

Agradecimentos

Este espaço é dedicado a todos que de uma forma ou de outra contribuíram para a realização deste trabalho:

Ao professor Carlos Braz Saraiva pelos conhecimentos transmitidos, auxílio e dedicação.

Aos meus amigos e familiares pelo incentivo e apoio incondicional.

O meu mais sincero agradecimento.

Cristina Cruz

Índice

| | |
|--|----|
| Abreviaturas | 3 |
| Resumo | 4 |
| Introdução | 8 |
| Associação entre Obesidade e Depressão | 11 |
| Obesidade como predictora de Depressão | 17 |
| Depressão como Predictora de Obesidade | 22 |
| Respostas ao Tratamento | 28 |
| Ciclo Vicioso | 34 |
| Variáveis Moduladoras | 36 |
| Teorias Explicativas | 43 |
| Plano/Perspectivas | 62 |
| Conclusão | 63 |
| Referências/Bibliografia | 66 |

Abreviaturas

IMC - Índice de Massa Corporal

DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edição

EUA - Estados Unidos da América

BDI - Beck Depression Inventory

VNS - Vagal Nerve Stimulation

lbs - libras

CPAP - Ventilação de Pressão Positiva Contínua

IL - Interleucina

INF - Interferão

TNF - Factor de Necrose Tumoral

HHS - Hipotálamo-Hipófise-Supra-renal

CRH - Cortisol Releasing Hormone

mRNA - RNA mensageiro

MAO-A - Monoamina Oxidase-A

PYY- Peptídeo YY

NPY - Neuropeptídeo Y

LCR - Líquido Céfalo-Raquídeo

ACTH - Hormona adrenocorticotrófica

Resumo

A obesidade e a depressão são importantes problemas de saúde. A elevada prevalência de ambas as patologias, bem como a sobreposição de algumas das suas complicações sugere a possível existência de uma associação entre a obesidade e a depressão.

Foi realizada uma revisão dos mais recentes artigos, com intuito de perceber se a obesidade e a depressão se associam e qual direcção em que esta se processa, tendo em consideração as variáveis que poderão moderar a associação. Finalmente, procurou-se reunir as teorias explicativas mais frequentemente aceites como estando na base desta associação.

A obesidade e a depressão coexistem frequentemente. A obesidade pode funcionar como um factor de risco para o aparecimento de depressão e vice-versa. Existe alguma evidência da bidireccionalidade entre as duas patologias. Esta associação parece verificar-se mais consistentemente no sexo feminino.

Existem inúmeras teorias explicativas para o mecanismo que liga as duas patologias, incluindo os distúrbios alimentares, doença física, estigma social, inflamação, resistência à insulina e diabetes, hipótese vascular da depressão, psicopatologia parental, efeitos secundários dos antidepressivos, hormonas esteróides sexuais, o papel de diversos neurotransmissores, a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, entre outros.

Apesar de todas as tentativas para explicar a associação, é possível que nenhuma das hipóteses isoladamente consiga explicá-la. Muitas das teorias explicativas parecem partilhar, no entanto, de um mecanismo central, a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal.

A confirmação da existência de uma associação entre a obesidade e a depressão alerta para a necessidade de combinar terapêuticas que melhorem quer a saúde mental quer a saúde física, de modo a atingir uma melhor qualidade de vida e bem estar. A determinação das

características inter-individuais e mecanismos que interagem com a associação permite que essas terapêuticas sejam o mais direcionadas e eficazes possível.

Palavras Chave:

obesidade, depressão, ciclo vicioso, mediadores, causas, estigma, eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, inflamação, tratamento

Abstract

Obesity and depression are significant health problems. The high prevalence of both diseases as well as the existence of some overlapping complications suggests a possible association between obesity and depression.

A revision of the most recent articles was performed with the objective of understanding if obesity and depression are associated and in which direction this occurs, considering the variables that may mediate this association. Finally, an attempt was made to assemble the explaining theories more commonly accepted as being the basis for this association.

Obesity and depression frequently coexist. Obesity may function as a risk factor for the development of depression and vice-versa. There exists some evidence of bi-directionality between the two diseases. This association may be more consistently observed in women.

There are countless explaining theories for the mechanism that connects the two diseases, including feeding disorders, social stigma, inflammation, insulin resistance and diabetes, vascular depression, parental psychopathology, antidepressants adverse effects, steroid sexual hormones, the role of several neurotransmitters, the dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, among others.

Despite all the existing theories, it is possible that none of them can, by itself, explain this association. A lot of the explaining theories seem to share a central mechanism, the dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

The confirmation of the existence of an association between obesity and depression points to the need to combine therapies that improve both the mental health and the physical health in a way to achieve a better quality of life and well being. The assembling of the

individuals features and mechanisms that interact with the obesity-depression association allows these treatments to be as specific and as effective as possible.

Keywords: obesity, depression, vicious cycle, mediators, causes, stigma, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, inflammation, treatment.

Introdução

Tanto a depressão como a obesidade representam problemas com um elevado impacto na saúde das populações, uma vez que se tratam de duas patologias muito prevalentes, que diminuem a qualidade de vida e aumentam o risco de morte prematura e doenças crónicas associadas.^(1,2,3) Para além de todas as implicações na saúde, tem-se verificado também que estão associadas a um impacto social e económico negativos ^(4,5,6,7).

Tradicionalmente, acreditava-se que a obesidade se relacionava apenas com a dieta e com o estilo de vida sedentário, reduzindo o problema a uma perspectiva de balanço energético. No entanto, hoje em dia, considera-se que a sua etiologia é multifactorial, isto é, existem muitos outros factores ambientais e um largo número de genes envolvidos.⁽⁸⁾

Existem diferentes formas de diagnosticar obesidade, que podem ir desde a utilização de complexos métodos de determinação da gordura corporal, até métodos que se baseiam simplesmente na aparência corporal. No presente artigo, foram considerados como indicadores de obesidade índices de peso relativo como o índice de massa corporal - IMC (definido como peso [kg] dividido pelo quadrado da altura [m²]) e o perímetro abdominal, que é também um bom indicador da gordura visceral. Ambos têm demonstrado terem uma boa correlação com os riscos de morbilidade e mortalidade relacionadas com a obesidade;

Assim, a obesidade é definida como: um IMC superior a 30 Kg/m² ou superior ao percentil 95 nas crianças e adolescentes; um perímetro abdominal superior a 88 cm nas mulheres e 102 cm nos homens. Como a obesidade e o excesso de peso fazem parte de um mesmo *continuum*, foram considerados também estudos abordando a associação entre a depressão e o excesso de peso (IMC superior a 25Kg/m² e inferior a 30 Kg/m²).

A prevalência da obesidade e excesso de peso têm vindo a aumentar em todo o mundo a um ritmo alarmante. A OMS estima que 300 milhões de pessoas sejam, actualmente, obesas em todo mundo.⁽⁹⁾

A obesidade está associada a um aumento da incidência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares^(1,10,11,12,13,14,15,16,17), alguns cancros (mama, colón, endométrio e próstata), diabetes tipo 2, hipertensão arterial, dislipidémia, artrose, apneia do sono, colecistopatias e muitos outros ^(2,3,6,10,14,15,18). Para além disso, parece ser acompanhada de estereótipos negativos, rejeição e discriminação que poderão resultar numa elevada pressão psico-social nos indivíduos obesos ^(4,5,19,20).

Apesar de existir considerável conhecimento sobre os efeitos da obesidade na saúde, ainda pouco é sabido em termos de consequências psicológicas a longo prazo.

Foram incluídos quer artigos com o diagnóstico clínico e estabelecido de depressão como artigos sem diagnóstico clínico, mas cujos participantes reportavam elevados níveis de sintomas depressivos (apetite diminuído ou hiperfagia, insónia ou hipersonia, baixa energia ou fadiga, baixa auto-estima, fraca concentração ou dificuldade em tomar decisões e sentimentos de desesperança).(Critério B-DSM-IV).

A depressão é a doença mental mais prevalente.⁽⁷⁾ De acordo com a Organização Mundial de Saúde, é actualmente a primeira causa de incapacidade, afectando cerca de 121 milhões de pessoas no mundo todo.⁽⁹⁾ Prevê-se que esta incidência continuará a aumentar e que em 2020 a depressão tornar-se-á a segunda causa de morte (a seguir ao enfarte do miocárdio).^(7,14,21)

Afecta preferencialmente o sexo feminino, faixas etárias entre os 18 e os 24 anos, pessoas com baixo nível de escolaridade, que já não estão casadas ou que nunca foram casadas, incapazes de trabalhar ou desempregadas⁽²²⁾.

A depressão está associada a um aumento da incidência de patologias somáticas tais como diabetes, doenças cardiovasculares, hipertensão, dislipidémias, baixa densidade mineral óssea, entre outros^(2,3,5,12,16,23,24). É acompanhada de uma diminuição da qualidade de vida e da capacidade de desempenho social e profissional⁽⁴⁾. Está igualmente associada à adopção de comportamentos pouco saudáveis, como o tabagismo, sedentarismo e alcoolismo.^(22,25)

Apesar de os indivíduos com diagnóstico de depressão terem um maior risco de desenvolver uma patologia física, a probabilidade de essas patologias serem detectadas e adequadamente acompanhadas é inferior à da população em geral.⁽²⁵⁾

A elevada prevalência de ambas as patologias, bem como a sobreposição de algumas das suas complicações sugere a possível existência de uma associação entre a obesidade e a depressão.

Associação entre Obesidade e Depressão

Há muito que a possível existência de uma associação entre obesidade e depressão captou a atenção da comunidade científica. Actualmente, as conclusões ainda são muito controversas. Alguns estudos encontram uma associação positiva, outros não encontram associação alguma, enquanto que outros encontram mesmo uma associação negativa.

A maioria dos estudos apontam para a existência de uma associação entre ambas as patologias,^(2, 4,14,22) tal como demonstrou uma recente meta-análise de 17 estudos horizontais numa população de adultos na comunidade.⁽²⁶⁾ Esta associação reunia mais consenso no sexo feminino do que no sexo masculino.⁽²⁶⁾

Houve estudos que detectaram a existência de uma maior prevalência de obesidade entre indivíduos com depressão,^(24,27) enquanto outros detectaram um aumento da probabilidade de se diagnosticar uma depressão entre indivíduos com obesidade.^(28,29,30) No entanto, devido à natureza horizontal dos estudos, não era possível estabelecer se a obesidade precedia a depressão ou se era a depressão que precedia a obesidade.

A depressão em indivíduos obesos aparece tendencialmente associada a sintomas atípicos, tais como excessos alimentares, lentificação psico-motora e hipersónia.^(9,15,31)

Apesar de o período de maior risco, ser durante o episódio depressivo, indivíduos com história de depressão parecem ter também uma incidência aumentada de obesidade,⁽²²⁾ tal como se pode observar na figura 1.

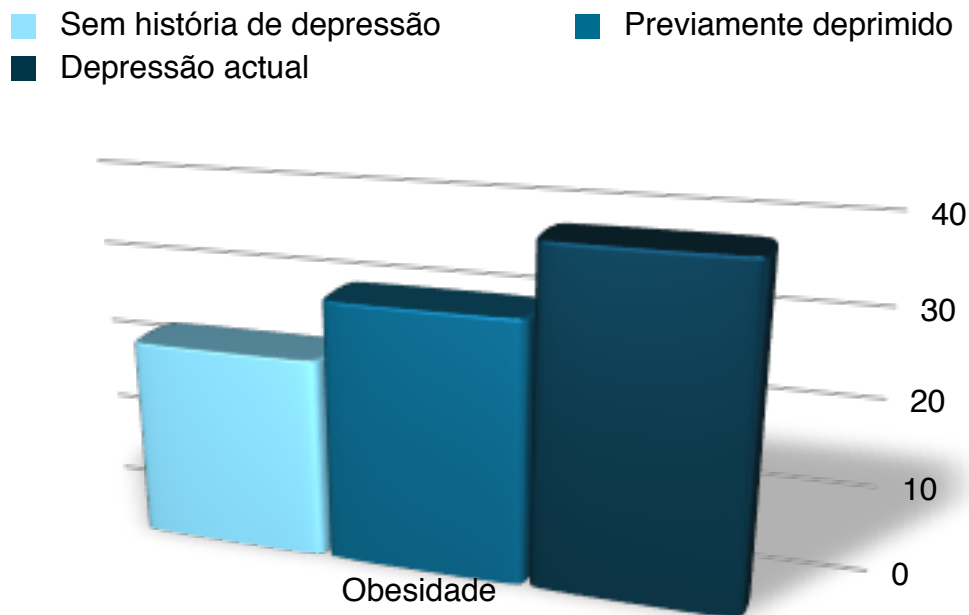


Fig.1- Relação entre história de depressão (actual vs. prévia vs. sem história de depressão) e a prevalência de obesidade.

Adaptado de Strine et al. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. (2008) *Gen Hosp Psychiatry* 30(2):127-37.

Zhao et. al demonstraram, numa amostra representativa dos USA, que, nos homens, a existência de baixo peso ($IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$) estava associada a história de depressão prévia e que a obesidade tipo III ($IMC > 40 \text{ Kg/m}^2$) estava associada à existência de depressão no presente; nas mulheres, encontraram uma associação positiva entre excesso de peso, obesidade ($IMC > 25 \text{ Kg/m}^2$), e a depressão (tanto previamente diagnosticada como no presente).⁽¹⁴⁾

Uma revisão sistemática⁽¹⁾ que incluiu 20 estudos transversais (10 dos quais provenientes dos EUA e 10 oriundos de outros países variados) concluiu que a maioria dos estudos dos EUA encontraram igualmente uma associação entre a obesidade e depressão particularmente representativa nas mulheres, mas não nos homens; No entanto, os 10 estudos oriundos de outros países não detectaram a existência de tal associação em nenhum dos sexos.

Da mesma forma, a comparação entre um elevado e um baixo perímetro abdominal num estudo de uma população Alemã (11) revelou não existir qualquer associação entre o perímetro abdominal e a existência de depressão.

Também Murphy et al. chegaram à conclusão que a obesidade não estava associada a um aumento no risco de depressão, apenas detectaram um aumento das queixas de desânimo e desespero.(15) Estes sintomas poderão, no entanto, funcionar como precursores de depressão. Para além disso, detectaram que os indivíduos obesos com depressão tinham um risco 4 vezes superior ao dos indivíduos não obesos de terem mais episódios depressivos, de estes episódios serem mais prolongados e de envolverem preocupação com a morte.(15)

A maioria dos estudos refere que esta associação negativa entre a obesidade e a depressão é particularmente evidente no sexo masculino, permanecendo uma associação positiva no sexo feminino ou não existindo associação.(10,19,32,33) No entanto, Jasienska et al. detectaram existir uma relação inversa entre o IMC e a depressão no sexo feminino, mas apenas nas pós-menopáusicas com um baixo nível de escolaridade.(34)

Estes resultados estão de acordo com a hipótese “Jolly Fat” que defende que as pessoas em excesso de peso de ambos os sexos estão mais protegidas dos sintomas depressivos. Se esta hipótese se confirmar, parece pertinente acrescentar que a obesidade não deve ser recomendada com base nestas descobertas.

