

ÍNDICE

Abreviaturas	3
Resumo.....	5
Introdução	7
Depressão: Definição e Epidemiologia	8
Doença Cardiovascular: Definição e Epidemiologia	11
A Ligação entre DM e DCV	13
Materiais e Métodos	16
Resultados	18
A DCV como factor de risco para DM	18
A DM como factor de risco para DCV	24
Mecanismos comuns como factores de risco para DM e DCV	35
Métodos terapêuticos nos doentes com DM e DCV.....	45
Discussão e Conclusão	58
Aos Mecanismos	58
Aos Tratamentos	59
Concluindo	60
Agradecimentos.....	61
Bibliografia	62

ABREVIATURAS

ACE *Adverse Childhood Experiences*

ACTH *Adrenocorticotropic Hormone*

AVC *Acidente Vascular Cerebral*

β TG *Beta Thromboglobulin*

CAST *Cardiac Arrhythmia Supression Trial*

CREATE *The Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy Trial*

CRH *Corticotropin-Releasing Hormone*

DCV *Doença Cardiovascular*

DGS *Direcção Geral de Saúde*

DM *Depressão Major*

DSM *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

EAM *Enfarte Agudo do Miocárdio*

ECR *Estudo de Controlo Randomizado*

ENRICHD *The Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease study*

EPHESUS *Eplerone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*

FNT- α *Factor de Necrose Tumoral- α*

HR *Hazard Ratio*

IL *Interleucina*

IMPACT *Improving Mood Promoting Access to Collaborative Care Treatment*

ISRS Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina

MHART *The Montreal Heart Attack Readjustment Trial*

MIND-IT *The Myocardial Infarction Depression Intervention Trial*

MSIMI *Mental-Stress Induced Myocardial Ischaemia*

NO Óxido Nítrico

NYHA *New York Heart Association*

OMS Organização Mundial de Saúde

PAI-1 *Plasminogen Activator Inhibitor-1*

PCR Proteína C-Reactiva

PGE2 Prostaglandina E2

PF4 *Platelet Factor 4*

SADHART *Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial*

SMILE *Standart Medical Intervention and Long-term Exercise*

SNS Sistema Nervoso Simpático

tPA *tissue Plasminogen Activator*

UPBEAT *Understanding Prognostic Benefits of Exercise and Antidepressant Treatment*

RESUMO

Há muito que a associação entre a Depressão Major e a Doença Cardiovascular tem vindo a ser estudada. A estas doenças, de grande incidência e prevalência mundiais, tem vindo a ser dedicado um olhar mais atento na tentativa de compreender quais os mecanismos e formas pelas quais ambas se relacionam, com o objectivo último de melhorar e refinar os tipos de tratamento aplicados aos doentes que delas padecem.

Debate-se hoje em dia o facto de existir a possibilidade de que uma destas doenças possa desencadear a outra, ou de se encontrarem factores subjacentes até agora pouco considerados, na génese das duas.

Este trabalho tem como objectivo fazer uma revisão bibliográfica actual no que respeita à descrição dos mecanismos que medeiam a Depressão Major e a Doença Cardiovascular, quais os modelos preconizados hoje em dia, e quais as formas de tratamento existentes para os doentes com ambas as patologias.

Nenhum destes três pontos se encontra completamente estudado, sendo necessários mais e maiores estudos em diversas áreas mas, apesar disso, obtiveram-se já dados que suportam o facto de existirem factores de risco bidireccionais, e de terapêuticas que se revelaram promissoras na diminuição das taxas de mortalidade e morbilidade, com aumento da qualidade de vida dos indivíduos afectados.

Palavras-Chave:

Depressão Major, Doença Cardiovascular, Mecanismos, Terapêutica.

ABSTRACT

The association between Major Depression and Cardiovascular Disease has been studied for a very long time. A closer look has been dedicated to these high prevalence and incidence pathologies, in order to understand the underlying mechanisms by which both are related, with the ultimate purpose of adapting and refining the treatment types given to patients afflicted by these diseases.

Today, the possibility of one of the illnesses being the trigger to the other, is a topic of discussion, as it is also the hypothesis for a common origin, due to the existence of shared factors that haven't been given the proper attention.

This review aimed to summarize the updated knowledge regarding the mechanisms that relate both Major Depression and Cardiovascular Disease, which theoretical models are being considered true nowadays, and what treatment forms are available to the individuals suffering from both pathologies.

None of these three topics is fully understood and it is necessary to conduct better and larger studies in several areas, however, data was already gathered that supports the idea of existing bidirectional risk factors, as well as treatments which promise to lead to lower mortality and morbidity rates, and an improvement in quality of life.

Keywords:

Major Depression, Cardiovascular Disease, Mechanisms, Treatment

INTRODUÇÃO

Existe, desde há séculos, a firme crença de que os estados emocionais influenciam a saúde de um indivíduo. Já em 1628, William Harvey constatou que a função cardíaca poderia ser afectada negativamente pelos distúrbios da mente. (Kubzansky, 2007)

Nas últimas décadas foram apresentadas provas sólidas, relacionando o efeito adverso da depressão nos doentes do foro cardíaco, confirmando as suspeitas de que factores psicológicos são temas a considerar na origem e evolução da doença cardiovascular. (Jiang, 2008)

Da mesma forma, a doença orgânica estabelecida tem também repercussões na saúde mental da pessoa afectada. A patologia das artérias coronárias por exemplo, está relacionada com o aumento da incidência de depressão, (Teper e O'Brien, 2008) em que os sintomas do foro mental são amplificados pelo efeito sinérgico do “stress” e pelos factores de risco cardiovasculares. (Lippi, Montagna, Favalaro e Franchini, 2009)

Confirma-se deste modo a crença secular da existência de uma ligação bidireccional, mente-corpo. (Jiang, 2008)

Neste documento vou:

- Explorar os mecanismos fisiopatológicos conhecidos até à data que medeiam a associação entre depressão e doença cardiovascular
- Examinar os resultados obtidos nos vários ensaios que tiveram por objectivo tratar a depressão major em doentes com patologia vascular e cardíaca
- Fazer o ponto da situação actualmente.

