardiovascular que só adiciona ao peso da depressão, através do aumento relevante da probabilidade do desenvolvimento de doença cardiovascular. Estamos então perante, não uma doença, mas comorbilidades sérias interligadas em aspetos de diversa complexidade, que não sendo individuais, se exacerbam em simultâneo, resultando de uma série de fatores que não só as propiciam como se associam a outras doenças.

As doenças cardiovasculares colocam-se em 4º lugar em termos de *Global Burden Disease* a nível mundial e em 2º lugar em países desenvolvidos, sendo a principal causa de morte no mundo(3).

Encontrando-se ambas as doenças no topo dos problemas de saúde mundial, é importante explorar e entender a sua relação para que se possa, num futuro próximo usar essa informação de forma preventiva e assim melhorar a qualidade de vida de milhões de indivíduos, bem como reduzir o impacto económico negativo que estas doenças acarretam.

Capítulo II Depressão e Risco Cardiovascular¹

“The notion that psychological states can influence physical health is hardly new, and perhaps nowhere has the mind-body connection been better studied than in Cardiovascular disease (CVD).”(4)

¹ Para o propósito de organização de raciocínio, este capítulo estará dividido entre: efeitos da depressão em indivíduos saudáveis, sem antecedentes de doença cardiovascular e efeitos da depressão em doentes com doença cardiovascular.

Segundo referido em *Bradley et al.*(5), mais de 1/10 dos doentes apresenta o diagnóstico de Depressão Major, tornando esta condição uma das doenças crónicas mais prevalentes na prática médica. Dados acrescentam que a prevalência da depressão em pacientes com doença cardiovascular (DCV) representa o dobro da diagnosticada na população geral de doentes. Encontramos, desta forma, um denominador comum presente em indivíduos que se encontram em risco de desenvolver ou que apresentam DCV conhecida. Este fator comum de elevado predomínio pode ser indicativo da relação presente e recíproca entre estas duas doenças.

Iluminando esta relação subentendida, que tanto retira à sociedade e que tanto contribui para o peso da doença global, torna-se crucial, mais do que analisar o peso de cada patologia na saúde mundial, aprofundar e esclarecer a verdadeira ligação que estas doenças possuem, e o impacto recíproco que contribui para um ciclo paradoxal entre si, que muitas vezes não é reconhecido e preserva os francos prejuízos à saúde e qualidade de vida que são tão bem conhecidos.

Tanto para indivíduos saudáveis como para doentes com doença cardiovascular de base, a relação entre estas duas doenças é tão fortemente estabelecida que a vasta compilação de estudos eleva de forma coerente e coesa a **depressão como fator de risco independente para desenvolvimento de doença cardiovascular**, levando, também, a uma declaração científica da *American Heart Association* (AHA) que estabelece a depressão como fator de risco para doentes com síndrome coronário agudo; Segundo *Fiedorowicz et al.* “*the preponderance of evidence supports the conclusion that depression after an acute coronary syndrome is a risk factor for all-cause and cardiac mortality, as well as for composite outcomes including mortality or nonfatal cardiac events*”(6). Desta forma a depressão apresenta-se como fator de risco e como fator de prognóstico de DCV.

Depressão e Risco Cardiovascular em indivíduos saudáveis

Estudos apresentados na literatura estabelecem a Depressão Major como **fator de risco independente ao desenvolvimento de doença cardiovascular**.

Quatro estudos de meta-análise, referidos em *Charlson et al.*(7) concluem um risco acrescido para doença cardiovascular em indivíduos com depressão entre 1,57 e 2,69 vezes, que, na vasta população identificada com Depressão Major, se traduz numa elevada probabilidade, e num elevado número de indivíduos.

Diversas variáveis como tabaco, peso, atividade física, pressão arterial e colesterol, fatores de risco para DCV amplamente conhecidos foram analisados, uma vez que faziam emergir controvérsia sobre o peso efetivo da depressão no aparecimento de DCV. Não obstante, uma vez que estes potenciais fatores de confundimento foram considerados e eliminados, a depressão surge como contribuidor independente dos outros fatores de risco.

Objetivamente, num estudo contemplado em *Fiedorowicz et al.*(6) conclui-se que, a partir de uma amostra representativa da população dos Estados Unidos da América, os indivíduos que apresentam distúrbios afetivos têm risco acrescido de DCV independente de idade, urbanidade, nível socioeconómico, educação, tabaco, estado civil, raça, emprego, raça, história familiar de doença cardíaca, obesidade, diabetes e pressão arterial elevada.

Consistentemente, na literatura, está presente a ligação de doença depressiva a excesso de mortalidade e morbidade devido a doença cardiovascular. Num estudo conduzido por *Charlson et al.*, referido em *Bradley et al.*(5), os autores estimam que a depressão é responsável por cerca de 3% de anos de vida adaptados à incapacidade (DALY) a um nível de escala mundial, unicamente como consequência de doença cardíaca isquémica.

Em termos estatísticos e epidemiológicos, embora com algumas variações e fatores de heterogeneidade, os resultados são sólidos. Existe prova observacional que a depressão tende a anteceder o desenvolvimento de eventos cardiovasculares, estando enfatizado de que não se trata de um acaso.

A depressão está associada a um aumento de incidência de eventos cardiovasculares isquémicos. Num estudo prospectivo englobando 20000 pacientes sem antecedentes de doença cardíaca, concluiu-se que pacientes com depressão apresentavam 2,7 mais probabilidade de morrer devido doença cardíaca isquémica numa média de 8,5 anos de follow up(5).

Num estudo coorte realizado na Dinamarca envolvendo 5,5 milhões de indivíduos, os resultados encontrados demonstravam que os indivíduos diagnosticados com Depressão Major e distúrbio Bipolar tinham ratios standardizados de mortalidade por morte cardiovascular de 1,6, significando que estes indivíduos tinham 60% mais probabilidade de morrer devido a doença cardiovascular que a restante população dinamarquesa(6).

Em geral, estudos etiológicos concluem que a depressão aumenta para o dobro o risco de desenvolver doença cardiovascular. Um estudo longitudinal realizado, também na Dinamarca, demonstra que a depressão, avaliada entre 1964 e 1974, se concretizava num follow up 17 anos mais tarde, em 1991, num aumento significativo de episódios de enfarte agudo do miocárdio (70%) e num aumento de 60% de mortalidade(8).

Ao unir os estudos que analisam esta relação encontra-se alguma heterogeneidade no que se refere aos resultados obtidos para a variedade das doenças cardiovasculares, sendo esta heterogeneidade inexistente quanto se cingem os resultados a enfarte agudo do miocárdio (EAM)(9), pelo que a maioria dos estudos apresenta EAM como marcador clínico para risco de DCV. O EAM representa um marcador clínico objetivo, uma vez que é possível estabelecer um ponto definido tanto em termos fisiológicos, como em termos temporais, permitindo estabelecer uma linha correlacional(9).

Não obstante a heterogeneidade conclui-se de forma assertiva que a depressão está associada ao desenvolvimento de uma pluralidade de doenças cardiovasculares, que inclui doença cardíaca congestiva e doença coronária, tendo esta última um risco acrescido de 1,5 vezes quando comparado com a população saudável(5). A acrescentar às doenças referidas, aumenta também o risco de doença cerebrovascular(5).

Como prova que suporta esta relação causa-efeito, foi observada uma relação dose-resposta entre a severidade e a duração/persistência dos sintomas depressivos e as consequências cardiovasculares(5).