Entre os vários mecanismos possíveis, incluem-se a utilização de comida como recompensa pelos sintomas negativos e os níveis de estrogénios. Assumindo a eficácia da comida como antidepressivo, esta poderá produzir uma correlação negativa entre a obesidade e os sintomas depressivos.(34,35) Os níveis de estrogénios parecem funcionar como protectores para o aparecimento de depressão. No período pós-menopausa a quantidade de gordura

corporal correlaciona-se com um nível superior de estrogénios,⁽³⁴⁾ o que justifica os achados de Jasienska et al.

A insatisfação corporal poderá ter um papel proponderante na associação entre a obesidade e depressão. Kim et al.⁽⁴⁾, estudaram uma população de mulheres Sul Coreanas que procuravam assistência médica para tratamento de obesidade. Verificaram que a associação é maior no subgrupo que procura tratamento bariátrico e tem um IMC>25 kg/m² do que no subgrupo que procurou tratamento bariátrico e tem um IMC<25 Kg/m². No entanto, ambos os subgrupos, independentemente do peso, têm uma maior prevalência de depressão que a população feminina que nunca procurou tratamento para a sua obesidade, sugerindo que quem procura tratamento poderá corresponder a um grupo mais atingido psicologicamente, pela auto-percepção do peso corporal, independentemente do seu verdadeiro IMC.⁽⁴⁾ (consultar tabela 1)

| Tabela 1- Frequência dos graus de BDI de acordo com os grupos. | | | |
|--|--|--|--|
| BDI | Grupo 1(%) (IMC>25 Kg/m ² e procura de tratamento bariátrico) | Grupo 2(%) (IMC<25 Kg/m ² e procura de tratamento bariátrico) | Grupo 3(%) (grupo controlo: IMC<25 Kg/m ² e sem procura de tratamento bariátrico) |
| Normal (~9) | 20,6 | 36,0 | 37,2 |
| Ligeiro (10~15) | 32,1 | 32,4 | 32,7 |
| Moderado (16~23) | 35,9 | 25,7 | 20,6 |
| Severo (24~) | 37,2 | 5,9 | 9,5 |

Adaptado de: Kim et al. The Impacts of Obesity on Psychological Well-being: A Cross-sectional Study about Depressive Mood and Quality of Life. (2007) J Prev Med Public Health 40(2):191-195

Crianças e idosos

Tanto a obesidade como a depressão podem ter as suas origens na infância e adolescência e ambas têm tido um aumento da prevalência por razões desconhecidas.⁽³¹⁾

A maioria dos estudos refere que nas crianças o IMC e a depressão estão relacionados, mas apenas para participantes que considerarem preocupar-se com o aspecto e peso.^(4,36,37,39) Isto sugere que outros factores para além do peso têm de ser considerados para se compreender completamente a relação entre a obesidade e a depressão nas crianças.

A preocupação com o peso é um factor que pode explicar as diferenças inter-individuais nas consequências psicopatológicas do excesso de peso e obesidade.⁽³⁶⁾

Outros estudos suportam, no entanto, que o peso do estereótipo negativo da obesidade na infância tem vindo a ser sobrevalorizado.^(4,20) As crianças obesas podem ter apenas níveis moderados de insatisfação corporal e poucas estariam deprimidas ou com baixa auto-estima apesar das consequências sociais e interpessoais adversas.⁽⁴⁾ Muitas crianças e adolescentes com obesidade ou excesso de peso parecem não estar conscientes do seu excesso de peso. Ao mesmo tempo, muitos indivíduos com peso normal ou até mesmo com baixo peso, expressam insatisfação com o seu corpo, enquanto muitos dos que estão em excesso de peso não.⁽⁴⁾ A insatisfação corporal, não é portanto exclusiva da obesidade.

A associação entre a obesidade e a depressão entre os mais idosos, parece acompanhar a tendência das restantes faixas etárias.⁽³⁴⁾

Existem vários motivos que poderão contribuir para esta heterogeneidade de resultados. Se a real associação entre a obesidade e a depressão for pequena, ela pode não chegar a ser detectada em estudos com amostragens pequenas ou medições instáveis. No entanto, a grande maioria utiliza amostras relativamente amplas e medições fiáveis. Outra possível explicação é a influência de variáveis moderadoras. Se a obesidade e a depressão se associarem apenas em

alguns subgrupos mais vulneráveis, a heterogeneidade de resultados pode resultar de uma representatividade variável destes subgrupos entre estudos. Por fim, os diferentes estudos referem-se a diferentes populações, utilizam diferentes métodos de medição e diferentes limiares diagnósticos, pelos que os seus resultados devem ser interpretados cuidadosamente.

A associação obesidade-depressão é mais frequente em indivíduos a procurar tratamento (ensaios clínicos) do que na população em geral. (29,31,37,38,39) Portanto, os ensaios clínicos devem ser interpretados com um cuidado adicional e os seus resultados não devem ser generalizados para a população em geral. (20,39)

A confirmação da existência de uma associação entre a obesidade e a depressão, apesar de importante, não nos fornece informação detalhada acerca dos mecanismos que interligam a obesidade e a depressão. É possível que os indivíduos com depressão tenham um risco aumentado de desenvolver obesidade, que a obesidade resulte no desenvolvimento de depressão, que exista uma causa externa a funcionar em ambas as direcções, ou ainda que se tratem de duas manifestações de uma mesma doença como sugeriu Rosmond.(9)

É importante investigar a direcção, as especificidades e a força da associação entre a obesidade e a depressão. Com esta informação, as estratégias de prevenção e tratamento poderão ser aperfeiçoadas.

Obesidade como predictor de Depressão

É de extrema importância identificar se a obesidade é ou não uma potencial causa de depressão, de modo a que a actuação médica e recursos sejam direccionados para a implementação de adequadas estratégias de intervenção e prevenção.

Vários estudos detectaram que os indivíduos obesos comparados com não obesos tinham uma maior probabilidade de terem depressão no follow-up.^(1,16,23)

Uma revisão sistemática⁽¹⁾ concluiu existir moderado nível de evidência, sugerindo que a obesidade está associada com uma futura ocorrência de depressão. No entanto, esta revisão sistemática incluiu apenas 4 estudos longitudinais, todos eles com pouca significância estatística, sendo que três eram sobre uma mesma população (consultar tabela 2).

Mais recentemente uma meta-análise incluindo já 15 estudos longitudinais chegou à conclusão que a obesidade estava associada a um aumento no risco de ocorrência de depressão de 55%, mas apenas em indivíduos com mais de 20 anos.⁽¹⁶⁾ A associação era mais forte entre a obesidade e a depressão do que entre o excesso de peso e depressão, o que revela existir um gradiente dependente da dose.⁽¹⁶⁾

A presença de obesidade em populações com depressão, parece estar associada a uma maior severidade do quadro, com episódios de depressão mais frequentes, maior severidade de apresentação, um risco de recorrência 4 vezes superior ao dos indivíduos não obesos, maior número de comorbilidades médicas e tendências suicidas mais frequentes.^(15,24)

Apesar de a maioria dos estudos afirmarem que a obesidade poderá ser predictor de depressão, existem excepções. Um estudo longitudinal prospectivo Australiano,⁽¹⁰⁾ envolvendo duas populações e dois métodos diferentes, chegou à conclusão que o excesso de peso e a obesidade não estavam associados a um aumento da incidência de depressão, *stress*

psicológico ou ideação suicida. Pelo contrário, numa das populações verificou que os homens obesos tinham menor probabilidade de virem a desenvolver uma depressão major ou ideação suicida (nas mulheres não se verificava esta associação); Na outra população, verificou apenas que as mulheres em excesso de peso eram menos propensas a sofrer *stress* psicológico.

É necessário que se realizem mais estudos longitudinais de modo a possibilitar conclusões firmes sobre a possível existência de causalidade entre ambas as patologias. Na tabela 2, estão resumidas as características mais relevantes dos estudos incluídos neste capítulo.

Crianças e adolescentes

O período da infância e adolescência é particularmente importante no estudo desta associação, uma vez que se acredita que a instalação precoce da obesidade acarreta maior número de efeitos negativos a longo prazo. Para além disso, são idades mais vulneráveis às consequências bio-psico-sociais da obesidade.

Detectou-se uma evolução tendencialmente semelhante às restantes faixas etárias, verificando-se que a obesidade na infância e adolescência funciona como um predictor para sintomas depressivos na idade adulta,^(22,40) particularmente evidente no sexo feminino.⁽⁴⁰⁾ Sarah Anderson et al. acompanharam um grupo de adolescentes ao longo 20 anos até à idade adulta. As mulheres que tinham sido obesas durante a adolescência tinham um risco de depressão aproximadamente 3 vezes superior às restantes. Nos homens, o peso não se relacionou com o aparecimento de depressão.⁽⁴⁰⁾ Verificou, ainda que as mulheres que durante a adolescência tinham tido apenas excesso de peso não apresentavam risco acrescido para depressão subsequente.⁽⁴⁰⁾

Mas, mais uma vez, não existe consenso sobre estes resultados. Wardle et al. em dois estudos longitudinais em adolescentes não detectaram qualquer associação entre a obesidade e a depressão quer em raparigas como em rapazes. No entanto, neste caso, os adolescentes

apenas foram seguidos durante 5 anos, o que pode não ser suficiente para detectar o desenvolvimento da subsequente depressão.⁽²⁰⁾

Assim, os profissionais de saúde, professores, pais e outros adultos em contacto com crianças obesas devem estar sensibilizados para a possibilidade de a obesidade em idades jovens se poder relacionar com sintomas depressivos subsequentes.

Idosos

A depressão é a mais frequente causa de sofrimento emocional no idoso e está associada a uma significativa diminuição da qualidade de vida. Uma vez que incidência de obesidade no idoso tem vindo a crescer aceleradamente,⁽⁵⁾ torna-se necessário determinar qual a influência que a obesidade poderá exercer no desenvolvimento de sintomas depressivos.

Diversos estudos verificaram que nos idosos a obesidade aumentava a probabilidade de incidência de depressão.^(5,12,13) No entanto, não parece existir o habitual padrão de associação preferencial ao sexo feminino, havendo estudos que referem existir igual incidência em ambos os sexos⁽⁵⁾ e outros que afirmam que esta relação é particularmente evidente no sexo masculino⁽¹²⁾.

As causas de depressão no idoso permanecem pouco esclarecidas, mas existe uma crescente evidência que a obesidade poderá contribuir para o seu desenvolvimento. Torna-se necessário criar programas de controlo do peso especialmente direccionados para os idosos, de modo a contornar as dificuldades em incutir uma modificação do estilo de vida nestas idades e evitar factores de risco.

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos

| Estudo de Revisão (ano) | Artigos incluídos (ano) | País | Follow-up | Tamanho amostra, idade, % homens | Obesidade (factor de risco) vs. referência | Depressão (variável dependente) | Efeito OR |
|--------------------------------------|------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------|--|--|--------------------------------|
| Atlantis and Baker (2008) (1) | Herva et al. (2006) | Finlândia | 17 anos | 8451, 14 e 31 anos, 48% | IMC > 30 vs 18,5-24,9 | Hoptkins Symptom checklist-25 questionnaire > 2.01 | Homens: 1,97 Mulheres: 1,55 |
| | Roberts et al. (2000) | EUA | 1 ano | 2298, ≥ 50 anos, 44% | IMC > p85 vs p16-p84 | DSM-12D>5 sintomas | 1,73 |
| | Roberts et al. (2002) | EUA | 5 anos | 1739, ≥ 50 anos, 44% | IMC ≥30 vs normal (não definido) | DSM-12D>5 sintomas | 1,48 |
| | Roberts et al. (2003) | EUA | 5 anos | 1886, ≥ 50 anos, 44% | IMC ≥30 vs IMC<30 | DSM-12D>5 sintomas | 1,79 |
| | Anderson et al. (2007) | EUA | 20 anos | 674, 15 | IMC > 25 | DISC (e SCID-IV na última entrevista) | 1,16 |
| | Kasen et al. (2008) | EUA | 1 ano | 544, 27 | IMC > 25 | Sintomas depressivos | 3,96 |
| | Koponen et al. (2008) | Finlândia | 7 anos | 472, 47 anos | IMC > 25 | Sintomas depressivos | 1,43 |
| | Bjerkeset et al. (2008) | Noruega | 11 anos | 44 396, 49 anos | IMC > 25 | Sintomas depressivos | 1,66 |
| | Van Gool et al. (2007) | Holanda | 6 anos | 447, 49 anos | IMC > 25 | Sintomas depressivos | 1,01 |
| | Sachs-Ericsson et al. (2007) | EUA | 3 anos | 3 981, 72 anos | IMC > 25 | CES-D | 1,76 |
| Luppino et al. (2010) (16) | Roberts et al. (2003) | EUA | 5 anos | 1 748, 63 anos | IMC > 30 | DSM-12D>5 sintomas | 2,01 |
| | Herva et al. (2006) | Finlândia | 17 anos | 3 125, 14 anos | IMC > 30 | Hoptkins Symptom checklist-25 questionnaire > 2.01 | 1,63 |

| Estudo de Revisão | Artigos incluídos (ano) | País | Follow-up | Tamanho amostra, idade, % homens | Obesidade (factor de risco) vs. referência | Depressão (variável dependente) | Efeito OR |
|-------------------|---|-------------|-----------|----------------------------------|--|---------------------------------------|--|
| | Goldney et al. (2009) ⁽¹⁰⁾ | Austrália | 5 anos | 30 214, ≥ 16 anos, 49% | IMC > 30 | Kessler 10 > 22 | M: 1,01 F: 0,99 |
| | | Austrália | 17 anos | 3 034, ≥ 15 anos, 48,7% | IMC > 30 | PRIME-MD | M: 0,90 F: 1,13 |
| | Anderson et al. (2007) ⁽⁴⁰⁾ | EUA | 20 anos | 820, ≥ 9 anos ~18, 50% | IMC > p85 | DISC (e SCID-IV na última entrevista) | HR: 3,2 |
| | Wardle et al. (2006) ⁽²⁰⁾ | Reino Unido | 5 anos | 4 320, ≥ 11 anos, 59% | IMC > 25 (usando os critérios IOTF) | SDQ-D | M: 1,25 F: 1,31 |
| | Sachs-Ericsson et al. (2006) ⁽⁵⁾ | EUA | 3 anos | 2 406, ≥ 65anos, 37% | IMC > 25 | CES-D | r:0.06 |
| | Vogelzangs et al. (2010) ⁽¹²⁾ | EUA | 5 anos | 2 547, 70-79 anos, 48% | IMC > 25, percentagem de gordura corporal, perímetro abdominal | CES-D | HR: 1,06 (IMC) HR: 1,03 (gordura corporal) HR: 1,11 (PA) |
| | Almeida et al. (2009) ⁽¹³⁾ | Austrália | 8 anos | 12 216, ≥ 65 anos, 100% | IMC > 30, PA > 102 cm | ICD-10 | HR: 1,31(IMC) HR: 1,19 (PA) |

Depressão como Predictor de Obesidade

Esta direcção da associação é menos intuitiva do que a anterior, em parte porque a depressão é habitualmente encarada como uma consequência e não como uma variável causal. No entanto, diversos estudos têm detectado que a existência de depressão poderá favorecer o aparecimento de obesidade. Para informação mais detalhada sobre as características dos estudos incluídos neste capítulo consultar a tabela 3.