Note-se que os mecanismos precisos que relacionam estas duas patologias permanecem desconhecidos na sua maior parte.

Este tema reveste-se de grande importância dada a elevada prevalência de ambas as doenças, sendo pertinente fazer esta reflexão para uma melhor compreensão do mesmo, abrindo caminho para uma melhor abordagem na orientação e tratamento deste tipo de doentes num futuro próximo.

Devido à complexidade dos temas a abordar e pela sua pertinência, faço uma sumária revisão dos conceitos que são abordados neste trabalho:

DEPRESSÃO: Definição e Epidemiologia

A Depressão foi já referida como uma reacção normal a uma situação anormal. Assim sendo, não é de admirar que seja a complicação mais comum de grande parte das doenças graves ou crónicas existentes. (World Federation for Mental Health, 2010)

A definição padrão desta patologia, aqui aceite, é a estabelecida pela American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (Somberg e Arora, 2008)

A Perturbação Depressiva Major é então caracterizada por um ou mais Episódios Depressivos Major. (DSM-IV) (Tabela 1)

Segundo dados da OMS (Organização Mundial de Saúde), no ano 2020 a depressão vai constituir a 2ª causa mais frequente de limitação funcional em países desenvolvidos (atrás da doença cardíaca isquémica). (Lippi, Montagna, Favaloro e Franchini, 2009; Pozuelo et al, 2009; Pfeil, Gray e Lindsay, 2009)

A Depressão Major é uma doença crónica com altas taxas de reincidência e que impede a normal actividade social de um indivíduo, assim como o seu bem-estar físico. Estas restrições surgem

num maior número de casos do que aqueles existentes devido a outras doenças crónicas como a hipertensão arterial, doença pulmonar, diabetes e artrose. (Parissis et al, 2006)

Durante o tempo médio de vida de um indivíduo, estima-se que a sua prevalência seja de 15 a 20% da população nos Estados Unidos da América. Mais ainda, a Depressão Major caracteriza-se por reincidir em 22 a 50% dos doentes no espaço de seis meses após a sua recuperação. O sexo feminino, relativamente ao masculino, tem o dobro da probabilidade de lhe ser diagnosticada esta doença sendo a prevalência ao longo da vida de 10 a 25% nas mulheres comparativamente a uma taxa de 5 a 12% nos homens. (Blumenthal, 2008)

De notar que a presente população geriátrica foi criada num ambiente em que esta patologia não era reconhecida ou tratada com o sucesso de hoje. Este tipo de doentes pode inclusivamente não reconhecer que sofrem de Depressão. (Pratt, Norris e Kaufmann, 2005)

O quadro seguinte (Tabela 1) ilustra alguns dos aspectos anteriormente referidos.

Tabela 1: Critérios da DSM-IV de episódio depressivo major

A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante um período contínuo de 2 semanas e representam uma mudança do comportamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) depressão do humor ou (2) falta de interesse ou prazer.

Nota: Não incluir os sintomas que são claramente provocados por um estado físico geral, ou ideias delirantes ou alucinações que são incongruentes com o humor.

- (1) Humor depressivo a maior parte do dia, quase todos os dias, indicado tanto por um relato subjectivo (ex: sente-se triste ou “vazia”), como por observação de outros (ex: parece que vai chorar). Nota: Na criança e adolescente, o humor pode ser irritável.
- (2) Diminuição clara do interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as actividades durante a maior parte do dia, quase todos os dias (indicado pelo relato subjectivo ou pela descrição de outros).
- (3) Perda de peso na ausência de dieta ou ganho ponderal significativo (ex: alteração em mais de 5% do peso corporal num mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. **Nota:** Em crianças, deve-se considerar o não atingimento dos aumentos esperados de peso.
- (4) Insónia ou hipersónia quase todos os dias.
- (5) Agitação ou inibição psicomotora quase todos os dias (observável por outros, e não meramente pelo relato subjectivo de se sentir agitado ou lento).
- (6) Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
- (7) Sentimentos de desvalorização, ou culpa excessiva ou inapropriada (que pode ser delirante) quase todos os dias (não meramente autocensura ou sentimentos de culpa por estar doente).
- (8) Diminuição da capacidade de pensamento ou concentração, ou indecisão, quase todos os dias (ou pelo relato ou pela observação de outros).
- (9) Pensamentos recorrentes acerca da morte (não somente acerca do medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, ou uma tentativa de suicídio, ou um plano específico para cometer suicídio.

B. Os sintomas não preenchem os critérios para Episódio Misto.

C. Os sintomas causam mal-estar clinicamente significativo ou deficiência no funcionamento social, ocupacional, ou outra área importante.

D. Os sintomas não são provocados pelo efeito fisiológico directo de uma substância (ex; abuso de droga, medicação) ou um estado físico geral (ex: hipotiroidismo).

E. Os sintomas não são melhor explicados por Luto, isto é, depois da perda de um ente querido, os sintomas persistem por mais de 2 meses, ou são caracterizados por marcada deficiência funcional, preocupação mórbida com sentimentos de desvalorização pessoal, ideação suicida, sintomas psicóticos ou inibição psicomotora.