Estudos agrupados que mediam apenas sintomas depressivos, sem existência de diagnóstico de doença depressiva, concluíram que doentes apenas com sintomas depressivos incorriam num risco cardiovascular mais baixo quando comparado com os doentes diagnosticados com Depressão Major(9).

Para além do peso dos sintomas, outros estudos concluem que a duração dos mesmos também tem impacto a nível cardiovascular, sendo tanto maior o risco de mortalidade quanto mais duradouros fossem os sintomas e a doença depressiva(6).

Existe, por isso, uma relação gradativa. Quanto mais severos os sintomas e a depressão, maior o risco subjacente de eventos e mortalidade cardiovascular. Pode-se desta forma inferir **uma relação quantitativa fisiológica entre a depressão e sintomas depressivos e dano vascular.**

Não obstante, é pertinente referir, no seguimento de todos os dados apresentados, que o efeito da Depressão Major no risco de desenvolvimento de doença cardiovascular é mais significativo durante o primeiro ano após o estabelecimento da depressão do que nos anos seguintes(10).

Depressão e Prognóstico Cardiovascular em indivíduos com doença cardiovascular

A Depressão Major não só se associa a aumento de risco cardiovascular em indivíduos saudáveis, como também influencia o curso da mesma, sendo fator preditor de pior prognóstico.

A depressão é altamente prevalente em pacientes com DCV de base, tendo um predomínio de 20% a 30%, quando comparada com a população geral, que apresenta um prevalência de cerca de 10%, tornando o seu impacto no curso e desfecho da doença relevante na sua abordagem e seguimento do doente(5).

A depressão é um forte preditor de sobrevivência após enfarte agudo do miocárdio e em doentes com doença cardíaca congestiva. No seguimento de hospitalização por eventos cardiovasculares está demonstrado que a presença de depressão condiciona piores desfechos.

Em doentes com falência cardíaca, a depressão está associada de forma independente a readmissão hospitalar, bem como ao **dobro da mortalidade** e ocorrência de eventos CV secundários subjacentes(10). Acarreta também um risco aumentado em 3 a 4 vezes de eventos cardíacos **recorrentes** e morte. Na doença coronária aumenta o risco de mortalidade cardíaca e morbidade futura(11). Adicionalmente, doentes com depressão têm uma pior resposta ao tratamento cardiovascular(12).

Estudos concluem que, após EAM, a depressão condiciona a mortalidade. Um dos primeiros estudos a avaliar esta relação, segundo referido em *Bradley et al.*(5), demonstra uma taxa de mortalidade a 6 meses de 17% em pacientes deprimidos em comparação a uma taxa de 3% de mortalidade em pacientes não deprimidos.

No seguimento deste estudo, dados determinam que depressão pós EAM está associada a um risco aumentado de mortalidade em 2 a 3 vezes, representando também um risco acrescido em 1,5 vezes de eventos cardiovasculares subsequentes(10).

Numa meta-análise de 16 estudos envolvendo mais de 10000 pacientes, os resultados revelam que depressão pós EAM é fator preditor, com forma dose-efeito, de eventos cardiovasculares, sendo independente de fatores como variáveis sociodemográficas, tabaco, diabetes, índice de massa corporal, antecedentes de enfarte do miocárdio, fração de ejeção e classificação de Killip(6).

A depressão foi comprovada como sendo um fator comparável ou mesmo superior a outros fatores de risco como tabaco, diabetes, enfarte cardíaco anterior ou fração de ejeção menor que 35%(6), fatores continuamente enaltecidos pela comunidade científica, mostrando a importância e a magnitude desta relação.

Desta forma, e separadamente de outros fatores que possam influenciar o desfecho de saúde, a Depressão Major é apresentada como fator de risco independente para morte 6 meses após EAM(10).

Esta síndrome tem uma forte e negativa influência no estado de saúde do doente, afetando entre outros, peso dos sintomas, capacidade funcional e qualidade de vida.

Entre doentes com doença isquêmica cardíaca estável, a depressão mais grave leva a piores indicadores de estado de saúde específicos de doença cardíaca isquêmica (ischemic heart disease-specific health status). Num estudo de 460 pacientes externos com história de falência cardíaca e fração de ejeção ventricular esquerda menor de 40%, a depressão representava o fator preditor mais forte de declínio do estado de saúde num *follow up* de 6 semanas(5).

Perspetivamente, a depressão não é apenas um fator de risco para doença cardiovascular, mas um forte preditor de prognóstico e desfecho de doenças cardiovasculares, diminuindo largamente a qualidade de vida e o estado de saúde.

Em conclusão, traduz-se numa esperança média de vida, aproximadamente 15 anos mais curta, em comparação com a restante população, como consequência de eventos cardiovasculares(6).

II.1 Mecanismos Causais

Através do estudo desta relação depreende-se o verdadeiro efeito da mente sobre o corpo. Quando a ligação entre depressão e doença cardiovascular foi inicialmente observada, os mecanismos que levavam a tais alterações fisiológicas eram um mistério. Hoje, uma miríade de autores estabelece e descreve os mecanismos causais, como sendo interrelacionais e interdependentes, explanando a sua complexidade. Os vários estudos concluem que estas alterações não se originam apenas de mecanismos fisiológicos, mas também de alterações comportamentais inerentes ao estado depressivo.

A questão das implicações farmacológicas do tratamento da depressão nestes mecanismos é levantada, no entanto será abordada noutro capítulo.

Diversos mecanismos e vias fatoriais foram contemplados como responsáveis pelas alterações cardiovasculares resultantes da depressão. Mecanismos comportamentais, genéticos, desregulação autonómica e inflamatória, distúrbios da coagulação e disfunção endotelial não podem ser vistos de forma exclusiva, mas como uma rede causal interdependente e cíclica, que exerce feedback, uma vez que estes fatores se sobrepõem e se influenciam mutuamente e de forma sinérgica no comprometimento do sistema cardiovascular.

Os distúrbios fisiológicos induzidos pela angústia da mente resultam, entre outros, em aumento da atividade simpática, diminuição da variabilidade do ritmo cardíaco, aumento de arritmias ventriculares, e aumento acentuado da progressão da aterosclerose com disfunção endotelial, que em último caso têm como consequência morte cardiovascular.

De seguida serão abordadas diversas vias que constituem a rede causal, tendo sempre em consideração a impossibilidade do seu isolamento e a sua relação paradoxal.

Tabela 2: Mecanismos Causais do Risco Cardiovascular no Transtorno Depressivo Major

I.	Isquemia induzida por Stress;
II.	Mecanismos Comportamentais;
III.	Disfunção Vascular;
IV.	Disfunção Plaquetária;
V.	Mecanismos Inflamatórios;
VI.	Mecanismos Genéticos;
VII.	Deficiência de ácido gordo polinsaturado ômega-3;
VIII.	Mecanismos autonómicos;
	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Nervoso Simpático e Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal; • Sistema Nervoso Parassimpático e Variabilidade de Ritmo Cardíaco;

Isquemia Induzida por Stress

O stress mental, altamente intrínseco à depressão, contribui para o desenvolvimento de doença cardiovascular e pior prognóstico em doentes com DCV através da isquemia miocárdica que induz. Este efeito é mediado através de alterações autonómicas que aumentam o trabalho do miocárdio (*miocardic workload*), nomeadamente libertação de catecolaminas que aumentam a frequência cardíaca e pressão arterial, ao mesmo tempo diminuindo fluxo sanguíneo coronário e aumentando a resistência vascular periférica.(7,10)

Os efeitos resultantes do stress percebido nos estados depressivos encontram-se, da mesma forma, intrinsecamente relacionado com as consequências fisiológicas mediadas pela depressão, de seguida referidas.