Uma meta-análise de 16 estudos longitudinais confirmou que indivíduos com depressão tinham um risco significativamente maior de desenvolverem obesidade. Não foram encontradas diferenças significativas entre homens e mulheres adultos, no entanto, o risco de desenvolver obesidade demonstrou ser particularmente elevado nas adolescentes do sexo feminino.⁽²³⁾

Uma outra meta-análise de 15 estudos longitudinais verificou que os indivíduos com depressão tinham um risco 55% superior de virem a tornar-se obesos. Verificaram também que a associação era mais forte entre a depressão e a obesidade do que entre a depressão e o excesso de peso, o que revela existir um gradiente dependente da dose e que era tanto mais forte quanto mais longos fossem os períodos de depressão. ⁽¹⁶⁾

Young et al. ⁽⁴¹⁾ sugeriu que a depressão poderia amplificar os padrões de mudança de peso próprios de cada idade, levando a um aumento de peso na idade adulta e a uma diminuição nos idosos. Barefoot et al. sugeriram que níveis elevados de sintomas depressivos, em indivíduos com baixo peso, levaria a um menor aumento de peso do que em pacientes não deprimidos, enquanto que quem tinha inicialmente um peso mais elevado ganharia mais peso do que os pacientes não deprimidos.⁽⁴¹⁾ Ou seja, em qualquer dos casos a depressão magnificaria os efeitos das tendências pré-existentes.^(8,41)

Uma vez que o aumento de peso parece corresponder a uma consequência da depressão, os profissionais de saúde deverão estar sensibilizados para a monitorização do peso e detecção precoce dos indivíduos em risco.⁽¹⁶⁾ A necessidade de tratar as causas da obesidade é enfatizada pelo facto de, mesmo no contexto de adequados programas de tratamento, a perda de uma grande percentagem de peso nos adultos obesos ser pouco usual e difícil de manter.⁽²³⁾

Crianças e Adolescentes

Frequentemente a obesidade tem origem na infância e se presente na adolescência é altamente provável que persista até à idade adulta.⁽⁴²⁾ Perceber os factores predictores de obesidade é importante para que a prevenção e o tratamento sejam correctamente direccionados.

Diversos estudos parecem concordar que a depressão durante a infância e adolescência aumenta o risco de obesidade na idade adulta.^(8,22,23,31,42,43) Mais uma vez esta observação era mais evidente no sexo feminino.

A associação verificada era tanto maior quanto mais precoce fosse a depressão^(8,42) e era, segundo uns, inversamente proporcional ao tempo decorrido desde o episódio depressivo^(8,42) ou segundo outros, aumentava com o tempo decorrido.⁽³¹⁾

Uma revisão da literatura que estudou a associação entre exposição a vários factores de risco psico-sociais - depressão, dificuldades escolares, abuso e falta de apoio parental - e o risco de obesidade na idade adulta, detectou que os sintomas de depressão durante a infância e adolescência eram o factor de risco mais frequentemente relacionado com a obesidade⁽⁸⁾.

Estes achados trazem importantes implicações clínicas para a prevenção e tratamento da obesidade, uma vez que a depressão durante a infância é uma patologia frequente, mas tratável.⁽³¹⁾

Idosos

A depressão afecta cerca de 10-15% das pessoas com 65 ou mais anos. ^(13,21) Tem que se ter em conta na interpretação dos resultados que nos idosos é mais provável que existam comorbilidades passíveis de causar uma diminuição não intencional do peso.

Mais uma vez se observou que a depressão estava relacionada com um aumento do risco de obesidade. Um estudo seguindo 3075 indivíduos entre os 70 e os 79 anos detectou que aqueles que tinham depressão demonstraram um particular aumento da gordura abdominal ao longo de 5 anos, quando comparados com indivíduos não deprimidos. ⁽²¹⁾ Esta associação não foi encontrada para o IMC, sugerindo que os sintomas depressivos se associam mais especificamente com aumento de gordura visceral.⁽²¹⁾ Para além disso, a associação entre a depressão e o aumento da gordura abdominal não era influenciada por variações no IMC.⁽²¹⁾ Este estudo não detectou que a depressão se associasse a qualquer diminuição do peso, apesar de se tratar de uma faixa etária em que as perdas de peso são frequentes. ⁽²¹⁾

Outro estudo, no entanto, detectou que nos mais idosos, a presença de depressão resultava numa perda de peso superior relativamente àqueles que não tinham depressão, independentemente do sexo. ⁽⁴¹⁾

| Tabela 3 - Características dos estudos incluídos | | | | | | | | | |
|---|------------------------------|---------------|------------------|---|------------------------------------|--|------------------|--|--|
| Estudo de Revisão | Artigos incluídos | País | Follow-up | Tamanho amostra, idade, % homens | Depressão (factor de risco) | Obesidade (variável dependente) | Efeito OR | | |
| Blaine (2008) (23) | Pine et al. (1997) | EUA | 10 anos | 776, 14 anos, 50% | DSM-III | IMC>30 | M:1,46 F:3,06 | | |
| | Pine et al.(2001) | EUA | 15 anos | 177, 11 anos, 49,7% | SADs | IMC > 25 | 1,93 | | |
| | Stice et al. (2005) | EUA | 4 anos | 486, 13,5 anos, 0% | SADs | IMC | 2,05 | | |
| | Richardson et al (2003) | Nova Zelândia | 7 anos | 884, 19,5 anos, 52% | DSM-III | IMC>30 | M:0,9 F:2,32 | | |
| | Goodman & Whitaker (2002) | EUA | 1 anos | 9 374, 15 anos, 51,4% | CES-D | IMC> p85 | 2,05 | | |
| | Tanofsky-Kraff et al. (2006) | EUA | 4,2 anos | 146, 9 anos, 46,4% | CES-D | IMC>95 | 1,015 | | |
| | Bardone et al. (1998) | EUA | 6 anos | 470, 15 anos, 0% | DSM-III | IMC | 1,199 | | |
| | Franko et al. (2005) | EUA | 5 anos | 1554, 16,5, 0% | CES-D | IMC ≥ 30 | 1,33 | | |
| | Barefoot et al. (1998) | EUA | 21 anos | 4726, 19, 82% | MMPI-D | IMC > 25 | 1,58 | | |
| | Roberts et al. (2003) | EUA | 5 anos | 1561, 63 anos | DSM-IV | IMC > 30 | 1,92 | | |
| | Noppa & Hallstrom (1981) | sem dados | 6 anos | 712,0% | Hamilton Rating Scale | sem dados | 1,43 | | |
| | Haukakangala et al. (2001) | Finlândia | 4 anos | 68, 54 anos, 0% | BDI | IMC | 1,09 | | |
| | Di Pietro et al. (1992) | EUA | 4,3 anos | 1346, <55 anos, 44% | CES-D | IMC | M:1,58 F:1,40 | | |
| | | | | 1346, ≥ 55 anos, 44% | CES-D | IMC | 0,723 | | |

| Estudo de Revisão | Artigos incluídos | País | Follow-up | Tamanho amostra, idade, % homens | Depressão (factor de risco) | Obesidade (variável dependente) | Efeito OR |
|--|------------------------------|---------------|-----------|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------|
| Blaine et al. (2008) (²³) | Hasler et al. (2005) | Suíça | 20 anos | 299, 17 anos, 48,4% | DSM-III, -IV | IMC>30 | 1,52 |
| | Hasler et al. (2005) | Suíça | 21 anos | 591, 19 anos, 49% | DSM-III | IMC>30 | 1,85 |
| | Forman-Hoffman et al. (2007) | EUA | 8 anos | 9 130, 57 anos, 46,5% | CES-D | IMC | F:1,24 M:1,12 |
| Luppino et al. (2010) (¹⁶) | Barðone et al. (1998) | Nova Zelândia | 8 anos | 760, 18 anos | Diagnóstico clínico | IMC > 30 | 0,78 |
| | Barefoot et al. (1998) | EUA | 22 anos | 2087, 19 anos | Sintomas depressivos | IMC > 25 | 1,58 |
| | Hasler et al. (2005) | Suíça | 20 anos | 367, 19 anos | Diagnóstico clínico | IMC > 25 | 2,73 |
| | Koponen et al. (2008) | Finlândia | 7 anos | 472, 47 anos | Sintomas depressivos | IMC > 25 | 1,47 |
| | Pine et al. (1997) | EUA | 10 anos | 644, 14 anos | DSM-III | IMC > 30 | 1,75 |
| | Pine et al. (2001) | EUA | 15 anos | 177, 11 anos, 49,7% | SADs | IMC > 25 | 1,93 |
| | Richardson et al. (2003) | Nova Zelândia | 7 anos | 609, 19 anos | Diagnóstico clínico | IMC > 30 | 1,77 |
| | Roberts et al. (2003) | EUA | 5 anos | 1561, 63 anos | Diagnóstico clínico | IMC > 30 | 1,32 |
| | van Gool et al. (2007) | Holanda | 6 anos | 57, 49 | IMC>25 | Sintomas depressivos | 1,17 |
| | Vogelzangs et al. (2008) | EUA | 5 anos | 3075, 70-79 anos, 47,3% | CES-D | IMC > 25 | 1.01 |

| Estudo de Revisão | Artigos incluídos | País | Follow-up | Tamanho amostra, idade, % homens | Depressão (factor de risco) | Obesidade (variável dependente) | Efeito OR |
|--------------------------|-------------------------------|---------------|-----------|----------------------------------|---|---------------------------------|------------------------------------|
| Vámosi et al. (2009) (8) | Barefoot et al. (1998) (41) | EUA | 21 anos | 4726, 19, 82% | MMPI-D | IMC > 25 | 1,58 |
| | Anderson et al. (2006) (42) | EUA | 20 anos | 661, 9-18 anos, 50,8% | DISC e SCI para DSM-IV | IMCz | F: associação + M: associação - |
| | Hasler et al. (2005) (31) | Suiça | 21 anos | 591, 19-40 anos, 49% | DSM-III e DSM-IV | IMC > 30 | 1,85 |
| | Vogelzangs et al. (2008) (21) | EUA | 5 anos | 3075, 70-79 anos, 47,3% | CES-D | IMC > 25 | 1.01 |
| | Williamson et al. (2002) | EUA | 2 anos | 13 177, 19-92 anos, 49% | Wyatt schedule, conflict tactics scale | IMC | associação + |
| | Lissau et al. (1994) | Dinamarca | 11 anos | 756, 9 anos | dados recolhidos por estudantes de enfermagem | IMC | associação + |
| | Pine et al. (2001) | EUA | 15 anos | 177, 6-17 anos, 49,7% | SADs | IMC > 25 | 1,93 |
| | Barefoot et al. (1998) | EUA | 21 anos | 4726, 19, 82% | MMPI-D | IMC > 25 | 1,58 |
| | Richardson et al. (2003) | Nova Zelândia | 7 anos | 884, 19,5 anos, 52% | DSM-III | IMC>30 | M:0,9 F:2,32 |
| | Anderson et al. (2006) | EUA | 20 anos | 661, 9-18 anos, 50,8% | DISC e SCI para DSM-IV | IMCz | F: associação + M: associação - |
| | Alvarez et al. (2007) | EUA | 2 anos | 11 115, >18 anos, 0% | Traumatic stress schedule | IMC | associação + |

Respostas ao Tratamento

Numerosos estudos detectaram que uma perda de peso conseguida através da dieta e exercício estava associada a uma melhoria significativa nos sintomas depressivos (4,14,17,22,29,44).

Chaput et al. observaram que uma redução de 5% do peso inicial em homens obesos, melhorava substancialmente o perfil psicobiológico, enquanto que uma redução de cerca de 10% do peso corporal levava a um pequeno mas significativo aumento nos sintomas depressivos. Observaram também que quando se atingia um plateau na perda de peso, ocorria uma significativa diminuição do metabolismo em repouso e um aumento da fome e vontade de comer.(45)

Por outro lado, Faulconbridge et al. detectaram que uma redução média de peso de 8,4% estava associada a uma diminuição estatisticamente significativa dos sintomas depressivos. Este estudo, refuta a hipótese que perdas de peso superiores possam causar um aumento nos sintomas depressivos.(44) De facto, apesar de uma minoria dos pacientes ter sofrido um aumento nos sintomas depressivos, estes eram pacientes que tinham tendencialmente perdido menos peso (o que poderia levar a sentimentos de tristeza e desapontamento) e que tinham uma maior probabilidade de terem outras patologias do foro psiquiátrico.(44) Podem existir, ainda outras características do tratamento realizado para a redução de peso ou dos próprios indivíduos que não foram estudadas e que possam contribuir para este achado.

A maioria dos estudos detectaram que indivíduos que sofriam de obesidade e depressão, após cirurgia bariátrica beneficiavam, para além da perda de peso, de uma melhoria significativa nos sintomas depressivos durante longos períodos de follow-up. (28,38,46)

No entanto, outros estudos sugerem que estas melhorias nos sintomas depressivos se desvaneciam com o tempo ou que apesar de existirem melhorias nos sintomas depressivos, o níveis de depressão permaneciam superiores aos dos grupos de referência.⁽³⁸⁾

Ainda, outros não detectaram diferenças entre os sintomas depressivos do pré e pós-operatório.⁽³⁸⁾

Finalmente, alguns estudos relataram a existência de nova sintomatologia depressiva no pós-operatório. ⁽³⁸⁾

A maioria detectou uma melhoria de curta duração nos sintomas depressivos, por exemplo, no primeiro ano do pós-operatório, que posteriormente diminuía gradualmente ao longo do tempo e poderia mesmo voltar aos níveis do pré-operatório. ^(38,46)

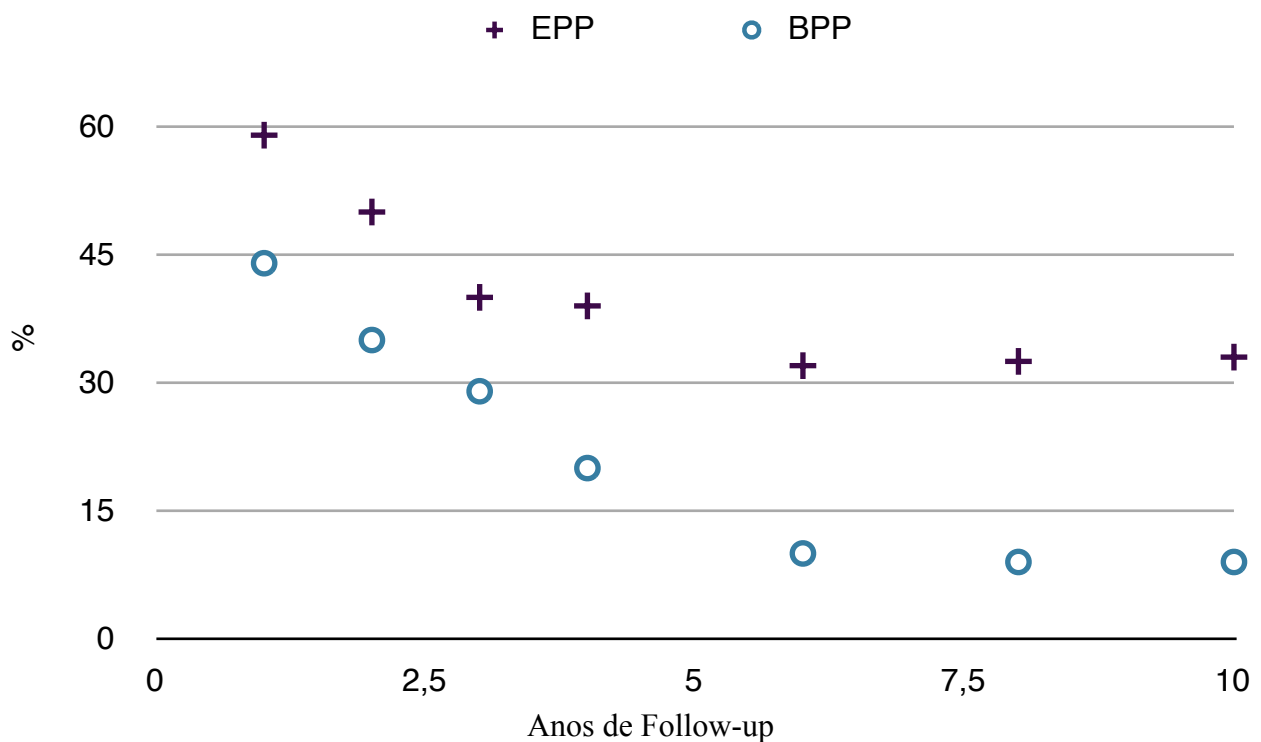


Fig.2 - Percentagem de modificação nos sintomas depressivos ao longo de 10 anos em pacientes com $\geq 10\%$ de perda de peso (perda de peso elevada - PPE) vs. pacientes com $> 10\%$ de perda de peso (Baixa perda de peso - BPP).