DSM- IV, Quarta Edição, 2000

DOENÇA CARDIOVASCULAR: Definição e Epidemiologia

A doença cardiovascular (DCV) é uma entidade que se caracteriza por alterações patológicas no coração e vasos sanguíneos, e inclui na sua definição patologias como a doença coronária, doença cerebrovascular, hipertensão arterial (HTA), doença arterial periférica, doença reumática cardíaca, doença cardíaca congénita e insuficiência cardíaca. (In <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>)

Estimou-se que 81,1 milhões de americanos adultos (mais de 1 em cada 3) tinham um ou mais tipos de DCV no ano de 2006. Nesse mesmo ano, o número de mortes por DCV correspondeu a 34,4% da mortalidade global, isto é, 831.272 indivíduos, o que dá uma média de 1 em cada 2,9 mortes por dia.

Ocorre uma morte por DCV a cada 38 segundos significando que morrem aproximadamente 2300 americanos por dia. (Teixeira, 2010)

Em Portugal a DCV é a causa número um de mortalidade. No ano de 2005, as doenças do aparelho circulatório foram responsáveis por 36.723 óbitos, correspondendo a 34,1% do total de óbitos. (DGS, 2007; Teixeira, 2010)

A Doença Cardiovascular é a principal causa de mortalidade e morbidade nos Estados Unidos da América (EUA), com cerca de 6 milhões de doentes exibindo doença coronária.

Das diferentes manifestações de DCV, faço aqui uma breve clarificação das formas que acarretam directamente maior mortalidade e morbidade, sendo as mais estudadas por um vasto número de autores e por conseguinte as que serão abordadas neste documento.

- A Doença Cardíaca Coronária surge quando o fluxo sanguíneo que abastece o coração está gravemente reduzido, ou se torna inexistente. Este fenómeno é consequência do espessamento e endurecimento progressivo das artérias coronárias causado pela

acumulação lipídica, e de outras substâncias, que no seu conjunto originam a chamada placa ateromatosa. Este lento processo denomina-se aterosclerose.

Quando uma destas placas rompe, forma-se um trombo sanguíneo no local da lesão. Este mesmo trombo pode bloquear o fluxo de sangue nessa artéria, causando o fenómeno de isquémia do músculo cardíaco. Caso haja morte celular devido à privação de oxigénio e nutrientes, surge o Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM). (In http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/AboutHeartAttacks/About-Heart-Attacks_UCM_002038_Article.jsp)

- A Insuficiência Cardíaca é uma consequência de qualquer doença que afecte o coração em que este, apesar de um adequado preenchimento dos ventrículos, ou tem uma fracção de ejeção diminuída, ou não é capaz de bombear o sangue ao ritmo necessário para satisfazer as necessidades metabólicas dos tecidos com parâmetros funcionais dentro da normalidade. (In <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/4/7/445.extract>)
- O Acidente Vascular Cerebral (AVC), é uma emergência médica de rápida instalação, extremamente comum, que pode causar danos neurológicos permanentes. É provocada pela interrupção do fluxo sanguíneo devido a um trombo ou êmbolo (80% são deste tipo - isquémicos), ou pela ruptura de um vaso a nível cerebral (hemorrágicos).

Como resultado, a área afectada torna-se incapaz de funcionar, levando a uma multiplicidade de sintomas, podendo inclusivamente originar problemas emocionais. Esta combinação particular e a gravidade dos sintomas, estão directamente relacionados com o local atingido (tamanho e localização) e começam rapidamente. (Pfeil, Gray e Lindsay, 2009)

- A Isquémia Arterial Crónica é uma condição das extremidades inferiores do organismo humano, nas quais a irrigação se encontra comprometida devido ao estreitamento das artérias. A sua apresentação depende da gravidade da doença, que pode ameaçar a vida do indivíduo afectado.

Esta patologia quase sempre inclui uma ou mais co-morbilidades, e múltiplos processos patológicos, que frequentemente afectam negativamente o seu tratamento e contribuem para a diminuição da autonomia e qualidade de vida do doente. (Pratt, Norris, e Kaufmann, 2005)

A Ligação entre Depressão Major e a Doença Cardiovascular

Tanto a doença cardíaca como a Depressão Major são muito comuns e coexistem (Pozuelo et al, 2009). Foi também reconhecida a estreita relação entre esta última e a doença vascular. (Teper e O'Brien, 2008)

Estes factos foram amplamente estudados por uma miríade de autores:

- Nos indivíduos sem DCV prévia:

A primeira prova surgiu em 1937 quando Malzberg notou que os doentes melancólicos tinham uma taxa significativamente mais elevada de mortalidade que a população em geral, e que em mais de 40% destes pacientes a morte se devia a causa cardíaca. (Jiang, 2008)

Já em 1996 o estudo “Epidemiologic Catchment Area” concluiu que as pessoas com Depressão Major tinham um risco de vir a sofrer de EAM quatro vezes maior que os indivíduos não deprimidos.

Uma meta-análise de 28 estudos epidemiológicos realizada por Van der Kooy et al, com aproximadamente 80,000 doentes mostrou que a Depressão se comportava como um factor de risco independente, na doença cardiovascular.

Em 2007, foi realizado um estudo sueco que prospectivamente acompanhou doentes hospitalizados devido a depressão. O “odds ratio” para o desenvolvimento de EAM era de 2,9, persistindo por décadas após a hospitalização inicial.