Alguns autores sugerem que, independentemente da existência da depressão, o “management” do stress nos pacientes com doença cardiovascular é um alvo importante numa terapêutica integradora, levando a melhor pronóstico e menos despesas médicas(10).

Mecanismos Comportamentais

Foi primariamente discutido se os comportamentos prejudiciais à saúde associados a um estado depressivo seriam os únicos responsáveis pelo aumento de risco cardiovascular, no entanto, estudos posteriores, mostram que, embora importantes e tendo uma contribuição direta na rede fatorial de alterações fisiológicas, acelerando processos como a aterosclerose, não são os únicos processos responsáveis pela deterioração vascular.

Indivíduos deprimidos têm estilos de *coping* mal-adaptados, com menor propensão de seguirem comportamentos redutores de risco cardiovascular tais como exercício físico e alimentação saudável(4,5). Os mesmos apresentam uma elevada prevalência de comportamentos não saudáveis, como tabagismo, aumento de consumo de álcool, má dieta e inatividade física, que está fortemente comprovada pela comunidade médica como fator de risco para doenças cardiovasculares. Como resultado, existe uma taxa aumentada de obesidade e diabetes em indivíduos deprimidos, que por si só são fatores de risco cardiovascular de larga relevância.

No Estudo de Saúde Cardiovascular que seguiu 5888 indivíduos numa média de 10,3 anos, a inatividade física foi considerada como responsável por 25% do risco de mortalidade cardiovascular devido a sintomas depressivos em adultos(5).

Na depressão existe uma maior taxa de consumo de cigarros por dia e de dependência de nicotina, estes indivíduos têm uma significativa probabilidade diminuída de cessarem o consumo de tabaco. Em termos estatísticos, consumidores de tabaco têm um risco acrescido de 3 vezes de sofrerem de enfarte agudo do miocárdio comparado com não consumidores de tabaco(11).

É importante salientar que apenas estes dois comportamentos, por si só, apresentam um grande peso negativo na saúde cardiovascular, a acrescentar aos restantes comportamentos adotados. Desta forma é possível começar a compreender a importância destes mecanismos na relação entre estas duas doenças.

Uma grande alteração comportamental nestes doentes centra-se na adesão ao regime de medicação. Doentes deprimidos são 2 a 4 vezes menos prováveis de aderir à medicação(11), quer para a própria depressão, quer para outras comorbilidades, preservando as patologias e os efeitos fisiológicos que têm um efeito prejudicial ao sistema cardiovascular.

Foi mostrado que uma evolução positiva dos sintomas depressivos está independentemente associada a uma melhor adesão à medicação e a comportamentos saudáveis e preventivos(11).

Por fim, a depressão resulta em capacidades sociais diminuídas e isolamento social, recorrendo estes doentes, também, menos vezes a serviços sociais(8).

Está demonstrado que isolamento social contribui de forma significativa para pior saúde cardíaca e mesmo aumento de mortalidade cardíaca(11). Para além do que é objetivamente observável em termos de fraco suporte social, que está associado a uma taxa 2 a 3 superior de incidência de doença cardiovascular, a perceção subjetiva também tem uma forte contribuição para esta doença. Baixos níveis de suporte emocional percebido pelo doente resultam num aumento de eventos cardíacos adversos futuros(11). Um aumento de cerca de 3 vezes de eventos cardíacos adversos pós-EAM foi observado em doentes com baixos níveis de suporte emocional(11).

Disfunção Vascular

A depressão está intimamente ligada a disfunção endotelial e vascular, entre outros, causando o desenvolvimento ou a aceleração do processo de **aterosclerose**.

Estando estabelecida a disfunção vascular como marcador pré-clínico e clínico para doença vascular(11), encontramos-nos perante um dos elos que, coerentemente, ligam depressão a doença cardiovascular.

Cinicamente, os relatórios de consequências mais drásticas que ligam depressão a eventos cardiovasculares dizem respeito a dano de órgão especificamente resultante de hipertensão arterial.

A depressão está associada a um vasto leque de disfunções vasculares, em particular devido ao aumento da hipertensão arterial, que inclui hipertensão arterial média e hipertensão sistólica isolada(13). Foi também observado desenvolvimento de hipertensão arterial em indivíduos previamente saudáveis após um episódio de depressão, sugerindo depressão como precursor de hipertensão arterial(13).

Esta observação consistente pode permitir o esclarecimento de alguns mecanismos que ligam depressão a eventos cardiovasculares. O desenvolvimento da hipertensão arterial, para além de consequente de outros fatores fisiológicos posteriormente abordados, está altamente relacionado com as alterações das propriedades vasculares decorrentes do extremo stress psicológico, como acontece nos estados depressivos.

Foi demonstrado que condições stressantes afetam as propriedades físicas das grandes artérias, incluindo a elasticidade de segmentos aórticos, estando esta correlacionada com a composição macromolecular dessas artérias. Como parte dessa composição, o conteúdo proteoglicano aórtico influencia a rigidez das grandes artérias, sendo que a sua alteração consequente da depressão leva a aumento de resistência periférica, pressão arterial sistémica elevada e por fim, dano de órgão(13).

A evidência demonstra que o stress psicológico agudo causa disfunção endotelial transitória em indivíduos saudáveis sem fatores de risco cardiovasculares conhecidos. Num estudo em indivíduos saudáveis sem risco cardiovascular, uma tarefa de stress mental de 3 minutos resultou em disfunção endotelial prolongada(11).

Através destas premissas, é possível concluir que a depressão, um estado de constante de stress psicológico, leva a alteração da composição das artérias, proporcionando disfunção vascular e rigidez arterial.

Desta forma depreende-se uma relação causal entre stress psicológico e disfunção endotelial e o processo de aterogénese. Hipertensão arterial e a aterosclerose encontram-se desta forma correlacionadas e interdependentes, sendo intrínsecas à disfunção vascular

decorrente dos estados depressivos, fatores altamente preditores e inerentes a doenças e eventos cardiovasculares.

Para além do mais, estudos de função vascular suportam a ideia de uma relação dose-resposta entre peso sintomático e consequências vasculares. Estudos concluíram uma relação entre a severidade da sintomatologia depressiva e a deterioração de função endotelial através de dilatação da artéria braquial mediada por fluxo, pletismografia de dedo ou aumento da rigidez das grandes artérias(6).

Segundo referido em *Bradley et al.*(5), num estudo prospetivo, *Tomfohr et al.* concluem uma correlação inversa entre sintomas depressivos e função endotelial. Quando a depressão intensificava, a função endotelial deteriorava-se, em reverso, quando os sintomas depressivos melhoravam, o mesmo se verificava na função endotelial. Um pormenor relevante é também encontrado neste estudo: é observado que a disfunção endotelial associada a depressão não persiste para além do período depressivo.

Tudo isto sugere que uma abordagem clínica integradora e precoce, interfere no dano cardiovascular perpetuado pela depressão, impedindo o seu avanço e, por conseguinte, é passível de prevenir doenças e eventos cardiovasculares.

A disfunção vascular está também intimamente associada a ativação plaquetária e aumento de parâmetros inflamatórios, como resposta ao dano vascular(11).

Disfunção Plaquetária

A depressão associa-se a um risco aumentado de eventos trombóticos cardíacos via activação e reatividade plaquetária(11).

Quando ativadas, as plaquetas secretam serotonina que atua nos recetores de serotonina das mesmas, de forma a promover agregação, causando também vasoconstrição arterial(11).