Adaptado de: Karlsson et al. Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study. *Int J Obes (Lond)* 31(8):1248-1261.

De facto, segundo Karlsson et al. a cirurgia bariátrica, atinge um pico de diminuição do peso no primeiro ano do pós-operatório. No entanto, entre o primeiro ano e o sexto ano de *follow-up* observava-se gradualmente um re-aumento do peso corporal. Durante o período entre o sexto ano e o décimo ano de pós-operatório verificou-se uma diminuição no ritmo de aumento do peso.⁽⁴⁶⁾ De um modo geral, a depressão acompanhou as fases do emagrecimento no pós-operatório, verificando-se a existência de elevados níveis de depressão prévios à cirurgia, cuja diminuição teve um pico entre os 6 meses e o primeiro ano de pós-operatório; um aumento lento mas mantido dos sintomas depressivos acompanhou a fase de recuperação do peso corporal. Finalmente, verificou-se uma estabilização no sintomas depressivos entre o sexto e o décimo ano de pós-operatório.⁽⁴⁶⁾

Verificou-se, no entanto, que apesar das melhorias nos níveis de depressão, estes no final dos 10 anos de follow-up permaneciam mais elevados neste subgrupo do que na população em geral.⁽⁴⁶⁾

Várias explicações foram sugeridas para estes resultados.

- 1) Os pacientes podem desenvolver esta sintomatologia quando vêm o seu peso estabilizar ou quando começam a ganhar novamente algum peso.⁽³⁸⁾
- 2) As melhorias iniciais poderão ser devidas em parte a comentários positivos e consultas frequentes durante o primeiro ano de pós-operatório.⁽³⁸⁾
- 3) Os pacientes poderão ficar desapontados com o facto de as suas vidas não melhorarem drasticamente com o emagrecimento sofrido e de muitos dos seus problemas pré-cirúrgicos persistirem.⁽³⁸⁾
- 4) Quando o problema da obesidade fica resolvido, outros problemas podem emergir e os pacientes não poderão culpar a obesidade pelos eventos negativos das suas vidas. ⁽³⁸⁾

5) Os pacientes poderão ter dificuldades em se adaptar psicologicamente às consequências da cirurgia bariátrica, tanto às suas limitações como às novas possibilidades. (38)

6) Poderão reflectir um aumento do *stress* pré-existente ou uma emergência ou re-emergência de sintomas depressivos. (38)

Apesar das melhorias nos sintomas depressivos serem muitas vezes associadas directamente à diminuição no peso, vários estudos referem que não detectaram a existência de uma relação entre a modificação dos sintomas e a perda de peso no pós-operatório. Estas melhorias podem ocorrer apesar de os pacientes frequentemente ainda estarem obesos, ou podem ser detectados poucos resultados nos sintomas depressivos apesar de ter sido conseguida uma adequada perda de peso.(38)

O maior desafio para os profissionais de saúde ao tratar a obesidade é o de não promover uma perda de peso a qualquer custo ou apenas para obter um IMC abaixo de determinado limiar, mas sim promover uma mudança de estilo de vida, com vista a obter o melhor compromisso entre os benefícios de saúde e os seus potenciais efeitos negativos.(45) Assim, deve-se enfatizar o cuidado e objectivos razoáveis quando se propõe um plano de emagrecimento.(45)

Devemos ter em atenção que a instituição de programas para diminuição do peso durante os períodos de depressão é mais complicada, uma vez que sintomas depressivos tais como baixo nível de motivação, letargia e diminuição da concentração podem dificultar a aprendizagem e o cumprimento de regras dietéticas que implicam um elevado nível de empenho e actividade. (17,29,47) No entanto, existem estudos que reportam que a existência de depressão na altura de instituição do programa dietético, está associado o melhores resultados. (17)

Também o tratamento psiquiátrico do sintomas depressivos, parece contribuir para uma melhoria significativa na perda de peso. (4,9,27,48)

Kloiber et al. chegaram à conclusão que pacientes com depressão e um IMC elevado tinham menores melhorias do que indivíduos com um IMC normal durante o tratamento com antidepressivos (escolhidos caso-a-caso de acordo com a situação em causa),(27) tal como se pode verificar na figura 3. Detectaram ainda que os indivíduos com um IMC elevado ganhavam menos peso durante o tratamento independentemente da medicação usada, o que, apesar de ser inesperado, pode reflectir outro aspecto da fraca resposta ao tratamento.(27)

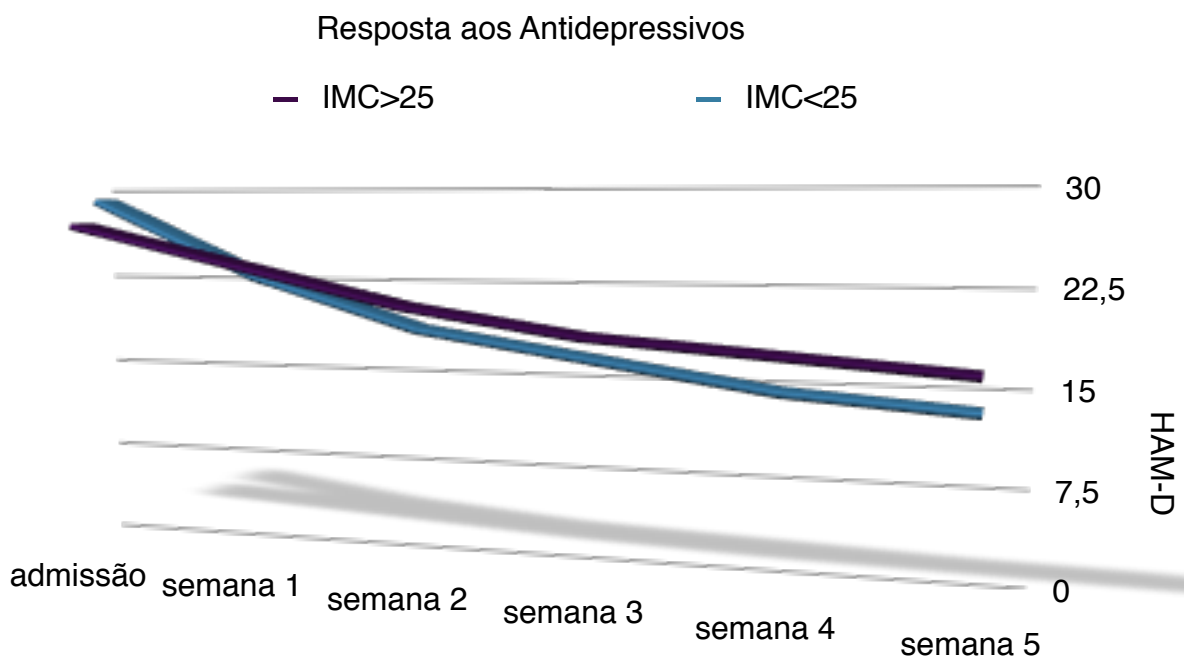


Fig. 3 - Resposta ao tratamento com antidepressivos de acordo com o peso. Resultados do teste HAM-D durante 5 semanas após hospitalização, em indivíduos com um IMC

Adaptado de: Kloiber et al. Overweight and obesity affect treatment response in major depression. Biol Psychiatry. (2007) 15;62(4):321-6.

Um estudo recente detectou que após terapêutica continua com VNS (vagal nerve stimulation) durante 6-12 meses, vários pacientes obesos começaram a mostrar uma marcada redução no peso. O VNS corresponde a uma possível terapêutica adjunta em depressões

severas, refractárias a terapêuticas convencionais. A diminuição de peso era proporcional ao peso inicial, ou seja, quanto mais severa fosse a obesidade, maior seria a redução no peso. Esta perda de peso não era influenciada pela idade, sexo ou parâmetros de estimulação. (48)

A literatura existente fornece algum suporte para estas observações, de facto o término de uma refeição normal envolve sempre a activação do nervo vago e um aumento na sua actividade causa uma diminuição imediata da sensação de fome. Alternativamente, alterações na actividade vagal aferente pelo VNS podem levar a alterações no metabolismo da gordura intra-abdominal. (48)

Em diversos ensaios clínicos, pacientes utilizando inibidores da recaptção de serotonina na terapêutica da depressão verificou-se que a dexfenfluramina e a sibutramina diminuíam mais de peso do que os respectivos grupos placebo. O hidroclorido de fluoxetina e a sertralina promoveram maiores diminuições de peso quando comparadas com os respectivos grupos placebo, durante uma dieta pouco calórica, no entanto, após 52 e 54 semanas, respectivamente, os resultados igualaram-se aos do grupo placebo.(9)

Verifica-se, no entanto, que muitos dos fármacos usados na terapêutica de depressão causam como efeito secundário o aumento de peso, não se verificando uma melhoria do IMC associada à melhoria dos sintomas depressivos. Tanto a obesidade como a depressão acarretam consequências sérias na saúde, no entanto, de um modo geral, os potenciais benefícios do controlo dos sintomas depressivos superam quaisquer riscos do aumento de peso.(49)

De qualquer das formas, as decisões deverão ser tomadas pelo paciente e pelo médico caso-a-caso e pesando os seus riscos e benefícios em cada situação em particular.

Ciclo Vicioso

Como pudemos observar anteriormente, existe alguma evidência da bidireccionalidade entre a obesidade e a depressão, a obesidade pode aumentar o risco de depressão e a depressão, por sua vez, pode aumentar o risco de obesidade. Se de facto, a obesidade e os sintomas depressivos se associarem reciprocamente, isto significa que ambos estão intensamente interligados e que pode ocorrer um ciclo vicioso.⁽¹²⁾ A depressão pode levar a um aumento de peso, o que por sua vez poderá levar a mais episódios de depressão e assim consecutivamente.

A bidireccionalidade desta relação indica ainda que qualquer tentativa para quebrar este ciclo vicioso deverá ter em conta uma possível comorbilidade entre a obesidade e a depressão e que o tratamento da obesidade ou da depressão não deverá ser dado de forma isolada.⁽¹²⁾ Actualmente, as *guidelines* quer para o tratamento de depressão quer para o tratamento da obesidade, não incluem nenhuma recomendação específica para detectar e rastrear a outra comorbilidade.⁽²⁴⁾

De facto, a tendência depressiva em indivíduos obesos leva a uma falha na alimentoterapia e a abordagem psiquiátrica dos sintomas depressivos contribui para um emagrecimento bem sucedido. Também a perda de peso resultante dos tratamentos de obesidade provoca uma diminuição dos níveis de depressão. ⁽⁴⁾

Rosmond sugeriu mesmo que a obesidade e a depressão poderiam ser diferentes manifestações de um mesmo processo patológico - deficiência em serotonina cerebral, mais especificamente a obesidade seria a manifestação clínica de um subtipo de depressão semelhante à depressão atípica. ⁽⁹⁾

O autor propôs que a existência de vulnerabilidade genética (a depressão tal como a obesidade associam-se frequentemente dentro de famílias), combinada com a influência de

factores ambientais, tais como o *stress* e a doença física, poderiam desencadear um desequilíbrio nos níveis de serotonina, o que resultaria tanto no aparecimento de obesidade como de depressão.

Inconsistentes com os anteriores resultados, Ricardson et. al. detectaram que entre adultos, enquanto a obesidade predizia o aparecimento de posterior depressão, a depressão não predizia depressão subsequente. Por outro lado, Goodman and Whitaker detectaram que a depressão predizia o aparecimento de obesidade, mas que a obesidade não predizia o aparecimento de depressão.⁽⁸⁾

Variáveis Moduladoras

As variáveis sócio-demográficas podem ser potencialmente moderadoras e mediadoras na associação entre a obesidade e a depressão e podem explicar os conflitos entre os resultados dos diferentes estudos.

Resta acrescentar que a associação ainda não é perfeitamente compreendida uma vez que se tratam de duas patologias heterogéneas com etiologia múltipla. Portanto a determinação de um único factor como mediador das duas condições poderá não ser detectada.