Um estudo de coorte prospectivo conduzido no Reino Unido revelou que os doentes deprimidos no momento do estudo, ou que sofreram de Depressão nos últimos 12 meses, tinham um risco de morte por doença cardíaca isquémica 2,7 vezes superior que os indivíduos fora dessas condições. (Pozuelo, 2009)

➤ Nos indivíduos com DCV instalada:

Em 1998, Robinson concluiu que a Depressão Major após um AVC é extremamente comum, e foi notada em não menos que 30 a 50% dos sobreviventes. (Pfeil, Gray, e Lindsay, 2009)

Do mesmo modo, uma revisão de 51 estudos realizados por Hackett et al no ano de 2005 mostrou que um terço dos pacientes, numa qualquer altura após um AVC, tinham sintomas depressivos. (Teper e O’Brien, 2008)

Frasure Smith et al demonstraram que os doentes deprimidos após um EAM, decorrido uma semana, morriam a um ritmo 3 a 4 vezes superior nos seis meses seguintes, que os pacientes não deprimidos. (Teper e O’Brien, 2008; Pozuelo et al., 2009)

Chegou-se também à conclusão, através de vários estudos, que a taxa de prevalência de estados depressivos no período imediatamente após um EAM, em doentes hospitalizados, era de 17%,

aumentando para 20 a 30% decorridos 12 a 18 meses. (Camus, Kraehenbühl, Preisig, Büla, e Waeber, 2003)

No ano de 2004, Barth *et al* conduziram uma meta-análise, examinando a associação entre diferentes formas de doença coronária e depressão através da mortalidade em doentes deste tipo. Descobriu-se que, dois anos após a avaliação inicial, o risco de morte era 2 vezes mais elevado nos doentes com ambas as patologias do que nos não-deprimidos, com um “odds-ratio” de 2,24. (Jiang, 2009; Pozuelo et al, 2009)

Também nesse ano, Ellis et al chegaram à conclusão que 41,2% de 490 doentes com doença coronária, exibiram sintomatologia depressiva após um episódio coronário agudo, sendo que apenas 10 % se encontravam adequadamente tratados com antidepressivos e/ou psicoterapia. (Parissis et al, 2006)

Uma revisão de quatro estudos que exploraram a relação entre doença periférica vascular e depressão mostraram que a prevalência desta última era de 12 a 24% em doentes com patologia arterial periférica prévia. (Pratt, Norris e Kaufmann, 2005)

Estes são alguns exemplos de estudos relevantes, conduzidos de modo a estabelecer um elo de ligação entre ambas as doenças. Assim, uma multiplicidade de dados foram reunidos, provando a existência de uma sólida relação entre a Depressão Major e a DCV.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para realizar este trabalho, fiz uma pesquisa nas bases de dados electrónicas da Medline e Pubmed, através do seguinte método:

Artigos em língua Portuguesa ou Inglesa, realizados ou publicados entre 2003 e 2010, e que contivessem combinações das seguintes palavras, em Julho de 2010: “depressão”, “doença cardiovascular”, “mecanismos”, “terapêutica”, e “etiologia”.

Tipo de bibliografia considerada:

Obras, *Websites*, e Artigos de revisão e científicos que propusessem explicações científicas e realistas acerca dos mecanismos fisiopatológicos que medeiam a relação entre Depressão Major e Doença Cardiovascular, ou que procurassem perceber a eficácia da aplicação de tratamentos dirigidos em pacientes deprimidos com doença cardiovascular, e quais esses tratamentos, ou que fizessem um somatório do conhecimento actual sobre a Depressão Major e Doença Cardiovascular.

Recolha dos dados e análises:

Compilei uma lista de artigos que reuniam os critérios de inclusão através da leitura dos seus títulos e abstracts. Estes artigos foram por mim pedidos aos Serviços de Documentação dos Hospitais da Universidade de Coimbra em formato PDF ou em papel.

Resultados da pesquisa:

A procura forneceu-me 157 citações. Através da leitura do título seleccionei 64 artigos e incluí 46 após leitura do abstract. Após leitura integral destes, incluí 28 artigos. Posteriormente foi adicionado mais 1 artigo dada a sua relevância. Os estudos excluídos não iam de encontro aos critérios de inclusão, ou não continham toda a informação necessária para a minha análise.

Critérios de Inclusão:

- Artigos publicados desde Janeiro de 2003 até Julho de 2010, em Português ou Inglês.
- Estudos que referissem a aplicação de tratamentos dirigidos em doentes que sofressem simultaneamente, ou que viriam a sofrer, de Depressão Major e de pelo menos uma das formas de Doença Cardiovascular.
- Documentos que procurassem estabelecer umnexo de causalidade entre Doença Cardiovascular, e Depressão Major ou outra forma de perturbação do humor que culminassem exclusivamente em DM.
- Artigos que propusessem mecanismos fisiopatológicos através dos quais possam ser mediados os efeitos nocivos que ocorrem em doentes deprimidos e com patologia cardiovascular.
- Artigos que relatassem uma abordagem clínica diferente da que por norma é instituída, nos doentes com DM e DCV, e seus resultados.

Critérios de Exclusão:

- Artigos que visassem estabelecer diferenças entre sexos, raciais, ou outras, em doentes com patologia cardiovascular e Depressão Major.
- Documentos que explorassem formas de perturbação do humor que não Depressão Major, como por exemplo distímia, fase depressiva da doença bipolar, ou ciclotímia.
- Artigos que incluíssem outras patologias concomitantes com depressão, ou doença cardiovascular, ou ambas.
- Estudos que tivessem por objectivo expor efeitos adversos ou interacções farmacológicas dos tratamentos conduzidos em pacientes com DM e DCV.
- Estudos com o intuito de comparar métodos de diagnóstico de Depressão Major ou Doença Cardiovascular, ou a sua monitorização.