Em doentes deprimidos existe uma supra-regulação de recetores de serotonina nas plaquetas, o que se traduz num aumento de densidade dos mesmos recetores nas plaquetas e por conseguinte uma maior atividade plaquetária(11).

Numa situação em que não exista disfunção de coagulação, as plaquetas são ativadas em situações de dano tecidual, participando na reposição do equilíbrio hemostático, em que o objetivo final da sua ativação, de uma forma geral, é a produção de um trombo, impedindo hemorragias e auxiliando a regeneração tecidual.

Em caso de ativação excessiva, como é descrito na depressão, o resultado é um aumento de trombose, oclusão arterial e vasoconstrição, resultando em danos sérios ao sistema vascular, progressivamente levando a eventos isquémicos e acelerando também a aterogenese.

Para além do mais, a ativação plaquetária resulta também num aumento de citocinas inflamatórias(11), que têm também um papel importante a nível de deterioração cardiovascular.

Mecanismos Inflamatórios

O aumento de marcadores pró-inflamatórios representa um mecanismo que acelera diretamente o processo de aterosclerose(11), estando por isso associado a um maior risco de eventos cardiovasculares adversos.

O aumento do processo de inflamação é preditor de doença cardiovascular(11), que inclui doença cardíaca congestiva e enfarte agudo do miocárdio.

De forma consistente, observa-se na Depressão Major, disfunção dos mecanismos inflamatórios, com particular alteração de citocinas pró-inflamatórias. Regista-se aumento dos níveis de interleucinas como IL-1, IL-2, IL-6, Fator de Necrose Tumoral (TNF) e proteínas de fase aguda, como proteína C reativa(11).

Estudos corroboram esta relação: num estudo de meta-análise de três marcadores inflamatórios: proteína C reativa, IL-1 e IL-6, todas se encontravam significativamente associadas a depressão(11). Em outro estudo de meta-análise com inclusão mais abrangente de marcadores inflamatórios, foram encontradas concentrações mais elevadas de TNF- α e IL-6 em doentes com depressão(11).

Um dos mecanismos que influencia, não sendo exclusivamente causal do aumento da inflamação, reside na disfunção do sistema autónomo.

As vias autonómicas monitorizam e ajustam a resposta inflamatória de forma reflexiva. Uma das ações deste reflexo neuro inflamatório é a inibição da ativação dos macrófagos e da libertação de citocinas através no nervo vago(11). Através deste entendimento, pode ser corretamente deduzido que disfunção vagal (presente nos estados depressivos), resulta em marcadores inflamatórios aumentados. Não havendo mecanismos de feedback negativo que controlam por si só o aumento da inflamação que se verifica na depressão, esta reação é exponenciada.

Para além do mais, estados pró-inflamatórios podem ser desencadeados por atividade simpática, que está aumentada nos estados depressivos, e por uma desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, também presente(11).

Uma vez que existe disfunção autonómica inerente ao estado depressivo, que inclui todas as alterações referidas, entende-se o respetivo aumento dos mecanismos inflamatórios aqui abordados.

Mecanismos Genéticos

Os mecanismos genéticos que ligam depressão são complexos e este campo ainda necessita de muito mais pesquisa, no entanto esta correlação é encontrada na mutação do gene do transportador de serotonina 5-HTT. Este codifica a proteína transportadora de serotonina que facilita a recaptação de serotonina na fenda sináptica dos neurónios serotoninérgicos(11).

Polimorfismos deste gene foram implicados na patogénese de Depressão Major(11).

Indivíduos com dois alelos curtos do gene transportador de serotonina 5-HTT sofrem depressão mais frequentemente após eventos stressantes do que indivíduos com dois alelos longos deste gene(11). Sendo por isso preditor de depressão na presença destes eventos. O polimorfismo que resulta em alelos curtos compromete a eficiência da transcrição deste gene, e por conseguinte, uma redução da sua expressão na membrana dos neurónios pós-sinápticos o que se traduz numa diminuição da serotonina circulante(11).

Entre os indivíduos portadores deste polimorfismo com doença cardiovascular estável, foi observável um aumento de risco de depressão, aumento de níveis de stress percebidos bem como aumento de secreção de adrenalina que por sua vez está ligado a doença cardiovascular(11).

Esta relação ainda é vaga e deixa bastantes dados por esclarecer. No entanto é possível uma transposição dos efeitos desta mutação para uma correlação cíclica que inclui maior suscetibilidade a estados depressivos e consequências cardiovasculares do aumento de atividade simpática(11).

Deficiência de ácidos gordos polinsaturados ómega-3

Deficiência de ácidos gordos polinsaturados ómega-3 (PUFAs) está associada a depressão na ausência de qualquer outra doença(11). Contrariamente, o consumo dos mesmos, como ácido eicosapentanoico e ácido docosahexaenoico leva à reversão de depressão e ao aumento da eficácia de antidepressivos, provando a ligação entre esta deficiência e estados depressivos(11).

Existem dados que provam que uma dieta deficitária em PUFAs está associada a um risco aumentado de inflamação, bem como à exacerbação de hipertensão, doença aterosclerótica e doença inflamatória crónica. Uma vez que estas alterações fisiológicas se associam intrinsecamente, quer ao desenvolvimento, quer à presença de doenças cardiovasculares é possível estabelecer uma linha causal entre depressão e doença cardiovascular, bem como defender a sua reciprocidade paroxística(11).

O fraco consumo destes ácidos não só aumenta o risco cardiovascular, como condiciona um pior prognóstico na presença de doença cardiovascular através de mecanismos inflamatórios e ateroscleróticos(11).

Mecanismos Autonómicos²

A desregulação autonómica, vista na depressão e associada a aumento de risco de doença cardiovascular, resulta numa alteração da função do sistema simpático e eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), bem como alterações parassimpáticas, com irregularidades e deficiência de controlo vagal(11).

As alterações fisiológicas mais marcantes resultam de uma ativação excessiva do sistema simpático e/ou redução de modulação pelo sistema parassimpático.

Indivíduos deprimidos mostram uma elevação na ativação simpática, com frequência cardíaca em repouso aumentada, resposta de frequência cardíaca aumentada face a fatores stressantes, sensibilidade a reflexo barorreceptor diminuída, elevada variabilidade na repolarização ventricular e taxa de variabilidade cardíaca reduzida(11). Todas estas alterações, posteriormente discutidas estão associadas a aumento de morbidade e mortalidade cardíaca.

Sistema Simpático e Eixo HPA

A alteração de parâmetros fisiológicos, como aumento de débito cardíaco e frequência cardíaca basal, bem como aumento de fluxo muscular cardíaco são resultado de aumento de atividade simpática em resposta a stress.³

Não obstante o facto de a atividade simpática total e cardíaca se encontrar elevada nos indivíduos deprimidos, a atividade simpática muscular está inalterada ou reduzida(11), o que suporta a conclusão que a resposta ao stress é localizada e que o coração em particular é alvo de outflow simpático aumentado, o que identifica uma particular ligação causal depressão e risco cardiovascular, entre stress emocional e eventos cardiovasculares adversos(11).