Género

O género parece ser importante na relação entre a obesidade e a depressão. Mais uma vez não se observaram resultados consistentes através dos estudos, apesar disso a maioria referiu existir uma associação significativa no sexo feminino,^(1,3,8,17,18,24,30,40,50) mas no sexo masculino não detectaram qualquer associação^(1,3,8,17,18,24,40,50) ou até uma associação negativa.^(8,50) As possíveis razões para a diferença encontrada entre sexos, podem ser resultado de diferenças na sintomatologia e comorbilidades existentes entre os sexos:

1) Acredita-se que as mulheres sejam mais susceptíveis aos padrões beleza e estejam particularmente atentas ao seu peso.^(18,39,40,) Isto poderá explicar a proporção 2 a 3 vezes superior de mulheres que procuram tratamentos para emagrecer comparadas com homens obesos.⁽¹⁾ A percepção do peso corporal é influenciada por normas sociais e culturais ⁽¹⁾, de facto, as mulheres tendem a ter mais insatisfação corporal e a classificar pior a sua imagem corporal do que os homens, independente do peso.⁽⁴⁰⁾

2) Disparidade na estigmatização sofrida. É possível que a discriminação e o estigma associado à obesidade seja particularmente proeminente no sexo feminino. ^(30,35)

3) Os sintomas atípicos de depressão, tais como a lentificação psico-motora, hipersónia e o aumento do apetite, que contribuem para o aumento no peso, são mais comuns no sexo feminino do que no sexo masculino.(8,42,50)

4) Os distúrbios alimentares, incluindo o episódios compulsivos alimentares (*binge-eating*), são mais comuns no sexo feminino.(8)

5) É possível que o tratamento da depressão varie com o sexo, no entanto, este achado não tem sido detectado de forma consistente.(8)

6) O estilo de vida e a actividade desportiva diferem entre os sexos. (8)

7) Diferenças biológicas, tais como variações genéticas, poderão ser diferentes entre sexos o que poderá levar a diferentes vias psicopatológicas. (30)

8) Um baixo apoio social e eventos negativos do quotidiano representam um maior risco de depressão nas mulheres do que nos homens.(12)

Tanofsky-Kraff et al. afirmaram que não existem diferenças entre os sexos durante a infância e que estas surgem gradualmente com a idade, à medida que aumentam as preocupações com o aspecto corporal.(36) Na mesma linha de ideias, um estudo longitudinal referiu que os efeitos da depressão no desenvolvimento de obesidade e o efeito da obesidade no desenvolvimento de depressão podiam ser reforçadas pelo tempo, manifestando-se também no sexo masculino, mas mais tardiamente. (16)

No entanto, diversos estudos não detectaram qualquer diferença entre os sexos.(5,16,23,29) Houve ainda quem detectasse a existência da associação entre obesidade e depressão apenas no sexo masculino.(2,12) Os homens têm mais gordura visceral do que as mulheres.(12) No caso das mulheres, a contribuição da gordura visceral para o aparecimento de sintomas depressivos é pequena quando comparada com os restantes factores de risco existentes.(12) Se

a quantidade de gordura visceral for importante para o aparecimento de efeitos negativos, então os homens estarão em maior risco de sofrerem esses efeitos negativos na saúde.⁽¹²⁾

Finalmente, devemos ter em consideração que as mulheres não devem ser consideradas como um grupo homogéneo, dado que os sintomas depressivos e a obesidade variam consoante se encontrem no período pré-menopausa ou pós-menopausa.^(34,35)

Idade

Há estudos que fundamentam que a associação entre a depressão e a obesidade diminui em grupos etários mais velhos ^(8,23,42) e que esta associação é mais pronunciada em faixas etárias mais jovens.^(8,30,42)

Anderson et al. afirmaram que a associação dependia da idade da primeira detecção de depressão e do número de anos desde então.^(8,42) Sendo mais pronunciada em idades mais jovens e tendendo a desaparecer à medida que se aproximavam dos 30 anos.⁽⁴²⁾ De facto, certos estudos afirmam que a adolescência é um período com elevada susceptibilidade de se verificar a associação entre obesidade e depressão.^(23,40)

Um estudo tentou detectar o início do aparecimento da associação entre a obesidade e a depressão e examinou o efeito da puberdade na associação. Detectou que a associação era estável e elevada no sexo feminino durante todo o período pubertário e que no sexo masculino a associação estava presente no início do período pubertário, mas diminuía gradualmente até à idade adulta.⁽³³⁾

Por outro lado, diversos estudos afirmam que a associação entre obesidade e depressão aumenta com a idade. ^(4,16,31)

Luppino et al. detectaram que a obesidade estava associada ao aparecimento de depressão mas só em indivíduos com idade superior a 20 anos, e não em indivíduos com idade inferior .

(¹⁶) Wardle et al. referem não existir grande aumento no risco de depressão em jovens obesos (²⁰) e que este risco aumentava com a idade.

Alguns motivos foram apontados para esta diferença entre faixas etárias:

- 1) O estilo de vida e a actividade física variam de acordo com a idade;⁽⁸⁾
- 2) As perturbações alimentares aumentam com a adolescência;⁽⁸⁾
- 3) A lentificação psicomotora também parece aumentar com a idade.^(8,18)
- 4) Variações no impacto e prevalência da estigmatização.⁽³³⁾ Alguns estudos referem que apesar de adolescência se tratar de um período delicado, esta é também uma fase em que a obesidade ainda não é muito estigmatizada.^(4,20) De qualquer das formas, a possível estigmatização nestas idades deverá ter mais impacto do que em faixas etárias mais avançadas.⁽³³⁾
- 5) Diferenças encontradas na frequência das comorbilidades em cada faixa etária. ⁽³³⁾

Existem ainda estudos que indicam que a depressão é mais prevalente em indivíduos obesos independentemente de ser no início ou no final da vida. (^{13,26,29,39})

Factores Sócio-Económicos

Um elevado nível sócio-económico tem vindo a ser consistentemente ligado a uma maior preocupação com a aparência e os padrões de beleza.⁽²⁰⁾ Um estudo Americano mostrou que as mulheres com um salário superior identificaram 11lbs. (\approx 5kg) como o aumento de peso médio necessário antes de “intervirem” em contraste com 20lbs. (\approx 9kg) no grupo de baixos salários. As crianças que frequentavam escolas com elevado nível sócio-económico tinham maior tendência a estigmatizar os obesos como “preguiçosos” ou “gulosos” do que os de escolas com baixo nível sócio-económico.⁽²⁰⁾ Também o excesso de peso tem vindo a ser

associado com um aumento nos níveis de depressão em indivíduos com formação superior, mas não em indivíduos com menores graduações.^(20,47)

Estas observações podem sugerir que a associação obesidade-depressão poderá ter um impacto superior entre indivíduos com um elevado nível sócio-económico, no entanto, mais uma vez os resultados entre estudos não são totalmente congruentes.

Alguns estudos referem, de facto, uma associação obesidade-depressão mais intensa em estratos socio-económicos mais elevados.^(26,47) Mas existem estudos que referem que a associação entre obesidade e depressão não é afectada pelo nível sócio-económico, pelo que é idêntica em qualquer meio^(4,19,20) e ainda estudos que referem que a associação é mais forte em indivíduos com baixa escolaridade,^(5,24) e baixo nível sócio-económico.^(6,24)

Raça

Existem estudos que afirmam que a associação entre obesidade e depressão é idêntica qualquer que seja a raça.^(19,20,43) No entanto, diferenças entre raças têm vindo a ser verificadas em diversos estudos.

Muitos detectaram que as pessoas de raça branca apresentam uma associação mais forte entre a obesidade e a depressão quando comparadas com outras etnias.^(20,47) Observou-se que os indivíduos de raça branca são mais susceptíveis a considerarem-se em excesso de peso do que as de raça negra ou hispânica.⁽²⁰⁾ Também se verificou que os indivíduos obesos são menos estigmatizados em grupos de etnia negra.⁽²⁰⁾

Há estudos que referem que na raça negra, a obesidade era predictiva de um aumento superior dos sintomas depressivos do que nas restantes raças.⁽⁵⁾ Também os hispânicos foram apontados como tendo uma maior incidência da associação entre a obesidade e a depressão.

⁽³⁰⁾

Embora não seja provável que os mecanismos biológicos subjacentes à associação entre a obesidade e a depressão sejam diferentes consoantes a raça, os mecanismos sócio-culturais podem ser diferentes e mais severos numa raça do que noutra.

Tipo de Obesidade

Existem diferentes subtipos de obesidade e a localização do excesso de acumulação de gordura pode ser um importante factor determinante.⁽¹²⁾ Há estudos que observaram que os sintomas depressivos estavam mais associados ao tamanho do corpo (IMC) do que propriamente à percentagem de gordura corporal. ⁽¹⁸⁾

Outros, detectaram que a obesidade abdominal se associava mais consistentemente com o aparecimento de sintomas depressivos, independentemente do IMC. ^(3,12,21)

Vogelzangs et al. ⁽¹²⁾ verificaram que os homens com elevada gordura abdominal tinham um risco duas vezes superior de se tornarem persistentemente deprimidos comparados com homens com proporções normais de gordura abdominal.⁽¹²⁾ A associação entre depressão e a gordura visceral persistia mesmo nos indivíduos que perdiam peso em termos globais. ⁽²¹⁾

Em macacos adultos *cynomolgus*, detectou-se que o comportamento depressivo que seguiu a exposição a um *stress* psico-social moderado, estava associada a um aumento na deposição de gordura no abdómen.⁽⁹⁾

Por outro lado, Almeida et al. detectaram uma elevada significância estatística relacionando o IMC com a depressão, mas não com o perímetro abdominal.⁽¹³⁾

Tipo de Depressão

A depressão que mais frequentemente se associa com a obesidade é a depressão atípica. ^(9,15,27,31)

A depressão atípica tem vindo a ser relacionada com o sexo feminino e um início precoce.

(31)

Severidade da Obesidade/Depressão

A severidade da obesidade parece aumentar a força da associação com a depressão (2,16,18,26,29,51) O mesmo tipo de conclusão não pode ser aplicada para o efeito da depressão no IMC, ou seja, uma forma mais severa de depressão pode não resultar num aumento de peso mais elevado.(2,22)

Vogelzangs et al. não detectaram que a associação entre a obesidade e a depressão fosse superior em pacientes com uma depressão persistente ou recorrente quando comparados com indivíduos com um único episódio de depressão. (21)

Também detectaram que a ligação entre os sintomas depressivos e obesidade foi superior para indicadores dicotómicos de depressão do que utilizando variáveis contínuas, sugerindo que um determinado nível de sintomas depressivos deve ser atingido antes de o tecido adiposo se começar a acumular.(21)

Teorias Explicativas

Apesar de a associação obesidade-depressão não reunir consenso, os modelos causais que ligam os dois conceitos são teoricamente apelativos. No entanto, a interpretação dos possíveis mecanismos na base desta associação permanece meramente especulativa.

Distúrbios Alimentares

A prevalência de depressão é mais elevada em indivíduos com perturbações alimentares, particularmente com transtorno compulsivo alimentar (*binge-eating*).^(1,12,16,19,31) Aproximadamente 10% a 27% dos indivíduos com obesidade de classe 3 sofrem de transtorno compulsivo alimentar.⁽¹⁹⁾

Se a depressão é causal, coincidente ou uma consequência do distúrbio alimentar coexistente, ainda não foi possível determinar.⁽¹⁾

Um mecanismo fisiopatológico subjacente ao transtorno compulsivo alimentar poderá ser a desregulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Supra-renal (HHS), que por sua vez se relaciona também com a obesidade e a depressão.(ver à frente) ⁽¹⁴⁾

Doença Física

A obesidade poderá afectar a saúde mental essencialmente através do seu impacto na saúde física.^(1,5,10,12,16,19,28)

Alguns estudos que fundamentam esta teoria, verificaram que os sintomas de depressão eram mais elevados em pacientes com obesidade que tinham também uma baixa saúde física, independentemente do IMC. ^(10,28) A doença física afecta a actividade e uma diminuição da actividade favorece o aparecimento de obesidade e de depressão ao diminuir a participação em actividades sociais, físicas e de lazer. ⁽⁵⁾

No entanto, outros estudos detectaram que quando controlada a variável saúde física, a associação se mantinha presente. (10,12) Melhorias nos sintomas de depressão foram documentadas 2 a 4 semanas após o bypass gástrico em *Roux-en-Y*, apesar de não terem sido detectadas alterações na saúde física.(28)

A doença física poderá ser tanto uma causa como uma consequência da associação, uma vez que o humor deprimido parece intensificar os efeitos negativos da obesidade na saúde, ampliando os riscos de doença cardiovascular.(5)

Estigma

Um proeminente modelo causal argumenta que a obesidade pode ser profundamente estigmatizante e alvo de estereótipos e discriminação,(5,12) podendo levar a consequências negativas tanto directamente, através das adversidades sociais sentidas, como indirectamente, através da formulação de um auto-conceito negativo.(20)

Na sociedade ocidental, a magreza é considerada um ideal de beleza intensamente reforçado pelos media, não correspondendo, no entanto, ao biótipo da população em geral.(1) Assim, devido a factores sócio-culturais, um peso mais elevado poderá aumentar os níveis de insatisfação corporal e auto-estima o que, por sua vez, poderá causar depressão e outras consequências negativas em termos psicológicos e sociais. (1,6,12,15,16,23,26).

Verificou-se que a opressão sofrida por jovens obesos por parte dos seus colegas, era responsável por mudanças quer no seu peso, quer nos sintomas depressivos, ao passo que a opressão sofrida por jovens não obesos não surtia estes efeitos no peso e sintomas depressivos.(32)

Indivíduos com obesidade mórbida sujeitos a cirurgia bariátrica referem ter sofrido discriminação no trabalho, na família e em público, mas declaram que esta desapareceu após a

cirurgia bariátrica.⁽¹⁹⁾ Todas estas agressões podem contribuir para um aumento do *stress* emocional, que se pode acumular ao longo do tempo e tornar estes indivíduos mais susceptíveis ao desenvolvimento de depressão.⁽¹⁴⁾

Estudos referem que quanto maior é a obesidade, maior é o estigma.⁽¹⁹⁾ No entanto, num recente estudo transversal, os investigadores detectaram que a auto-percepção de obesidade, mais do que a obesidade por si só aumentava o risco de *stress* psicológico.⁽¹⁾

Chen et al. avaliaram se a associação entre obesidade e depressão se relacionava com o transtorno compulsivo alimentar, a estigmatização social ou a doença física. Chegou à conclusão que esta se relacionava mais com a estigmatização social. No entanto, o estudo foi realizado em indivíduos com obesidade de classe III que procuravam tratamento cirúrgico, pelo que os resultados podem não ser replicáveis na população em geral.⁽¹⁹⁾ Permanece, no entanto, por esclarecer se o estigma percebido pelos indivíduos obesos é uma causa de depressão, um indicador de depressão ou ambos.⁽²⁸⁾

Apneia do Sono

A apneia do sono é mais prevalente em indivíduos obesos e é um forte predictor de depressão.⁽⁶⁾ Tanto a apneia do sono como a depressão estão associadas a um aumento da actividade do sistema nervoso simpático. Os anti-depressivos suprimem a actividade nervosa simpática e o tratamento da apneia do sono obstrutiva através de ventilação de pressão positiva contínua (CPAP) alivia os sintomas depressivos. Indivíduos obesos tem também uma diminuição dos níveis de cortisol endógeno o que também melhora com a terapêutica com CPAP naqueles que têm apneia do sono.⁽⁶⁾

Fadiga

A fadiga é uma queixa frequente em indivíduos obesos. A fadiga na obesidade pode ser causada pelo aumento de problemas do sono, pela existência de comorbilidades, pelo aumento de citocinas inflamatórias ou por outros mecanismos ainda não explorados relacionados com a obesidade *per se*.⁽¹⁸⁾

A fadiga é um sintoma comum nos distúrbios de humor e é um dos sintomas chave para o diagnóstico de depressão, doença bipolar e distímia. Os investigadores têm até sugerido que a fadiga e a depressão são condições sobrepostas que podem partilhar os mesmos mecanismos subjacentes.⁽¹⁸⁾

Inflamação

A obesidade pode ser entendida como um estado pro-inflamatório. Tem sido demonstrado que o aumento de peso activa as vias de resposta inflamatória⁽⁴³⁾ e que a gordura visceral produz citocinas em quantidades superiores ao tecido celular subcutâneo.⁽¹²⁾

Também a depressão parece estar associada a uma activação da resposta inflamatória.⁽⁵²⁾

Vários estudos têm mostrado a existência de um desequilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias na depressão major. Alguns detectaram um aumento na libertação de citocinas pró-inflamatórias, IL-1 IL-2 e IL-6 por macrófagos activados e INF- γ pelos linfócitos T activados.⁽⁵²⁾ Outros, no entanto, detectaram uma elevação apenas das citocinas pró-inflamatórias monocíticas (IL6 e TNF- α).⁽⁵³⁾

Em modelos animais, a administração de IL-2 e INF- α levou ao aparecimento de um conjunto de sintomas que se assemelhavam a depressão.⁽⁵³⁾ Estes sintomas melhoravam

quando tratados com anti-depressivos ou quando se suspendia a administração de citocinas.
(52,53)

Também a terapêutica com INF- α na hepatite C tem frequentemente como complicação o aparecimento de um síndrome depressivo.(52,53)

As citocinas pro-inflamatórias parecem correlacionar-se com dois dos mecanismos também apontados como explicativos para associação obesidade-depressão: a serotonina e a desregulação do eixo HHS.