Bibliografia incluída:

Após feita a selecção acima referida, foram então contemplados 29 artigos de revisão, 1 obra e 4 *websites*.

RESULTADOS

Um grande número de estudos conduzidos nos últimos anos sugeriram que, tanto a Depressão Major é um factor de risco independente para Doença Cardiovascular, como esta última se comporta também como um factor de risco para a Depressão. (Mosovich et al, 2007)

Uma relação desta natureza abre caminho para três possibilidades (Teper e O'Brien,2008; Camus, Kraehenbühl, Preisig, Büla, e Waeber, 2003; Mosovich et al, 2007):

1. *A Doença Cardiovascular como factor de risco para Depressão Major*
2. *A Depressão Major como factor de risco para Doença Cardiovascular*
3. *Tanto a DM como a DCV estão interligadas por factores subjacentes comuns*

Não existe até à data um consenso sobre qual ou quais destas distinções são clinicamente relevantes. (Frasure-Smith e Lesperance, 2010)

Passo então a explicitar cada um dos seguintes modelos:

1. A Doença Cardiovascular como factor de risco para Depressão Major

Existem dados que apoiam o facto de a DCV preceder o despoletar da depressão.

Um estudo de 222 doentes que sofreram Enfarte Agudo do Miocárdio constatou que a 16% destes foi feito o diagnóstico de Depressão Major num período entre 5 e 10 dias após a sua hospitalização.

Hance et al constataram que 17% dos doentes submetidos a cateterismo e angiografia sofriam de depressão, enquanto que Hippisley-Cox et al, utilizando uma amostra de uma comunidade em ambulatório, verificaram que 20% dos pacientes masculinos com doença arterial coronária estavam

deprimidos quando comparados com 12% do grupo de controlo, e com um “odds ratio” de 2, mesmo após terem tido sido em consideração factores como o tabaco, diabetes, hipertensão e estatuto socioeconómico. (Mosovich et al, 2007)

30% dos doentes que sofreram um episódio coronário agudo podem vir a desenvolver DM, nos 12 meses após o episódio inicial de doença coronária, (Carney e Freedland, 2009) estando a presença de depressão associada a um pior prognóstico. (Lippi, Montagna, Favaloro, Franchini, 2009)

➤ O conceito de “Depressão Vascular”

Vou agora introduzir o termo “Depressão Vascular”.

Este termo foi proposto para descrever um conjunto de patologias do tipo depressivo que ocorrem nos idosos como uma consequência da doença cerebrovascular.

Em 1896, Kraepelin foi um dos primeiros autores a propôr a existência de uma característica específica da terceira idade, que incluía uma alteração comportamental de índole depressiva. Os sinais mais relevantes seriam um despoletar tardio dos sintomas, com uma alta incidência de medo generalizado e delírios somáticos, durante um longo período de tempo e prognóstico reservado, sendo o quadro acompanhado por uma deterioração cognitiva progressiva.

Em anos recentes, a Depressão Major nos idosos foi um fenómeno que foi sendo estudado por um número crescente de autores. A idade dos doentes quando esta patologia se manifesta, tornou-se uma característica clínica importante. (Camus, Kraehenbühl, Preisig, Büla, e Waeber, 2003)

O conceito de “depressão vascular” postula que a doença vascular generalizada predis põe, precipita, ou perpetua a depressão, levando esta última a um pior prognóstico devido à doença vascular de base. (Somberg e Arora, 2008)

Mais concretamente, existem dados imagiológicos que apoiam esta teoria.

Em 1980, as lesões mais frequentemente descritas pelos radiologistas nas imagens de Ressonância Magnética em ponderação T2, eram hiperintensidades nas regiões periventriculares cerebrais, na matéria branca profunda e nos gânglios da base. Foram correlacionadas com 4 tipos de lesões cerebrais, nomeadamente, o alargamento dos espaços periventriculares, fenómenos de desmielinização, presença de enfartes, e de lacunas.

Vários estudos demonstraram que estas hiperintensidades da matéria branca estão relacionadas com o normal envelhecimento de um indivíduo, e com fenómenos de aterosclerose.

De facto, tanto a localização das lesões, nomeadamente nos gânglios da base e na matéria branca da região frontal, assim como o seu volume, estão significativamente associadas à presença de depressão e ao seu grau de gravidade. (Camus, Kraehenbühl, Preisig, Büla, e Waeber, 2003)

Isto leva-me ao encontro do próximo mecanismo subjacente na Depressão Major em doentes com Doença Cardiovascular.

➤ **A Depressão Pós-AVC**

Meyer, há mais de 100 anos, afirmou que a depressão poderia ser consequência de efeitos combinados decorrentes de lesão cerebral afectando principalmente o lobo frontal esquerdo assim como outras convexidades lobares, e de vulnerabilidade psicossocial numa história com antecedentes psiquiátricos.