O aumento da frequência cardíaca basal é intrínseco ao aumento de risco de eventos cardiovasculares adversos, tendo sido provado como fator de risco independente para rutura de placa coronária arterial(11). Está também associado a ocorrência de arritmias e morte

² Para além das alterações do sistema autónomo diretamente resultantes do estado depressivo, há que considerar o sistema *vasa vasorum*, responsável pela suplementação e nutrição da matriz das paredes vasculares. Este sistema é altamente inervado pelo sistema nervoso autónomo, respondendo a estímulos através de vias aferentes e eferentes. Estas respostas adaptativas podem estar alteradas devido a disfunção de fluxo e permeabilidade do sistema *vasa vasorum* pela acumulação de albumina, lipoproteína e colesterol nas camadas íntima e média das grandes artérias, que contribui para a sua aterogénese e calcificação, como anteriormente abordado.(13)

³ Neste contexto torna-se, também, importante referir que a atividade simpática se encontra igualmente aumentada em indivíduos obesos(11). Como supra referido, a obesidade tem elevada incidência na depressão, mais uma vez provando a relação paradoxal entre todos estes mecanismos.

súbita, bem como isquémia miocárdica e insuficiência cardíaca(11). Adicionalmente, o consequente aumento de stress na parede arterial acarreta risco elevado de aterosclerose(11).

Em resposta a stress, o eixo HPA provoca um aumento na libertação e circulação de catecolaminas como adrenalina e noradrenalina, e cortisol, ativando o sistema simpático tendo como resultado aumento de frequência cardíaca, pressão arterial e níveis de glicose(11). Tal aumenta o risco de rutura de placa aterosclerótica e trombose coronária aguda.

Níveis elevados de catecolaminas também aumentam a irritabilidade do músculo cardíaco que pode levar a arritmias ventriculares e modificar a função de plaquetas circulantes(11). Paralelamente, o aumento do cortisol leva a inflamação, coagulação em excesso, indução de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia bem como lesão das células vasculares, alterações intrínsecas à ocorrência de aterosclerose. O aumento de citocinas pró-inflamatórias estimulam adicionalmente o eixo HPA num mecanismo de feedback positivo(11).

Como prova adicional dos efeitos negativos do excesso de cortisol no sistema cardiovascular, indivíduos com Síndrome de Cushing, e por isso, com níveis de cortisol aumentados, apresentam um aumento de risco cardiovascular(11).

Alteração do metabolismo da serotonina, também identificado nesta disfunção leva a alteração adicional de função cardíaca, aumento de atividade plaquetária e vasoconstrição.

Num estudo entre depressão e disfunção HPA realizado nos anos de 1970(11), a dexametasona era utilizada para expor o diagnóstico de depressão endógena. Em indivíduos saudáveis a administração de dexametasona causava diminuição de secreção de cortisol através de um mecanismo de feedback negativo no eixo. Em oposição, cerca de 50% de adultos com depressão não mostravam supressão dos níveis de cortisol, devido à sua hipersecreção. Tal facto aliado ao aumento de CRH no fluido cérebroespinal bem como no núcleo paraventricular do hipotálamo suporta a hipótese de uma supra-regulação (feedback positivo) do eixo HPA, e como tal a sua desregulação que comporta as alterações acima referidas(11).

**Adicionalmente, e em correlação com o discutido de seguida, a disfunção do eixo HPA e redução de controlo cardíaco vagal resultam em diminuição de taxa de variabilidade cardíaca.*

Sistema Parassimpático e Variabilidade de Ritmo Cardíaco

O controlo parassimpático cardíaco é o principal mecanismo para regulação autonómica cardíaca, mediado pelo nervo vago(11).

O nível de tónus vagal basal está associado a respostas fisiológicas a situações stressantes. Desta forma, níveis elevados de controlo cardíaco vagal, significando um equilíbrio entre elementos simpáticos e parassimpáticos que influenciam atividade cardíaca, propiciam uma regulação apropriada do sistema autonómico cardíaco. O resultado deste controlo é uma taxa de variabilidade cardíaca: uma variabilidade de ritmo cardíaco complexa e não linear que representa um equilíbrio do sistema Cardiovascular(11,14).

O tónus vagal, e por isso o controlo cardíaco encontra-se alterado na depressão, expressando-se através de uma diminuição da taxa de variabilidade cardíaca, tendo sido estabelecida uma associação independente entre depressão e diminuição de taxa de variabilidade cardíaca(13,14,15). Suportando todo o raciocínio explanado e associado às alterações supra referidas, a diminuição da taxa de variabilidade cardíaca apresenta-se como um fator de risco independente para mortalidade cardíaca(12).

A Taxa de Variabilidade Cardíaca diminuída apresenta-se neste contexto como sendo o principal fator de referência para o risco cardiovascular, estando associado a aumento de risco de morte por doença cardiovascular bem como morte súbita cardíaca(11). Está estabelecido o risco entre esta diminuição e o aumento de risco de enfarte agudo do miocárdio e insuficiência coronária(11). Em doentes com doença cardiovascular, aumenta o risco de morte súbita e aparecimento de arritmias ventriculares.

Após EAM, a diminuição da taxa de variabilidade cardíaca é inerente a um pior prognóstico, com aumento de mortalidade(11).

Embora o entendimento destes mecanismos tenha evoluído significativamente desde que primeiro se procurou explicar a relação entre depressão e doença cardiovascular, a complexidade simbiótica dos diversos sistemas torna um desafio entender a origem da alteração e disfunção destas vias. De forma paradoxal, a alteração de um mecanismo leva a alteração de outros que por sua vez conserva e enaltece as disfunções a montante e a jusante dessa via cíclica.

Como se pode depreender, através dos mecanismos explanados, é impossível individualizar cada processo participante na deterioração cardiovascular, uma vez que eles apresentam uma inter-relação e interdependência entre si. De forma a elucidar um mecanismo é sempre necessário o entendimento de todos os sistemas envolventes e influentes.

II.II Uma relação Recíproca

Depressão e DCV têm uma complexa relação recíproca bidirecional em que uma leva a outra. Indivíduos diagnosticados com Depressão Major incorrem num risco acrescido de desenvolvimento de doença cardiovascular e eventos cardíacos isquémicos bem como aumento de mortalidade; inversamente, a prevalência de Depressão Major é maior nos doentes com doença cardiovascular, cerca de 3 vezes superior à observada em indivíduos saudáveis, com resultado negativo significativo a nível de prognóstico e curso e desfecho da doença(14). Estes claros resultados levam a inferir uma ligação cíclica e mútua.

Os mecanismos causais ocorrentes na depressão que levam a doença cardiovascular já foram discutidos previamente neste capítulo, é importante, no entanto salientar as alterações e reações psicológicas e biológicas pós-EAM e DCV.

Após enfarte agudo do miocárdio, a experiência vivenciada como um evento ameaçador à vida e ao bem-estar bem como as repercussões no estilo e qualidade de vida resultam numa grande carga de stress psicológico e baixa auto-estima, associado muitas vezes à diminuição da capacidade funcional e ocupacional, consoante a gravidade do evento(11).

Não apenas o EAM causa alterações psicológicas, mas a doença cardiovascular acarreta um fardo sintomático que se traduz em alterações drásticas na qualidade de vida e capacidade funcional, muitas vezes associada a dificuldades financeiras devidos aos constantes cuidados médico e farmacológicos implícitos(10). Entende-se desta forma a vulnerabilidade mental a que doença ou eventos cardiovasculares sujeita, resultando em grande parte em Depressão Major, como pode ser comprovado por dados estatísticos já referidos.

Num estudo de follow-up, verificou-se que após 8 anos, os pacientes diagnosticados com doença cardiovascular tinham percentagens consistentemente mais altas de depressão que qualquer outro paciente com outro diagnóstico, incluindo diabetes, cancro, hipertensão, artrite e doença pulmonar crónica(10).

A depressão aumenta o risco de doença cardiovascular que por sua vez está envolvida na manutenção dos sintomas psiquiátricos, conservando e replicando os mecanismos que afetam o sistema cardiovascular. Esta relação bidirecional resulta assim num ciclo causal e paradoxal auto-perpetuante que apenas piora as condições de saúde mentais e físicas.