De facto, a produção de citocinas monocíticas pro-inflamatórias parece ser estimulada por baixas concentrações e inibida por elevadas concentrações de serotonina.(53)

Verifica-se ainda que as citocinas e adipocinas podem activar/interferir com o eixo HHS e sistema de neurotransmissores.(21,27,53) A IL-6, uma citocina inflamatória fortemente activadora do eixo HHS, tem sido detectada em quantidades abundantes nos adipócitos e está provavelmente envolvida no metabolismo dos lípidos e síndrome metabólico.(7)

Comparados com controlos saudáveis, pacientes com depressão mostram níveis elevados de IL-6 e uma inversão na ritmicidade circadiana, com os níveis atingindo um pico durante o dia, mesmo na ausência de hipercortisolismo.(7,52)

Uma vez que a inflamação está presente tanto na depressão como na obesidade, ela poderá funcionar como um mediador entre ambas as patologias.(6,12,16) No entanto, num estudo recente comparando os níveis de TNF- α , sTNFs, leptina e IL-6 não foram encontradas diferenças entre indivíduos obesos com e sem depressão.(3)

Resistência à Insulina e Diabetes

A resistência à insulina mediada pela obesidade pode explicar uma possível relação causal entre a obesidade e a depressão.^(13,31) Diversos estudos têm demonstrado que a diabetes (tipo 2) está associada a um aumento do risco da incidência de depressão. ^(13,14,31,54)

A obesidade envolve um risco aumentado de diabetes mellitus e resistência à insulina,⁽¹³⁾ o que pode induzir alterações na homeostase cerebral, acarretando um risco aumentado de depressão. ^(13,16)

Um estudo com 65 crianças obesas na pré-puberdade e 90 adolescentes obesos, detectou que apenas no grupo pós-pubertário se verificou a associação da obesidade com a depressão, que por sua vez foi igualmente o grupo com maior resistência à insulina. De facto, corresponde a um período em que existe resistência fisiológica à insulina. ⁽⁵⁵⁾

Vascular

A hipótese vascular da depressão defende que a existência de lesões vasculares no cérebro poderá predispor, precipitar ou perpetuar a depressão nos idosos.^(12,56) Os mecanismos referidos anteriormente (estado pro-inflamatório, resistência à insulina) podem induzir lesão vascular.⁽¹²⁾ A obesidade está associada a hipertensão arterial e dislipidémias, constituindo por si só um elevado risco vascular.⁽¹³⁾

No entanto, a validade da hipótese vascular ainda permanece por esclarecer.^(13,56) Primeiro, a plasticidade cerebral, redundância e as interações dos sistemas neuronais resultam em sintomas muito heterogéneos, uma vez que outros centros irão assumir as funções dos circuitos lesados.⁽⁵⁶⁾ Pelo mesmo motivo, diferentes lesões podem levar muitas vezes a síndromes semelhantes.⁽⁵⁶⁾

Segundo, as vivências, o estilo de vida, as competências e os factores genéticos do indivíduo prévias à lesão cerebral podem influenciar as características e o curso da psicopatologia. (56)

Finalmente, os estudos que entretanto surgiram sobre o assunto utilizam diferentes critérios na detecção da depressão vascular, levando a resultados contraditórios, que impedem a possibilidade de uma validação externa.(56)

Hormonas Esteróides Sexuais

Níveis diminuídos de hormonas esteróides sexuais têm vindo a ser associadas tanto com a obesidade como com a depressão.(12,21,34)

Os estrogénios e progestinas afectam a função do sistema da serotonina que por sua vez parece desempenhar um papel central na etiologia da depressão,(34,35) alterando a neurotransmissão serotoninérgica e a distribuição dos receptores.(35)

Tem sido demonstrado, também que hormonas esteróides sexuais reduzem a gordura visceral e têm um efeito mobilizador de lípidos. Pelo que se verificou que concentrações diminuídas de hormonas esteróides sexuais, em associação com níveis elevados de cortisol, causam acumulação de gordura visceral.(21)

Monoaminas e peptídeos cerebrais

As monoaminas e peptídeos cerebrais têm sido implicados na depressão e regulação da ingestão alimentar e peso corporal.(31)

Estas monoaminas e peptídeos incluem a serotonina, norepinefrina, dopamina, neuropeptídeo Y e CRH.(31)

Serotonina

Uma hipótese envolvendo a serotonina tem sido alvo de muito interesse pela comunidade científica. Os modelos mais recentes propõem que a depressão e a obesidade partilhem das mesmas alterações fisiológicas neste sistema de neurotransmissores,^(3,13,41) mais concretamente de uma diminuição nos níveis de serotonina.^(39,41)

Este sistema está envolvido na regulação das respostas comportamentais e metabólicas associadas ao desenvolvimento de obesidade através da sensação de fome e saciedade.

A ingestão de hidratos de carbono pode aumentar as concentrações de serotonina a nível cerebral, ao aumentar o transporte de triptofano (precursor da serotonina) através da barreira hemato-encefálica⁽⁴¹⁾. Assim, as alterações verificadas na libertação de serotonina podem estar associadas a um aumento recorrente da ingestão de alimentos ricos em hidratos de carbono, de modo a restabelecer os níveis de serotonina.⁽⁴¹⁾

Agentes bloqueadores de serotonina têm sido associados com um aumento do peso e vários inibidores selectivos da recaptção de serotonina têm vindo a ser usados também no tratamento da obesidade para reduzir o peso.⁽⁷⁾ De facto, por exemplo, a sibutramina foi originalmente introduzida como um potencial antidepressivo, no entanto, durante o curso da farmacoterapia da depressão verificou-se que a sibutramina produzia uma diminuição de peso. Assim, a sibutramina passou a ser usada como agente anorexante.⁽⁹⁾

Em diversos ensaios clínicos, utilizando outros inibidores da recaptção de serotonina verificou-se que diminuíam mais de peso do que os respectivos grupos placebo.⁽⁹⁾ De notar, no entanto, que geralmente os agentes que têm efeito terapêutico no humor têm pouco ou nenhum efeito no apetite e vice-versa.⁽⁴¹⁾

Em modelos animais, ratos obesos ob/ob tinham os níveis de mRNA do transportador de serotonina nos neurónios do núcleo dorsal da rafe reprimidos, indicando uma deficiência relativa nos efeitos serotoninérgicos. Comparados com outros ratos de peso normal da mesma

ninhada, os ratos ob/ob também exibiam uma actividade locomotora significativamente diminuída e uma imobilidade aumentada no teste de Porsolt, um modelo utilizado para detectar depressão.⁽⁹⁾

Contrariamente a esta hipótese, verificou-se que o polimorfismo de baixa actividade do gene que codifica a monoamina oxidase-A (MAO-A) - uma enzima que metaboliza aminas cerebrais, incluindo a serotonina, a dopamina e noradrenalina - era mais frequente em indivíduos obesos.⁽⁵⁰⁾ Supõe-se que o ambiente (neste caso a depressão) poderá interagir com estes genes, influenciando o aparecimento de obesidade.⁽⁵⁰⁾

Dopamina

A dopamina está associada a uma série de funções a nível cerebral, incluindo activação sensitivo-motora, emoções e aprendizagem associativa, cada uma das quais com efeitos putativos no comportamento alimentar.⁽⁵⁰⁾

Para além disso, tem sido colocada a hipótese de que comer possa repor os níveis de dopamina. Se assim for, indivíduos com a variante activa da MAO-A - e assim baixos níveis de dopamina circulante - podem ter um risco aumentado de obesidade, uma vez que comer repõe os níveis de dopamina.⁽⁵⁰⁾

Uma diminuição na disponibilidade da dopamina poderá estar também associada com os sintomas de anedonia (entre outros) vistos na depressão clínica.⁽⁵⁰⁾

Embora especulativos, estes resultados podem sugerir que baixos níveis biológicos de dopamina contribuam para sintomas depressivos mais marcados e um aumento da ingestão alimentar.

Grelina e PYY

Recentes estudos experimentais sugerem que a grelina possa ser a ligação entre o estômago e o cérebro responsável pelo desenvolvimento de depressão. Tem sido demonstrado que níveis

elevados de grelina protegem ratos de sintomas depressivos perante um *stress* crónico. Verificou-se também que o neuropeptídeo Y (NPY) tem um efeito tipo ansiolítico mediado através do receptor Y1 e Y2. De facto, a grelina estimula enquanto que o PYY inibe a libertação de NPY. (51)

No entanto, num estudo em 45 mulheres obesas observou-se que as concentrações de grelina plasmática e PYY eram idênticas nos indivíduos analisados com e sem sintomas depressivos. Para além disso, não se verificou existir correlação entre a severidade da depressão e a concentração plasmática das hormonas em estudo.(51)

Não se pode, no entanto, pôr de parte estas hipóteses uma vez que os efeitos da grelina e PYY ocorrem através de mecanismos centrais e as suas concentrações plasmáticas podem não reflectir a sua concentração a nível central. Para além disso, não se pode excluir a possibilidade de existirem diferenças na sensibilidade dos neurónios NPY às concentrações da grelina e PYY em pacientes com depressão.(51)

Leptina

A leptina tem mostrado que, para além do seu papel óbvio no controlo do apetite hipotalâmico e do peso, ela pode também exercer influência em numerosas funções no sistema nervoso central, tais como aprendizagem, memória e supressão do eixo HHS.(27,57) Pode também inibir a produção a nível central de NPY.(27)

As concentrações de leptina são mais elevadas em indivíduos obesos(7), no entanto, enquanto alguns estudos detectaram a existência de níveis diminuídos de leptina em indivíduos com depressão independentemente do seu IMC(57), outros não detectaram qualquer diferença na leptina circulante entre indivíduos obesos com ou sem depressão.(3, 51)

Os estudos que suportam a hipótese da leptina defendem que esta possa ter um efeito tipo antidepressivo^(13,57), defendendo que a depressão esteja associada a níveis inferiores de leptina.⁽⁵⁷⁾ A obesidade, pelo contrário, é caracterizada por níveis elevados de leptina.

Pensa-se que os níveis elevados de leptina possam ser causados por um mecanismo de resistência à leptina circulante (à semelhança da diabetes tipo 2). Assim, este mecanismo de resistência à leptina explica não só a maior incidência de depressão em indivíduos obesos, como os resultados discordantes obtidos nos vários estudos. ^(13,57)

Estilo de Vida

Existe a hipótese de a depressão causar obesidade indirectamente através da adopção de comportamentos pouco saudáveis, como o tabagismo, alcoolismo, sedentarismo e a ingestão de alimentos muito calóricos como recompensa pelas emoções negativas - *stress-eating*. ^(8,14,15,16,21,23,43).

Isto é expectável do ponto de vista psiquiátrico, uma que vez que o aumento da ingestão calórica e a diminuição da actividade física são sintomas de depressão descritos no Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edição (DSM-IV) e estes sintomas são responsáveis por aumento no peso.⁽²⁶⁾

Um aumento na ingestão de hidratos de carbono parece melhorar os sintomas depressivos ⁽³⁵⁾, através de mecanismos como o aumento da serotonina, dopamina, etc, levando simultaneamente a um aumento no peso. ⁽³⁵⁾

Para além disso, a ingestão de alimentos muito calóricos pode levar à activação do sistema endocanabinóide. Este alivia o *stress* (inibindo o eixo HHS) e aumenta o apetite, o que poderá resultar no reforço deste tipo de comportamento alimentar.^(3,6)

Indivíduos com uma ingestão aumentada de alimentos demonstram ter uma diminuição das concentrações de CRH e catecolaminas no LCR, bem como uma reduzida actividade do eixo HHS. Em modelos animais verifica-se que este comportamento diminui os níveis de CRH e a expressão de mRNA no hipotálamo. Assim o *stress-eating* pode mesmo ser um mecanismo adaptativo para reduzir a actividade do eixo HHS em resposta ao *stress* crónico que na sociedade moderna é cada vez mais frequente.^(3,6,7)

Dieta Crónica

Tem vindo a ser sugerido que estar em excesso de peso pode representar uma fonte de *stress* devido às sucessivas tentativas de fazer dieta. É possível que as tentativas para atingir determinados padrões relacionados com a aparência possa explicar os níveis mais elevados de depressão apresentados por indivíduos obesos.⁽³⁹⁾

Um humor deprimido e não deprimido foi induzido experimentalmente em obesos e não obesos, sob dieta e sem fazer dieta. O efeito do humor negativo na alimentação foi moderado pelo facto de estarem a fazer dieta ou não: quem estava a fazer dieta comia mais quando deprimido do que quando não deprimido e o inverso era verdadeiro para os que não estavam a fazer dieta.⁽²³⁾

Efeitos Secundários dos Anti-depressivos

Alguns anti-depressivos, particularmente os anti-depressivos tricíclicos, podem induzir um aumento de peso, como efeito secundário.^(8,14,23)

No entanto, uma revisão recente demonstrou que na maioria dos anti-depressivos, o efeito na subsequente alteração no peso permanecia pouco clara.⁽²³⁾ Também, Vogelzangs et al. não

conseguiram detectar a existência de uma associação entre o uso de anti-depressivos e o aumento de peso.⁽²¹⁾

Dos diversos estudos incluídos, muitos utilizaram como critério diagnóstico apenas a existência de sintomas depressivos. No entanto, nos estudos que usaram amostras com o diagnóstico clínico de depressão, ou seja, com uma maior probabilidade de estar estabelecida uma terapêutica com antidepressivos, os resultados não foram diferentes dos que usaram como critério a existência de sintomas depressivos.