Na fase aguda do Acidente Vascular Cerebral, existe uma importante mudança nas interacções motoras e sensoriais com o mundo exterior e interior de uma pessoa. (Zavoreo, Bašić-Kes, Bosnar-Puretić, e Demarin, 2009)

Uma recente revisão da literatura mostrou uma impressionante regularidade na presença de sintomas depressivos em 33% de todos os sobreviventes de AVC, em qualquer altura, durante o tempo em que foi feito o seu acompanhamento. (Santos et al, 2009) A incidência de depressão pós-AVC é

máxima 3 a 6 meses após o episódio inaugural. (Zavoreo, Bašić-Kes, Bosnar-Puretić, e Demarin, 2009) Para além deste facto, estes mesmos sobreviventes têm um risco seis vezes superior de vir a desenvolver depressão clinicamente evidente, mesmo decorridos 2 ou mais anos, comparativamente aos grupos controlo da mesma idade. (Santos et al, 2009)

A presença de DM nestes doentes tem um impacto negativo na recuperação da função cognitiva, na capacidade de execução de actividades da vida diária, e leva a um aumento da mortalidade de 3,4 vezes nos 10 anos seguintes após o AVC. (Zavoreo, Bašić-Kes, Bosnar-Puretić, e Demarin, 2009)

As lesões causadas devido ao acidente vascular poderão explicar o elo de ligação entre Depressão Major e doença vascular, na medida em que provocam alterações estruturais em zonas-chave do cérebro, nomeadamente na regiões do córtex pré-frontal, sub-cortical, hipocampo, e amígdala, estando todas relacionadas com a patofisiologia da depressão. (Camus, Kraehenbühl, Preisig, Büla, e Waeber, 2003; Mosovich et al, 2007)

A patogénese da Depressão Pós-AVC divide-se em dois modelos teóricos (Santos et al, 2009):

a) O da vulnerabilidade psicológica

b) O do determinismo biológico

A primeira teoria (**a**) baseia-se na noção de estudos pioneiros, que se referiam à depressão como uma resposta psicossocial no momento em que o paciente se via confrontado com a limitação funcional e perdas impostas pelo fenómeno de AVC. A relação entre depressão pós-AVC e limitação funcional é complexa, uma vez que esta última pode desencadear a primeira, que por sua vez vai levar a uma ainda mais reduzida autonomia funcional.

A ausência de suporte familiar é um factor com grande influência no desencadear de reacções agudas do tipo depressivo nestes doentes. Decorrido o espaço de um ano após o acidente vascular cerebral, a persistência de contactos sociais escassos é o principal factor psicossocial associado a depressão.

Apesar destes dados apoiarem a influência de factores psicossociais no desenvolvimento de depressão pós-AVC, a distinção de variáveis dependentes e independentes é ambígua neste contexto.

A segunda teoria **(b)** por sua vez, refere que as aminas biogénicas e as citocinas são dois dos mecanismos biológicos inerentes à depressão pós-AVC. (Santos et al, 2009)

Lesões isquémicas poderão interromper a ligação dos axónios que contêm aminas biogénicas vindos do tronco cerebral para o córtex, levando a uma diminuição da produção de serotonina e norepinefrina (Santos et al, 2009). Há uma possível interrupção das vias cortico-tálamo-pálido-estriadas. (Mosovich et al, 2007) Este défice de aminas nestas localizações, ou a falta de retrocontrolo positivo para os receptores 5HT (serotoninérgicos), pode desencadear os sintomas depressivos.

Foram encontradas concentrações significativamente mais baixas do metabolito da serotonina, o ácido 5-hidroxiindolacético, em doentes deprimidos após um AVC, comparativamente aos sobreviventes da mesma patologia vascular sem Depressão Major. (Santos et al, 2009)

Também com influência no quadro depressivo que afecta estes doentes, as citocinas pró-inflamatórias IL-1, Factor de Necrose Tumoral- α (FNT- α), IL-6, IL-8 e IL-18, poderão ter um papel a desempenhar, pois estão envolvidas na iniciação e amplificação da resposta inflamatória desencadeada pela isquémia cerebral aguda.

Concentrações elevadas de IL-1 β , FNT- α , e IL-6 foram detectadas em pacientes com perturbações do humor, e as duas primeiras podem induzir em ratos de laboratório, um comportamento depressivo semelhante à síndrome somática de depressão nos humanos.

Apesar destes achados, há na cascata molecular que ocorre após um AVC, uma indução de citocinas com propriedades anti-inflamatórias que pode contra-balançar o efeito das citocinas pró-inflamatórias. (Santos et al, 2009)

Estas teorias não explicam contudo, os casos em que a Depressão Major mostrou estar presente antes da Doença Cardiovascular.

Na figura 1 estão então descritos os modelos existentes actualmente, e os conceitos mais importantes descritos nesta secção.