Encontramos, no entanto, muitas vezes o desafio na definição temporal do aparecimento destas doenças uma vez que ambas podem evoluir durante bastante tempo subdiagnosticadas e sem serem reconhecidas. O reconhecimento antecipado destas duas doenças nos indivíduos em conjunto com uma abordagem integradora, perspetivando os

diversos fatores envolvidos na reciprocidade e complexidade desta relação, é de extrema importância na monitorização e intervenção médica.

Nem sempre sendo possível esta prevenção, a importância do reconhecimento por parte da comunidade médica desta relação paradoxal é crucial no entendimento da evolução do estado de saúde e na interferência clínica, de forma a definir um ponto de paragem do ciclo, podendo impedir prognósticos desastrosos.

Capítulo III Determinando a Influência da Terapia Farmacológica

Previamente foram discutidos e apresentados os mecanismos fisiológicos inerentes aos estados depressivos que suportam o risco cardiovascular associado.

Inicialmente questionava-se a origem da causa do risco cardiovascular, postulando-se que talvez pudesse ser devido aos medicamentos antidepressivos, no entanto, uma vez entendendo indubitavelmente o efeito da depressão na fisiologia humana, surge a controvérsia sobre o peso dos antidepressivos neste risco, em particular inibidores selectivos de recaptção da serotonina (atualmente os mais usados), em parte devido à sua possível cardiotoxicidade.

No sentido de tentar compreender um possível papel dos antidepressivos no desenvolvimento de doença cardiovascular, vários estudos foram realizados. Na maioria destes, os grupos de indivíduos para fins conclusivos dividiam-se em: indivíduos deprimidos a tomar antidepressivos, indivíduos deprimidos sem medicação antidepressivo e um grupo de indivíduos saudáveis para controlo. São relacionadas diversas classes de antidepressivos com possíveis diversos eventos cardiovasculares.

Outro fator em comum nestes estudos centra-se no facto de serem eliminados todos os indivíduos com potenciais variáveis de confundimento, como indivíduos com doença cardiovascular ou outra doença psiquiátrica de base, bem como toma prévia de fármacos antidepressivos ou de outros medicamentos, focando-se os resultados apenas na influência do fármaco antidepressivo.

A importância desta reflexão e possíveis resultados é de extrema importância pois providencia uma nova visão acerca do tratamento da depressão e da sua adequação consoante o antidepressivo, bem como a sua segurança e o possível impacto negativo ou positivo no decorrer do estado depressivo e possíveis efeitos cardiovasculares.

Em *Kuehl et al.*(16) conclui-se que não existe diferença significativa de risco cardiovascular entre indivíduos deprimidos que tomam antidepressivos e que não tomam fármacos antidepressivos, sugerindo, primariamente, que **não existe interferência negativa destes medicamentos no risco cardiovascular resultante da depressão**. Associadamente, segundo *Coupland et al.*(17), num estudo de follow up de indivíduos deprimidos a tomar fármacos antidepressivos, não se encontrou associação entre os mesmo fármacos e EAM, AVC isquémico e AIT.

Em *Rahman et al.*(18), no entanto, observa-se que o risco cardiovascular é mais alto em pacientes deprimidos que não tomavam antidepressivos, comparando com aqueles sob o efeito de antidepressivos, sugerindo um possível efeito protetor cardiovascular. No entanto, no mesmo estudo é referido que tal conclusão não pode ser inferida, tendo ainda que ser efetuados bastantes mais estudos.

Indivíduos deprimidos que não tomavam antidepressivos apresentavam maior frequência de doença cardiovascular, AVC isquêmico, diabetes mellitus, bem como morte (devido a DCV e outras causas)(18).

Em geral, em relação às diferentes classes de antidepressivos, conclui-se que os inibidores seletivos de recaptção de serotonina são os mais seguros para o tratamento de depressão, sem prova de efeitos adversos cardiovasculares, observando-se em geral, pelo contrário, uma diminuição de risco cardiovascular. Os mesmos estudos indicam que os agentes tricíclicos devem ser evitados pela sua cardiotoxicidade, que se traduz numa diminuição de taxa de variabilidade cardíaca e aumento de ocorrência de arritmias e eventos cardiovasculares(10,14,17).

Relativamente à classe de **inibidores de recaptção de serotonina (SSRI)**, não existe associação com ocorrência de arritmias, AVC isquêmico ou AIT(17).

Estabelece-se concretamente uma diminuição de risco de enfarte agudo do miocárdio, em particular com a fluoxetina(17). Da mesma forma, esta classe, está associado a uma significativa diminuição de ocorrência de arritmias, de novo em particular com a fluoxetina(17).

Em *Fiedorowicz et al.*(6) obreva-se uma diminuição de 60% da ocorrência de eventos cardiovasculares. No entanto, no estudo em que este resulatdos foram observados, os fármacos antidepressivos não foram aleatoriamente atribuídos, não se podendo tirar conclusões inequívocas.

Dados sugerem uma diminuição do estado inflamatório aumentado da depressão com medicamentos antidepressivos, em particular uma diminuição significativa de PCR, PCR altamente sensível e IL-6. Em outra meta-análise, a diminuição da IL-6 apenas diminuía em estudos com inibidores de recaptção da serotonina, sugerindo uma relação específica(6).

Não obstante alguns estudos contradizem estes resultados. *Stapelberg et al.*(14) aponta bradicardia, prolongação de QT, diminuição da amplitude da onda T, disritmia, síncope e quedas como efeito dos inibidores de recaptção de serotonina. Em *Rahman et al.*(18) apresenta-se evidência em como esta classe tem uma impacto negativo nos marcadores cardíacos. Existe dimiução de taxa de variabilidade cardíaca que em parte recuperava com a medicação era imterromida bem como aumento de risco de hipertensão na presença de antidepressivos e redução de presão arterial na ausência dos mesmos. No

entanto, é de relevo referir que no mesmo estudo são tidos em conta os resultados dos restantes estudos referidos que sugerem um possível efeito cardioprotetor, pondo estes resultados em perspectiva.

Dentro desta classe, uma fármaco tem causado grande controvérsia quanto à sua segurança cardiovascular no tratamento da depressão. Estudos iniciais indicam que o citalopram, em altas doses (≥ 40 mg/dia), aumenta significativamente o risco de arritmia devido ao prolongamento do intervalo QT(17).

Em 2011, a US Food and Drug Administration (FDA) emitiu um comunicado, estabelecendo que o citalopram não devia ser prescrito em doses acima de 40mg por dia(17).

No entanto, apesar de prévia evidência, em *Coupland et al.*(17), não se encontra associação entre citalopram e aumento de risco de arritmia, mesmo em altas doses.

A segunda classe de antidepressivos mais estudada e que mais resultados produz em relação à sua segurança cardiovascular são os **antidepressivos tricíclicos**.

Existe concordância nos estudos que correlacionam esta classe à taxa de variabilidade cardíaca, observando-se uma clara diminuição associada à sua toma, quer em indivíduos saudáveis, quer em indivíduos deprimidos, nos quais esta variabilidade já é reduzida de base(14). Como referido previamente, a diminuição da taxa de variabilidade cardíaca representa, por si só, um fator de risco independente ao desenvolvimento de morte cardiovascular bem como fator de relevo no risco de desenvolvimento de DCV.