Permanecem, portanto, algumas questões por esclarecer, mas o facto é que actualmente a terapêutica utilizada para tratar depressão tem já reduzidos ou nenhuns efeitos no aumento de peso quando comparados com o que sucedia tradicionalmente. ⁽²⁾

Psicopatologia Parental

Existe alguma evidência de uma associação entre abusos ou falta de apoio parental e o desenvolvimento de obesidade na idade adulta.⁽⁸⁾ Concluiu-se que crianças negligenciadas tinham um risco 8-9 vezes superior de virem a desenvolver obesidade.⁽⁸⁾

A existência de psicopatologia parental aumenta o risco de psicopatologia nos mais jovens e alguns estudos transversais de jovens obesos à espera de tratamento verificaram que a psicopatologia parental explica muita da variabilidade observada nos problemas psicológicos das crianças. A psicopatologia parental pode estar associada a obesidade na infância, através de um comportamento parental mal-adaptativo ou negligência.^(8,40)

A correcção dos problemas emocionais dos pais atenua estes resultados. ⁽⁴⁰⁾

Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal

O *stress* é conduzido no corpo de diferentes formas. Os dois sistemas clássicos mais estudados sobre o *stress* incluem o sistema da norepinefrina e o eixo HHS, que se interconectam e que parecem ter um papel essencial na biologia comum da depressão e obesidade.

Numerosos estudos defendem que tanto na depressão como na obesidade existe uma desregulação do eixo HHS. (6,7,16,39) Os fármacos existentes para tratar a obesidade e a depressão diminuem a activação do eixo HHS, levando à redução de ACTH e cortisol.(7)

O hipotálamo controla o *stress* a nível endócrino através

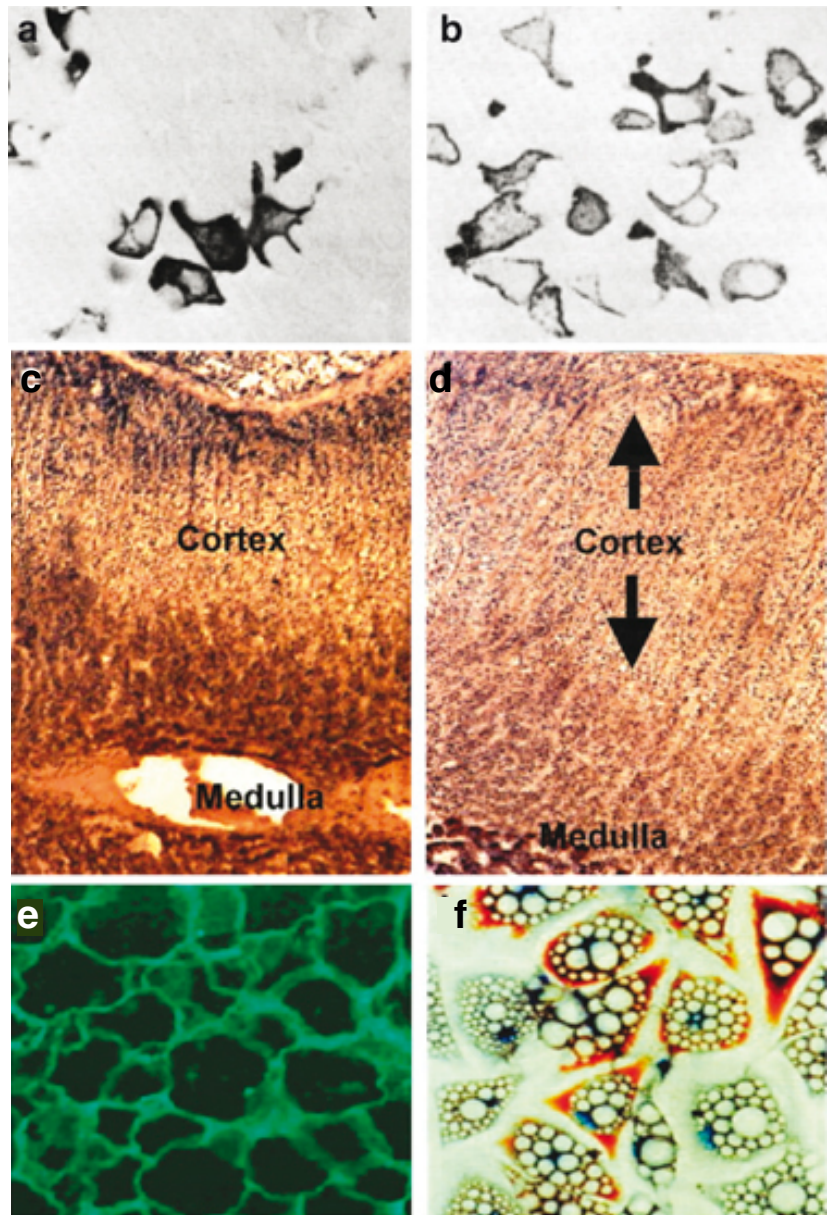


Fig. 4 - Células de corticotrofina da hipófise de ratos marcadas com anticorpos anti ACTH (a,b). Existe uma notável hiperplasia da supra-renal de pacientes com depressão (d) quando comparados com indivíduos sem depressão (c). As células do tecido adiposo de humanos expressam receptores para a CRH (imunofluorescência verde) (e) e citocinas como a IL-6 (imunomarcagem castanha).(f) Estes são importantes reguladores da função do eixo HHS e têm sido implicados na biologia partilhada da obesidade e depressão.

Adaptado de Bornstein SR, Schuppenies A, Wong ML, Licinio J. (2006) Approaching the shared biology of obesity and depression: the stress axis as the locus of gene-environment interactions. *Mol Psychiatry* 11(10): 892-902.

da produção de CRH, que controla a produção hipofisária de ACTH. A ACTH por sua vez controla a secreção de glicocorticóides pela suprarrenal. Os glicocorticóides actuam através de receptores em células alvo periféricas e são metabolizados, activados ou desactivados por enzimas intracelulares e *binding-globulins*.⁽⁷⁾

Níveis permanentemente elevados de cortisol aumentam a adipogénese⁽⁶⁾ ao activar a lipoproteína lipase⁽²¹⁾ e na presença de insulina inibem as enzimas transportadoras de lípidos, um processo mediado por receptores de glicocorticóides que existem no tecido adiposo, particularmente a nível intra-abdominal, provocando a deposição de gordura abdominal.^(16,21) Indirectamente, afecta factores a nível central que aumentam o apetite e a ingestão de alimentos.^(6,7)

De facto, pacientes com hipercortisolémia e depressão major, demonstram um aumento na gordura abdominal, medida através de técnicas precisas.⁽¹¹⁾

O único modelo possível de hiperactividade persistente do eixo HHS corresponde à Doença de Cushing de causa tumoral. Nesta representação clínica da desregulação do eixo HHS verifica-se a coexistência de alterações na saúde física (obesidade, resistência à insulina, dislipidémia, hipertensão) e alterações na saúde mental (essencialmente depressão, mas também psicose e ansiedade). Interessantemente, estas apresentações psiquiátricas podem ser adequadamente tratadas através da remoção dos tumores suprarrenais, dos tumores da hipófise ou através de inibidores da produção de corticoesteróides, sem necessitarem do tratamento com antidepressivos.⁽⁷⁾

Assim, na Doença de Cushing observa-se uma conexão entre a obesidade e a depressão mediada através do eixo HHS. No entanto, o grau de desregulação do eixo HHS existente na maioria dos pacientes com depressão ou obesidade não relacionadas com a Doença de Cushing permanece pouco claro.

Com vista a esclarecer a grande influência do eixo HHS na depressão e obesidade, foi apagada ou aumentada a expressão de hormonas, receptores, factores de transcrição, enzimas e *binding-proteins* em modelos animais por forma a analisar as suas funções no organismo em cada nível do eixo HHS. Chegou-se à conclusão que as alterações em cada nível do eixo HHS eram relevantes tanto para obesidade como para a depressão e que cada um dos receptores do eixo HHS tem um papel específico na ingestão de alimentos, gastos de energia e comportamento.⁽⁷⁾

No entanto, isto não significa que uma simples abordagem envolvendo a terapia anti-glicocorticóide vá constituir uma prevenção ou tratamento suficiente para cada uma das patologias.

O facto de ambas as patologias terem uma biologia comum não significa que tenham mecanismos de doença iguais ou idênticos, mas sim sistemas que interagem, às vezes, potenciando-se mutuamente outras vezes anulando-se.⁽⁷⁾

O eixo HHS e a obesidade

Um peso elevado pode levar a uma desregulação do eixo HHS independentemente da existência de depressão. ⁽²⁷⁾

A administração exógena de glicocorticóides resulta em alterações metabólicas típicas de obesidade, tais como a hiperinsulinémia, hiperplasia das células β e resistência à insulina. Para além disso, as células do estroma do tecido adiposo adquirem características de adipócitos após estimulação glicocorticóide. A remoção cirúrgica da glândula suprarrenal pode, até certo ponto, normalizar ou prevenir o aumento de peso e as alterações metabólicas verificadas na obesidade.

Nos mamíferos existe uma correlação clara entre o estado nutricional e os níveis de cortisol.
⁽⁷⁾

Para além disso, a perturbação do eixo HHS contribui para a estimulação da ingestão de comida (através do NPY) e diminui a eficácia da inibição de ingestão de comida (através da leptina), aumentando assim a ingestão de alimentos e a acumulação de gordura.⁽¹⁴⁾

No entanto, Kloiber et al. detectaram sintomas vegetativos menos severos e um eixo HHS menos activado em pacientes com um IMC>25kg/m².⁽²⁷⁾

A actividade do eixo HHS é modulado por factores envolvidos na regulação do peso, no entanto continua controverso se o aumento de peso é resultado de uma activação prévia do eixo HHS ou do *stress-eating* como forma de conter e controlar o eixo HHS.⁽⁷⁾

O eixo HHS e a depressão

Várias linhas de evidência sugerem que a biologia da depressão possa incluir uma desregulação da CRH a nível central.

Comparados com indivíduos saudáveis, pacientes com depressão major têm uma resposta diminuída da ACTH, mas uma resposta do cortisol normal aos testes de estimulação com CRH. Verificou-se que em pacientes com depressão existe um aumento significativo do CRH no líquido cérebro espinhal; Portanto, esta resposta diminuída do ACTH pode ser causada pela diminuição da sensibilidade dos receptores do CRH hipofisários devido à sua hipersecreção crónica em pessoas com depressão.⁽⁷⁾

Esta hipótese correlaciona-se com os achados encontrados nos estudos *pós-mortem* em vítimas de suicídio que revelaram uma diminuição da densidade de receptores para o CRH no córtex frontal. Para além disso, foi detectado que em vítimas de suicídio com depressão major no seu historial médico os níveis de CRH nas áreas pontinas do cérebro eram 45% superiores aos níveis controlo.⁽⁷⁾

A resolução de todos os parâmetros (hipercortisolémia, resposta diminuída do ACTH ao CRH, hipersecreção de CRH, e hipertrofia da suprarrenal) de um eixo HHS desregulado após

o adequado tratamento com anti-depressivos, suporta o envolvimento do eixo HHS na depressão.

Estes resultados sugerem que a diminuição da actividade do eixo HHS é um efeito directo do tratamento anti-depressivo e não apenas um epifenómeno do *stress* que melhora quando a depressão melhora.⁽⁷⁾

Apesar de existir uma notável evidência que alterações no eixo HHS ocorrem na obesidade e depressão, o estabelecimento de uma significância clínica destes achados ainda requer trabalho considerável: o tradicional conceito bi-dimensional da activação ou supressão do eixo HHS, poderá ser muito limitado, não correspondendo ao real envolvimento deste sistema na depressão e obesidade.⁽⁷⁾

Existem, também formas de depressão e obesidade que não revelam quaisquer alterações nos testes de função hormonal que costumam caracterizar a normal função do eixo HHS.⁽⁷⁾

Mesmo com a crescente identificação de inúmeros neurotransmissores, neuropeptídeos, citocinas, moléculas receptoras, sistemas enzimáticos, *binding-proteins* e factores de transcrição envolvidos em ambas as patologias, todos estes factores partilham de um denominador comum - a sua contribuição para modular o eixo HHS.⁽⁷⁾ Exemplo: grelina, adiponectina, NPY, leptina, serotonina e interleucina-6.

É possível ainda que nenhuma das hipóteses isoladamente consiga explicar completamente esta associação e que esta se estabeleça através de um modelo mais complexo envolvendo as várias hipóteses.

Stunkard et al. sugeriu um modelo que incluía uma “correlação genética” e uma “correlação ambiental” entre a obesidade e a depressão. A correlação genética refere-se à possível existência de um conjunto de genes que promovam ambas as patologias, enquanto

que a correlação ambiental se refere à possível existência de eventos ao longo da vida que possam promover ambas as patologias.⁽²⁾

A dúvida que persiste é se será útil investigar a obesidade e a depressão como elementos de um mesmo espectro de factores genéticos e ambientais subjacentes, ou se serão duas patologias completamente diferentes e que devem portanto ser estudadas separadamente.

Plano/Perspectivas

É necessário desenvolver e testar intervenções específicas para indivíduos com a comorbidade obesidade-depressão. Estes programas de intervenção deverão incluir a combinação de terapêuticas que melhorem quer a saúde mental quer a saúde física, de modo a atingir uma maior qualidade de vida e bem estar.

Tentativas para elucidar quais as diferenças inter-individuais que interagem com a associação obesidade-depressão vão permitir formular novas intervenções mais adequadas a cada um dos subgrupos em particular.

Perante uma situação de obesidade a necessitar de tratamento, o médico deverá associar uma avaliação cuidadosa da tendência depressiva. Os problemas psicológicos em indivíduos obesos não são uma consequência inevitável da obesidade, mas sim complicações que devem ser tratadas adequadamente. O reconhecimento de que a obesidade não conduz inexoravelmente à depressão é importante, uma vez que adicionar mais estigmatização emocional às restantes adversidades que a obesidade por si só já acarreta, é pouco provável que seja útil.⁽²⁰⁾

Uma vez que o aumento de peso parece ser uma consequência tardia da depressão, os cuidadores devem estar alerta para a monitorização do peso em pacientes com depressão. Isto pode levar à prevenção, detecção precoce e tratamento dos pacientes em risco.

Conclusão

Os resultados devem ser interpretados cuidadosamente, uma vez que são muito díspares, e debruçam-se sobre diferentes populações com diferentes critérios diagnósticos. No entanto, algumas conclusões podem ser tiradas:

A depressão e a obesidade coexistem frequentemente e a maioria dos estudos apontam para a existência de uma associação entre ambas as patologias.

Tanto a depressão como a obesidade são importantes problemas de saúde a nível nacional e mundial, cuja prevalência tem vindo a aumentar nos últimos anos.

A depressão e a obesidade são importantes factores de risco para inúmeras patologias, incluindo a doença cardiovascular e síndrome metabólica. Curiosamente, muitas das complicações da obesidade e da depressão parecem ser sobreponíveis.

A obesidade pode funcionar como um factor de risco para o aparecimento de depressão.

A depressão pode funcionar como um factor de risco para o aparecimento de obesidade.

O tratamento da obesidade parece melhorar os sintomas depressivos, tanto através da dieta e exercício, como através da cirurgia bariátrica. Também o adequado tratamento dos sintomas depressivos parece resultar numa melhoria significativa na obesidade.