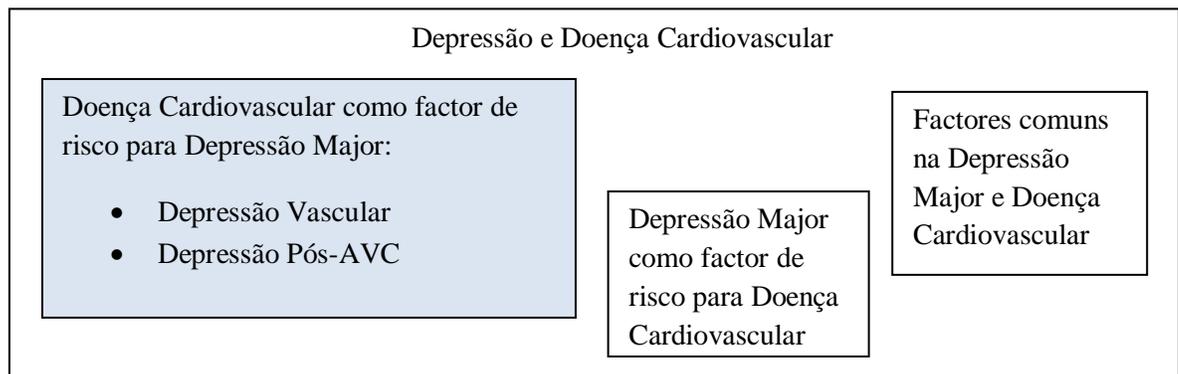


Figura 1: Primeiro modelo da relação DM/DCV

2. A Depressão Major como factor de risco para Doença Cardiovascular

Vários estudos epidemiológicos mostraram que a Depressão Major é um factor de risco para o desenvolvimento de Doença Cardiovascular. Os doentes com sintomas depressivos têm um maior risco de mortalidade e morbidade cardíacas que a população em geral, mesmo na ausência de um diagnóstico de DM (Teper e O'Brien, 2008; Lippi, Montagna, Favalaro, Franchini, 2009; Somberg e Arora, 2008; Pozuelo et al, 2009; Mosovich et al, 2007) pois a sintomatologia somática está tão associada à depressão como os mais objectivos e mensuráveis dados fisiológicos. (Zuluaga et al, 2010)

De facto, este risco aumentado provou ser independente dos factores de risco tradicionais já comprovados, como a idade, sexo, colesterolémia, hipertensão arterial, tabaco, diabetes, Índice de Massa Corporal, e história familiar de DCV, que não explicam todos os casos detectados de patologia do sistema cardiocirculatório. (Shimbo, Chaplin, Crossman, Haas, e Davidson, 2005; Pinto, Brunini, Ferraz, Okinga, e Mendes-Ribeiro, 2008) A DM, para além de contribuir para o desencadear de patologia cardíaca e vascular, pode mesmo aumentar o grau de gravidade destas. (Mosovich et al, 2007).

Tabela 2: Estudos randomizados na avaliação da Depressão como factor de risco para Insuficiência Cardíaca

<u>Estudo</u>	<u>Tipo</u>	<u>Nº de Doentes</u>	<u>Resultados</u>
Sherwood et al. 2007	Registo	204	Depressão aumentou as taxas de mortalidade e hospitalização (HR 1,56)
Sullivan et al. 2004	Estudo Prospectivo de Coorte	142	Depressão aumentou as taxas de mortalidade e de transplantação
de Denus et al. 2004	Registo	171	Aumento da concentração de Proteína C-Reactiva e predição da morte em doentes deprimidos
Junger et al. 2005	Registo	209	Depressão predizia a morte independentemente da classe NYHA
Friedman et al. 2006	Retrospectivo	153	Depressão predizia a mortalidade (HR 1,81)

(Somberg e Arora, 2008)

Tabela 3: Estudos randomizados na avaliação da Depressão como factor de risco para Doença Arterial Coronária

<u>Estudo</u>	<u>Tipo</u>	<u>Nº de Doentes</u>	<u>Resultado</u>
Parashar et al. 2006	Registo	1873	Depressão aumentou o HR para a morte (HR 1,42)
Dickens et al. 2006	Registo	260	Depressão predizia redução da autonomia
Pedersen et al. 2007	Registo	534	Depressão associada a um prgnóstico adverso (HR 2,69)
Rutledge et al. 2006	Registo	505	Aumento da mortalidade em doentes deprimidos (HR 3,1)
Ensaio ENRICHD, 2006	ECR	2481	Doentes sob terapêutica com ISRS tinham menores taxas de EAM e de mortalidade.
Estudo FINE, 2006	ECR	799	Depressão aumentou a mortalidade (HR 1,15)
Rumsfed et al. 2005 Ensaio EPHESUS	ECR	634	Depressão aumentou a mortalidade (HR 1,75)
Dias et al. 2005	Registo	240	Depressão e taxa de mortalidade sem associação
SADHART, 2002	ECR	369	Redução não significativa dos eventos cardiovasculares nos grupos tratados com ISRS

(Somberg e Arora, 2008)

ECR – Estudo de Controlo Randomizado; HR – “Hazard Ratio”; EPHESUS – Eplerone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study; SADHART – Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial; ENRICHD – The Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease study.

As tabelas 2 e 3 retratam alguns dos estudos recentemente conduzidos para determinar até que ponto a Depressão influencia algumas das formas de Doença Cardiovascular. Houve uma correlação positiva na maior parte deles, se bem que nem todos se comportaram de acordo com o esperado.

Numerosos mecanismos foram propostos para explicar esta ligação, estando todos eles relacionados entre si. Passo então a fazer uma breve exploração de cada um deles:

➤ **Disfunção do Sistema Nervoso Autónomo**

Este ponto foi já estudado por diversos autores.

Scalco et al demonstraram que a Depressão Major tinha como consequência a activação do sistema nervoso simpático (SNS), com consequente inibição do parassimpático. (Esler, 2009) Este fenómeno tem como efeito a diminuição da variabilidade do ritmo cardíaco. Provou-se que quanto maior o grau de gravidade da perturbação mental, maior o grau de activação do SNS. (Teper e O'Brien, 2008; Esler, 2009; Pinto, Brunini, Ferraz, Okinga, e Mendes-Ribeiro, 2008) Estas alterações estão também associadas a uma elevada frequência cardíaca quando em repouso, perturbações do ritmo cardíaco, e a uma disrupção da fisiologia de condução eléctrica normal do coração. (Parissis et al, 2006)

A origem deste tipo de activação em consequência da doença depressiva permanece pouco clara. (Teper e O'Brien, 2008; Esler, 2009)