Em *Coupland et al.*(17), num estudo de follow up de 5 anos, verificou-se um aumento de risco de arritmias durante os primeiros 28 dias de tratamento com antidepressivos tricíclicos. Também se verificou um aumento geral de risco de AVC isquémico. No mesmo estudo, em oposição aos SSRI, conclui-se aumento de risco enfarte agudo do miocárdio com o antidepressivo tricíclico, lofepramina.

Capítulo IV Implicações na Saúde

Como desenvolvido e enfatizado anteriormente, a depressão tem um grande papel no desenvolvimento de doença cardiovascular, bem como no aumento de efeitos adversos nefastos e significativamente pior prognóstico, uma vez a doença estabelecida.

O conhecimento das doenças e dos seus mecanismos causais, bem como a evolução dos conhecimentos em diversas áreas, incluindo farmacologia, permite-nos tratar direcionada e eficazmente, bem como prevenir e controlar os sintomas de grande parte das condições patológicas que afetam os indivíduos.

Tendo estabelecido o Síndrome Depressivo Major como fator de risco cardiovascular independente, bem como conhecidos os principais mecanismos fisiológicos alterados, em particular demonstrados através da disfunção endotelial que se desenvolve nestes estados, colocam-se as seguintes questões: “Será importante o conhecimento e consciência desta relação por parte dos médicos quando reconhecem e tratam um Síndrome Depressivo Major?” e “Será possível a prevenção das alterações fisiológicas através do reconhecimento atempado dos estados depressivos, e se necessário, medidas não farmacológicas e farmacológicas para diminuir o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular bem como prevenção de desfechos adversos?”

Como referido, o Síndrome Depressivo Major é a principal causa de incapacidade mundial, devendo-se os seus efeitos não apenas aos seus efeitos negativos na produtividade humana e na sua qualidade de vida, mas uma porção substancial devido ao seu impacto na saúde, em particular doenças cardiovasculares(10). Como referido por *Bradley et all*(5), a depressão tem um peso de 3% de anos de vida perdidos por incapacidade mundial devido a apenas doença cardíaca isquémica, traduzindo-se em 3,5 milhões de anos de vida perdidos e 250000 anos de vida com incapacidade. Estes números são de grande relevância mundial e não devem ser ignorados, principalmente uma vez que todos estes efeitos são passíveis de prevenção através do reconhecimento atempado dos estados depressivos e correto tratamento.

A resposta será claramente positiva para ambas as questões colocadas com grande impacto individual e populacional a nível de saúde, qualidade de vida e produtividade.

Estes dados, quer epidemiológicos, quer científicos abrem um novo capítulo no entendimento das causas de doença cardiovascular, mostrando promessas relativamente à diminuição do seu peso mundial através do tratamento da depressão.

Torna-se de extrema importância neste âmbito contextual, reiterar que grande parte dos indivíduos com Depressão Major continuam subdiagnosticados e não tratados, representando um grupo negligenciado e de elevado risco cardiovascular. Menos de 25% dos indivíduos com sintomas de Depressão Major são reconhecidos(5). Tal resulta, com grande

relevância, no desenvolvimento de síndromes clínicas e mortes cardiovasculares passíveis de prevenção, devido à falha na deteção correta da depressão.

Alguns estudos concluem que a terapia antidepressiva, em particular inibidores seletivos de recaptção de serotonina, melhora o prognóstico cardíaco. À luz destes dados, atualmente, a *American Heart Association* recomenda rastreio de rotina para depressão em todos os pacientes com doença cardiovascular(10).

Embora a importância da prevenção e tratamento da depressão coexistente com doença cardiovascular seja reconhecida, indivíduos sem doença cardiovascular previa estão em elevado risco de futuros eventos cardiovasculares pelo que estes doentes devem ser sensivelmente diagnosticados e seguidos(8), quer no tratamento e management do próprio síndrome depressivo como controlo de fatores de risco cardiovascular que se podem vir a desenvolver. É neste ponto que a intervenção clínica multidisciplinar se torna fundamental, sendo muitas vezes inexistente. No desenvolver do raciocínio desta relação paradoxal de risco, torna-se claro que a identificação correta dos estados depressivos é crucial, bem como o seguimento cuidadoso associado ao entendimento da sua causalidade cardiovascular, é uma parte essencial do tratamento a longo prazo do doente

Não obstante, o que são fatores psicossociais inerentes a estados depressivos continuam ausentes das guidelines para avaliação de risco cardiovascular(6), possivelmente devido à dificuldade da identificação de alguns desses fatores bem como do seguinte manejo dos estados depressivos. É possível concluir que ainda existe um gap da avaliação clínica dos doentes, que resulta numa falha na identificação de fatores de risco que, provavelmente, resultam em síndromes clínicas coronárias, bem como influenciam negativamente o curso da doença, com aumento de morbilidade e mortalidade.

Em *Rahman et al.*(18) reconhece-se a necessidade de monitorizar doentes que em qualquer ponto da sua vida tenham tido síndrome depressivo para possível desenvolvimento de doença ou eventos cardiovasculares.

Atualmente existem programas de reabilitação cardíaca, um componente essencial do tratamento compreensivo de doentes cardiovasculares, em particular na redução do impacto emocional, psicossocial e de sequelas físicas de eventos cardíacos, ao mesmo tempo estabelecendo um padrão para prevenção secundária a longo prazo de eventos cardíacos(8).

Os componentes chave destes programas incluem tranquilização do doente, educação e exercício físico. Apesar de debates existentes sobre se de facto estes programas reduzem significativamente eventos cardiovasculares, existem bastantes dados que suportam a sua inclusão no seguimento de doentes cardiovasculares através da melhoria de síndromes depressivos e outros aspetos relevantes tais como qualidade de vida, que como visto têm impacto no prognóstico(8). A apoiar estes programas, existem dados que demonstram que a prática de exercício físico diminui depressão em doentes com isquemia do miocárdio(8).

Para além de programas de reabilitação cardíaca, com o mesmo objetivo, existem terapias cognitivas de comportamento que se mostraram tão eficazes em melhorar a depressão como alteração de terapia antidepressiva em doentes inicialmente não responsivos(8). Não obstante, a mudança de medicação produz uma remissão mais rápida do que a terapia cognitiva(8). Existem dados que levantam a possibilidade de que a terapia cognitiva comportamental pode mesmo reduzir eventos cardiovasculares subsequentes(8).

Igualmente importante é o papel da terapia antidepressiva farmacológica, uma vez que, como suprarreferido, diminui o risco cardiovascular e a probabilidade de eventos cardiovasculares futuros, influenciando claramente e de forma positiva, o curso, não apenas da doença psiquiátrica como o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular. Neste ponto é de relevo referir a cardiotoxicidade dos fármacos tricíclicos e o seu peso negativo no risco de DCV, não sendo considerados seguros nem recomendados(17). Em oposição, os inibidores seletivos de recaptção de serotonina são os preferenciais, em particular a fluoxetina, uma vez que demonstraram uma clara diminuição de risco CV e diminuição de mortes cardio e cerebrovasculares.(5,17)

No estudo IMPACT referido em *Bradley et al.*(5), em que 235 pacientes sem aleatoriamente selecionados foram submetidos a um programa colaborativo de 12 meses envolvendo medicamentos antidepressivos em associação a terapia psicológica, os resultados mostraram uma diminuição drástica de 48% de risco cardiovascular em doentes sem doença cardiovascular de base a um follow-up de 5 anos. O mesmo efeito não foi observado em pacientes já com DCV de base.

As implicações clínicas destes resultados são de grande relevância à comunidade médica, provando a importância do correto reconhecimento e tratamento da depressão em futuros eventos cardiovasculares. Como coadjuvante, neste caso eliminado outros fatores de risco para DCV, prova que a depressão deve ser atempadamente salientada uma vez que uma vez estabelecida DCV, o tratamento não impedirá o curso agravado pela doença psiquiátrica.