Existe alguma evidência da bidireccionalidade entre as duas patologias e um possível ciclo vicioso pode ocorrer. A obesidade pode aumentar o risco de depressão e a depressão, por sua vez, pode aumentar o risco de obesidade e assim sucessivamente. Isto significa que uma possível intervenção para a obesidade ou para a depressão não deverá ser dado de forma isolada e deverá pesquisar sempre a existência de uma possível comorbilidade entre a obesidade e a depressão.

As variáveis sociodemográficas podem ser potencialmente moderadoras e mediadoras na associação entre a obesidade e a depressão e podem explicar os conflitos entre os resultados

dos diferentes estudos. A associação parece ocorrer mais consistentemente no sexo feminino, no subtipo de depressão atípica e é observada em todas as faixas etárias (com mais ou menos frequência). Conclusões não podem ser retiradas, no entanto, em relação ao efeito do nível sócio-económico, raça e tipo de obesidade, uma vez que os resultados entre estudos são extremamente variados.

A severidade da obesidade parece aumentar a força da associação com a depressão, no entanto, o mesmo tipo de conclusão não pode ser aplicada para o efeito da depressão no IMC, ou seja, uma forma mais severa de depressão pode não resultar num aumento de peso mais elevado.

Foram sugeridas inúmeras teorias explicativas para o mecanismo que poderá ligar as duas entidades patológicas, incluindo: distúrbios alimentares, doença física, estigma social, apneia do sono, fadiga, inflamação, resistência à insulina, hipótese vascular da depressão, hormonas esteróides sexuais, o papel de diversos neurotransmissores, tais como, a serotonina, a dopamina, a grelina, PYY e a leptina, o estilo de vida, a dieta crónica, a psicopatologia parental, efeitos secundários dos antidepressivos e a desregulação do eixo HHS.

Apesar do número de teorias existentes é possível que nenhuma das hipóteses isoladamente consiga explicar completamente esta associação. Muitas das teorias explicativas apresentadas parecem depender, no entanto, de um mecanismo central, a desregulação do eixo HHS.

Uma vez que os dados existentes são ainda um pouco inconsistentes, torna-se necessária mais investigação de forma a validar a existência desta associação, distinguir os subgrupos que têm um risco aumentado de desenvolver a comorbilidade e examinar os mecanismos causais.

A confirmação da existência de uma associação entre a obesidade e a depressão alerta para a necessidade de combinar terapêuticas que melhorem quer a saúde mental quer a saúde física, de modo a atingir uma maior qualidade de vida e bem estar. A determinação das características inter-individuais e mecanismos que interagem com a associação permite que essas terapêuticas sejam o mais direccionadas e eficazes possível.

Referências/Bibliografia

- 1 Atlantas E, Baker M (2008) Obesity effects on depression: systematic review of epidemiologic studies. *Int J Obes* 32: 881-891
- 2 Dragan A, Akhtar-Danesh N. (2007) Relation between body mass index and depression: a structural equation modeling approach. *BMC Med Res Methodol* 7:17.
- 3 Olszanecka-Glinianowicz M, Zahorska-Markiewicz B, Kocełak P, Janowska J, Semik-Grabarczyk E, Wikarek T, Gruszka W, Dabrowski P. (2009) Is chronic inflammation a possible cause of obesity-related depression? *Mediators Inflamm* 2009:439107.
- 4 Kim J, Oh D, Yoon T, Choi J, Choe B (2007) The Impacts of Obesity on Psychological Well-being: A Cross-sectional Study about Depressive Mood and Quality of Life. *J Prev Med Public Health* 40(2):191-195
- 5 Sachs-Ericsson N, Burns AB, Gordon KH., Eckel LA, Wonderlich, Crosby RD, Blazer DG (2007) Body Mass Index and Depressive Symptoms in Older Adults: The Moderating Roles of Race, Sex, and Socioeconomic Status. *Am J Geriatr Psychiatry* 15:816-825
- 6 Atlantis E, Goldney RD, Wittert GA.(2009) Obesity and depression or anxiety. *BMJ* 339:871-872.
- 7 Bornstein SR, Schuppenies A, Wong ML, Licinio J. (2006) Approaching the shared biology of obesity and depression: the stress axis as the locus of gene-environment interactions. *Mol Psychiatry* 11(10):892-902.
- 8 Vámosi M, Heitmann BL, Kyvik KO. (2010) The relation between an adverse psychological and social environment in childhood and the development of adult obesity: a systematic literature review. *Obes Rev.*11(3):177-84.
- 9 Rosmond R. (2004) Obesity and depression: same disease, different names? *Med Hypotheses* 62(6):976-979.

10 Goldney RD, Dunn KI, Dunn, Air TM, Grande ED, Taylor AW (2009) Relationships between body mass index, mental health, and suicidal ideation: population perspective using two methods. *Aust New Zeal J Psychiatr* 43:652-658

11 Hach I, Ruhl UE, Klostche J, Klose M, Jacobi F, Associations between waist circumference and depressive disorders (2006) *J Affect Disord* 92:305-308

12 Vogelzangs N, Kritchevsky SB, Beekman ATF, Brenes GA, Newman AB, Satterfield S, Yaffe K, Harris TB, Penninx BWJH (2010) Obesity and Onset of Significant Depressive Symptoms: Results From a Prospective Community- Based Cohort Study of Older Men and Women. *J Clin Psychiatry* 71(4): 391-399

13 Almeida PO, Calver J, Jamrozik K, Hankey GJ, Flicker L (2009) Obesity and Metabolic Syndrome Increase the Risk of Incident Depression in Older Men: The Health in Men Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 17(10):889-898

14 Zhao G, Ford ES, Dhingra S, Li C, Strine TW, Mokdad AH (2008) Depression and anxiety among US adults: associations with body mass index. *Int J Obes* 33, 257-266

15 Murphy JM, Horton NJ, Burke JD Jr, Monson RR, Laird NM, Lesage A, Sobol AM (2009) Obesity and weight gain in relation to depression: findings from the Stirling County Study. *Int J Obes (Lond)*. 33(3):335-341.

16 Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG (2010) Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 67(3):220-229.

17 Presnell K, Pells J, Stout A, Musante G. (2008) Sex differences in the relation of weight loss self-efficacy, binge eating, and depressive symptoms to weight loss success in a residential obesity treatment program. *Eat Behav* 9(2):170-180.

18 Lim W, Thomas KS, Bardwell WA, Dimsdale JE. (2008) Which measures of obesity are related to depressive symptoms and in whom? *Psychosomatics* 49(1):23-28.

19 Chen EY., Bocchieri-Ricciardi LE, Munoz D, Fischer S, Shawn K, Roehrig M, Dymek-Valentine M, Alverdy JC., Grange DL (2007) Depressed Mood in Class III Obesity Predicted by Weight- Related Stigma. *Obes Surg* 17: 669-671

20 Wardle J, Williamson S, Johnson F, Edwards C. 2006 Depression in adolescent obesity: cultural moderators of the association between obesity and depressive symptoms. *Int J Obes* Apr 30(4):634-43.

21 Vogelzangs N, Kritchevsky SB, Beekman AT, Newman AB, Satterfield S, Simonsick EM, Yaffe K, Harris TB, Penninx BW. (2008) Depressive symptoms and change in abdominal obesity in older persons. *Arch Gen Psychiatry* 65(12):1386-1393.

22 Strine TW, Mokdad AH, Dube SR, Balluz LS, Gonzalez O, Berry JT, Manderscheid R, Kroenke K. (2008) The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *Gen Hosp Psychiatry* 30(2):127-37.

23 Blaine B. (2008) Does depression cause obesity?: A meta-analysis of longitudinal studies of depression and weight control. *J Health Psychol* 13(8):1190-1197.

24 McIntyre RS, Konarski JZ, Wilkins K, Soczynska JK, Kennedy SH. (2006) Obesity in bipolar disorder and major depressive disorder: results from a national community health survey on mental health and well-being. *Can J Psychiatry* 51(5):274-80.

25 Evans S, Newton R, Higgins S. (2005) Nutritional intervention to prevent weight gain in patients commenced on olanzapine: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry* 39 (6):479-86.

26 de Wit L, Luppino F, van Straten A, Penninx B, Zitman F, Cuijpers P. Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies. (2010) *Psychiatry Res* 178(2):230-5.

27 Kloiber S, Ising M, Reppermund S, Horstmann S, Dose T, Majer M, Zihl J, Pfister H, Unschuld PG, Holsboer F, Lucae S (2007) Overweight and obesity affect treatment response in major depression. *Biol Psychiatry*. 15;62(4):321-6.

28 Andersen JR, Aasprang A, Bergsholm P, Sletteskog N, Våge V, Natvig GK. (2010) Anxiety and depression in association with morbid obesity: changes with improved physical health after duodenal switch. *Health Qual Life Outcomes* 8:52.

29 Tuthill A, Slawik H, O'Rahilly S, Finan N. (2006) Psychiatric co-morbidities in patients attending specialist obesity services in the UK. *QJM* 99(5):317-325.

30 Heo M, Pietrobelli A, Fontaine KR, Sirey JA, Faith MS.(2006) Depressive mood and obesity in US adults: comparison and moderation by sex, age, and race. *Int J Obes (Lond)* 30(3):513-519.

31 Hasler G, Pine DS, Kleinbaum DG, Gamma A, Luckenbaugh D, Ajdacic V, Eich D, Rössler W, Angst J. Depressive symptoms during childhood and adult obesity: the Zurich Cohort Study. (2005) *Mol Psychiatry* 10(9):842-850.

32 Adams RE, Bukowski WM. (2008) Peer victimization as a predictor of depression and body mass index in obese and non-obese adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 49(8): 858-66.

33 Richardson LP, Garrison MM, Drangsholt M, Mancl L, LeResche L. (2006) Associations between depressive symptoms and obesity during puberty. *Gen Hosp Psychiatry* 28(4):313-20.

34 Jasienska G, Ziomkiewicz A, Górkiewicz M, Pajak A.(2005) Body mass, depressive symptoms and menopausal status: an examination of the "Jolly Fat" hypothesis. *Womens Health Issues* 15(3):145-151.

35 Mukamal KJ, Kawachi I, Miller M, Rimm EB. (2007) Body mass index and risk of suicide among men. *Arch Intern Med.* 2007 Mar 12;167(5):468-475.

36 Allen KL, Byrne SM, Blair EM, Davis EA (2006) Why do some overweight children experience psychological problems? The role of weight and shape concern. *Int J Pediatr Obes* 1(4):239-47.

37 Ozmen D, Ozmen E, Ergin D, Cetinkaya AC, Sen N, Dundar PE, Taskin EO. (2007) The association of self-esteem, depression and body satisfaction with obesity among Turkish adolescents. *BMC Public Health* 7:80.

38 van Hout GC, Boekestein P, Fortuin FA, Pelle AJ, van Heck GL.(2006) Psychosocial functioning following bariatric surgery. *Obes Surg* 16(6):787-794.

39 Cortese S, Falissard B, Angriman M, Pigaiani Y, Banzato C, Bogoni G, Pellegrino M, Cook S, Pajno-Ferrara F, Bernardina BD, Mouren MC, Maffeis C. (2009) The relationship between body size and depression symptoms in adolescents. *J Pediatr* 154(1):86-90

40 Anderson AE, Cohen P, Naumova EN, Jacques PF, Must A (2007) Adolescent Obesity and Risk for Subsequent Major Depressive Disorder and Anxiety Disorder: Prospective Evidence. *Psychosom Med.* 2007 Nov;69(8):740-7.

41 Barefoot JC, Heitmann BL, Helms MJ, Williams RB, Surwit RS, Siegler IC. (1998) Symptoms of depression and changes in body weight from adolescence to mid-life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22(7):688-694.

42 Anderson ES, Cohen P, Naumova EN, Must A (2006) Association of Depression and Anxiety Disorders With Weight Change in a Prospective Community-Based Study of Children Followed Up Into Adulthood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 160: 285-291

43 Franko DL, Striegel-Moore RH, Thompson D, Schreiber GB, Daniels SR. (2005) Does adolescent depression predict obesity in black and white young adult women? *Psychol Med* 35(10):1505-1513.

44 Faulconbridge LF, Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, Womble LG, Hesson LA, Stunkard AJ, Fabricatore AN. (2009) Changes in symptoms of depression with weight loss: results of a randomized trial. *Obesity (Silver Spring)* 17(5):1009-1016.

45 Chaput JP, Arguin H, Gagnon C, Tremblay A. (2008) Increase in depression symptoms with weight loss: association with glucose homeostasis and thyroid function. *Appl Physiol Nutr Metab* 33(1):86-92.

46 Karlsson J, Taft C, Rydén A, Sjöström L, Sullivan M. (2007) Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study. *Int J Obes (Lond)* 31(8):1248-1261.

47 [No authors listed] (2007) Obesity and depression. *Harv Ment Health Lett* 23(8):6.

48 Pardo JV, Sheikh SA, Kuskowski MA, Surerus-Johnson C, Hagen MC, Lee JT, Rittberg BR, Adson DE. Weight loss during chronic, cervical vagus nerve stimulation in depressed patients with obesity: an observation. *Int J Obes (Lond)* 31(11):1756-1759.

49 Andersen SW, Clemow DB, Corya SA. (2005) Long-term weight gain in patients treated with open-label olanzapine in combination with fluoxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 66(11):1468-1476.

50 Fuemmeler BF, Agurs-Collins T, McClernon FJ, Kollins SH, Garrett ME, Ashley-Koch AE (2009) Interactions between genotype and depressive symptoms on obesity. *Behav Genet* 39(3):296-305.

51 Olszanecka-Glinianowicz M, Kocełak P, Wikarek T, Gruszka W, Dabrowski P, Chudek J, Zahorska-Markiewicz B.(2010) Are plasma ghrelin and PYY concentrations associated with obesity-related depression? *Endokrynol Pol* 61(2):174-7.

52 Kim YK, Lee SW, Kim SH, Shim SH, Han SW, Choi SH, Lee BH. (2008) Differences in cytokines between non-suicidal patients and suicidal patients in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32(2):356-361.

53 Kim YK, Na KS, Shin KH, Jung HY, Choi SH, Kim JB.(2007) Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31(5):1044-1053.

54 Pearson S, Schmidt M, Patton G, Dwyer T, Blizzard L, Otahal P, Venn A. (2010) Depression and insulin resistance: cross-sectional associations in young adults. *Diabetes Care* 33(5):1128-1133.

55 Masuccio FG, Chiarelli F, Mohn A, Brogna C, Ferro FM (2009) Body size and symptoms of depression. *J Pediatr.Sep* 155(3):454;

56 Richardson LP, Garrison MM, Drangsholt M, Mancl L, LeResche L. (2006) Associations between depressive symptoms and obesity during puberty. *Gen Hosp Psychiatry* 28(4):313-320.

57 Lu XY. (2007) The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Curr Opin Pharmacol* 7(6):648-652.

58 Washington G. J (2008) Mind over matter: treating depression to fight childhood obesity and type II diabetes. *Child Adolesc Psychiatry Nurs* 21(1):64.

59 Crow S, Eisenberg ME, Story M, Neumark-Sztainer D. (2008) Are body dissatisfaction, eating disturbance, and body mass index predictors of suicidal behavior in adolescents? A longitudinal study. *J Consult Clin Psychol* 76(5):887-892.