Em conclusão, o reconhecimento desta relação no estado de saúde dos indivíduos, quer sem doença cardiovascular prévia, quer com doença cardiovascular, tem grandes implicações na saúde, no reconhecimento atempado de estados depressivos e a sua prevenção e correto tratamento em doentes com antecedentes cardiovasculares. Existem provas suficientes que suportam a introdução de exercício, terapias de acompanhamento psicológico, e medicação antidepressiva a fim de reduzir a depressão em doentes cardiovasculares.

Embora ainda seja necessária investigação adicional para determinar os benefícios específicos destas medidas, a depressão é um determinante fundamental na qualidade de vida e do prognóstico cardiovascular, quer pelos seus efeitos fisiológicos quer pela sua influência na adesão à terapêutica e mudança para estilos de vida saudáveis. Desta forma, e

incorrendo o perigo de repetição, é fundamental o reconhecimento e controlo da depressão a curto e longo prazo(8).

Finalmente, em em *Mary A. et al.*(10) são apresentadas indicações que representam importantes passos para um progresso significativo no campo clínico de depressão e doença cardiovascular.

Tabela 3: Indicações para progresso clínico no âmbito de Depressão e Doença Cardiovascular

A. Implementação modelos de management simultâneo de Depressão e doença Cardiovascular através de “ <i>colaborative care</i> ”, ou seja, equipas multidisciplinares que envolvem profissionais de ambas as áreas;
B. Determinar a frequência ótima para rastreio de Depressão em doentes Cardiovasculares;
C. Medição do impacto de rastreio de Depressão e de <u>guidelines</u> de management na prática clínica;
D. Melhor entendimento da relação entre Depressão e doenças Cardiovasculares além de síndrome coronárias agudas, mas também incluindo doença cerebrovascular, doença arterial periférica, fibrilação auricular e outras arritmias;
E. Identificação de métodos para melhorar comportamentos de saúde, em particular atividade física, adesão à terapêutica e tabagismo em todos os indivíduos com doença Cardiovascular;

Capítulo V Conclusão

Tanto a depressão como as doenças do foro cardiovascular se situam alto na lista da *Global Burden Disease*, sendo a primeira a principal causa de incapacidade e a segunda a principal causa de mortalidade mundial. Individualmente, ambas constituem um inegável e exacerbador peso à saúde individual, no entanto, a sua associação numa relação mente corpo, complexa e recíproca, representa um forte preditor de morbidade e mortalidade cardiovascular.

Indubitavelmente, a depressão é responsável por um forte desequilíbrio fisiológico que resulta em aumento da ativação do sistema simpático, diminuição do controlo cardíaco pelo sistema parassimpático e da taxa de variabilidade cardíaca, isquémia miocárdica, disfunção endotelial, plaquetária e aumento da atividade inflamatória. Além do mais, os comportamentos a que os estados depressivos predispõem, são o oposto de um estilo de vida saudável, sendo estes doentes menos prováveis de aderir a medicação para qualquer doença. Todos estes fatores, individualmente, constituem por si só risco cardiovascular, no entanto, como explanado, todos eles estabelecem entre si uma ligação paradoxal em que se influenciam e exacerbam mutuamente, sendo impossíveis de individualizar.

A depressão é coerentemente estabelecida como fator de risco independente de DCV, sendo a força do desequilíbrio provocado suficiente para prever instabilidade cardiovascular que se traduz, quer em doença, quer em mortalidade por eventos como EAM ou mesmo morte súbita, numa percentagem francamente mais alta do que em indivíduos saudáveis ou em indivíduos com doença cardiovascular sem distúrbio depressivo. A depressão não só predispõe a DCV como é um forte fator de prognóstico na doença cardiovascular, sendo o próprio tratamento farmacológico da DCV menos eficaz.

As implicações clínicas destes dados são claras e ainda é necessário percorrer um longo caminho no que se trata da prevenção de DCV em indivíduos deprimidos. Embora se reconheça a necessidade de monitorizar estes indivíduos para DCV, tanto o seguimento como o tratamento da depressão continuam num âmbito bastante sensível no que se trata da necessidade de ser do foro multidisciplinar com reconhecimento de todas as suas implicações para a saúde.

A nível de tratamento farmacológico da depressão, está demonstrado mais concisamente um possível efeito protetor cardiovascular da fluoxetina, parte do grupo de fármacos classificados como inibidores seletivos da recaptção da serotonina, que em geral têm como efeito uma potente diminuição do risco e de eventos cardiovasculares. Em oposição a estes, os antidepressivos tricíclicos induzem cardiotoxicidade sendo por isso, não aconselhados.

Não obstante, o tratamento da depressão não deve passar apenas por medidas farmacológicas, estando provado que a sua associação a modelos de terapia cognitiva e de reabilitação cardiovascular tem um prognóstico positivo no curso de ambas as doenças.

Apesar da veracidade de todos estes dados e do reconhecimento desta relação pela comunidade médica, na prática ainda é difícil que, no seguimento dos doentes, se verifique o relevo devido a esta relação recíproca. Um erro crasso ainda existe na clínica, que se situa na base de todo este curso clínico. Tal está no reconhecimento da própria depressão. Atualmente, uma relevante percentagem de indivíduos deprimidos continua subdiagnosticado, e sem a constatação da sua importância em todos os aspetos da saúde do indivíduo, dificilmente se pode diminuir a incapacidade, os negativos efeitos cardiovasculares, e o poço negro de desesperança que edifica a depressão.

Bibliografia

1. American Psychiatric Association A. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais DSM-5. 5th ed. 2013.
2. Organização Mundial de Saúde. O Peso das Perturbações Mentais e Comportamentais. Relatório Mundial da Saúde - Saúde mental: nova concepção, nova esperança. 2002. 1-206 p.
3. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 update. 2004 Update [Internet]. 2008;146. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html
4. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the art review: Depression, stress, anxiety, and cardiovascular disease. *Am J Hypertens.* 2015;28(11):1295-302.
5. Bradley SM, Rumsfeld JS. Depression and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2015;25(7):614-22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2015.02.002>
6. Fiedorowicz JG. Depression and cardiovascular disease: an update on how course of illness may influence risk. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16(10):492.
7. Charlson FJ, Stapelberg NJC, Baxter AJ, Whiteford H a. Should global burden of disease estimates include depression as a risk factor for coronary heart disease? *BMC Med* [Internet]. 2011;9(1):47. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/47>
8. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: A clinical review. *Eur Heart J.* 2014;35(21):1365-72.
9. Koen Van der Kooy, Hein van Hout, Harm Marwijk, Haan Marten CS, Beekman and A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;(22):613-26.
10. Mary A. Whooley^{1 2} and Jonathan M. Wong³. Depression and cardiovascular disorders. *J Psychiatry Neurosci.* 1998;23(3):180-1.
11. Stapelberg NJC, Neumann DL, Shum DHK, McConnell H, Hamilton-Craig I. A topographical map of the causal network of mechanisms underlying the relationship between major depressive disorder and coronary heart disease. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 2011;45(5):351-69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21500954>
<http://anp.sagepub.com/lookup/doi/10.3109/00048674.2011.570427>
12. Seligman F, Nemeroff CB. The interface of depression and cardiovascular disease: Therapeutic implications. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1345(1):25-35.
13. Plante GE. Depression and cardiovascular disease: A reciprocal relationship. *Metabolism.* 2005;54(5 SUPPL.):45-8.