Sabe-se sim, que o baixo grau de variabilidade do ritmo cardíaco é um forte e independente preditor de efeitos cardíacos adversos como isquémia miocárdica, taquicardia ventricular, fibrilhação ventricular e morte súbita de origem cardíaca. (Teper e O'Brien, 2008; Lippi, Montagna, Favaloro, e Franchini, 2009)

As conexões neurohumorais que ligam os centros cerebrais ao sistema cardiovascular, como por exemplo a regulação serotoninérgica, podem explicar este fenómeno, (Lippi, Montagna, Favaloro,

e Franchini, 2009) não havendo contudo ainda uma relação de causalidade bem estabelecida. (Carney e Freedland, 2009)

Outro acontecimento que esta desregulação do sistema nervoso autónomo origina, é a activação do sistema medular supra-renal. Os pacientes deprimidos têm uma maior concentração de catecolaminas circulantes, estando predispostos a fenómenos de vasoconstricção, aumento do ritmo cardíaco, e activação plaquetar. (Pozuelo et al, 2009)

➤ **Hemoconcentração**

A hiperviscosidade sanguínea resulta frequentemente do fenómeno de hemoconcentração, e foi correlacionada com a Doença Cardiovascular como um factor de risco independente desde há algum tempo.

Recentemente, formulou-se a hipótese de que este fenómeno, resultante de uma pressão hidrostática capilar elevada e da diminuição do volume plasmático em circulação, se encontra relacionada com a DCV e Depressão Major. Sabe-se que este tipo de hemoconcentração também chamada pseudopolicitémia ou policitémia de “stress”, entre outras denominações, ocorre frequentemente em pacientes deprimidos, principalmente devido à activação do sistema nervoso simpático e da libertação de catecolaminas durante o “stress” psicológico. Isto vai levar a um aumento da filtração de fluído para fora do plasma e para dentro do espaço intersticial, aumento do tónus venoso, e aumento da concentração circulante de péptido atrial natriurético, dando origem a uma subida do hematócrito.

De notar que a contagem eritrócitária é normal nestes doentes, devendo-se o aumento da viscosidade do sangue à redução de volume plasmático circulante. (Lippi, Montagna, Favalaro, e Franchini, 2009)

➤ **Disfunção Endotelial**

O endotélio vascular é uma camada única de células que reveste a parede interna de um vaso, produzindo várias substâncias vasoactivas tais como o óxido nítrico, e o péptido endotelina. Esta estrutura tem como funções o controlo do tónus vasomotor, e a prevenção de aterosclerose e de fenómenos trombóticos. Assim, a sua disfunção precede o desenvolvimento de doença ateromatosa óbvia, tanto a nível periférico como central.

De acordo com Doshi et al, a função endotelial é mensurável em vasos periféricos como a artéria braquial, (Teper e O'Brien, 2008) e por ultrassonografia é possível medir neste local, a vasodilatação causada pelo fluxo sanguíneo que é mediada por esta camada celular.

A vasodilatação da artéria braquial provou estar significativamente reduzida em pacientes que sofriam de Depressão Major, em comparação com os grupos de controlo. (Teper e O'Brien, 2008; Lippi, Montagna, Favalaro, e Franchini, 2009; Parissis et al, 2006, Pozuelo et al, 2009; Camus, Kraehenbühl, Preisig, Büla, e Waeber, 2003; Pinto, Brunini, Ferraz, Okinga, e Mendes-Ribeiro, 2008)

Wagner et al afirmou que uma história prévia de depressão, mesmo quando em remissão completa, se encontra associada uma deficiente vasodilatação causada pelo fluxo sanguíneo. Yang et al, por seu turno, não conseguiu identificar uma correlação significativa entre a disfunção endotelial e DM. (Lippi, Montagna, Favalaro, e Franchini, 2009)

Também os níveis plasmáticos dos metabolitos do óxido nítrico e a actividade plaquetar da sintetase do óxido nítrico se revelaram mais baixos em indivíduos com sintomas depressivos e sem patologia cardiovascular, do que aqueles detectados nos indivíduos saudáveis sem sintomatologia depressiva, usados como controlo. (Lippi, Montagna, Favalaro, e Franchini, 2009; Parissis et al, 2006)

Foi revelado que o uso do fármaco metirapona inibe a produção de cortisol, melhorando substancialmente a disfunção endotelial, fazendo com que haja maiores fluxos de sangue a nível da

artéria braquial. Este achado sugere que o cortisol pode também ter um papel preponderante na gênese de anomalias no endotélio em pacientes deprimidos. (Teper e O'Brien, 2008; Lippi, Montagna, Favalaro, e Franchini, 2009)

➤ **Activação do Eixo Hipotálamo – Hipófise - Supra-Renal**

A hipercortisolémia resultante de anomalias no eixo hipotálamo – hipófise - supra-renal (HHSR) é a alteração biológica mais antiga e bem estudada na Depressão Major. A activação deste eixo é uma resposta adaptativa essencial ao “stress” (Teper e O'Brien, 2008) mantendo a função homeostática do organismo. (Mosovich, 2007)

Contudo, se se verificar a secreção contínua de glicocorticóides vão desencadear-se fenómenos patológicos como a aceleração da instalação de hipertensão arterial, hipercolesterolémia, hipertrigliceridémia, aterosclerose e danos no leito vascular, (Pozuelo et al, 2009; Camus, Kraehenbühl, Preisig, Büla, e Waeber, 2003) sendo que todos estes factores contribuem para o desenvolvimento de DCV.

Através de vários estudos, foi detectada uma hiperactividade deste eixo nos doentes com depressão e sem consumo de fármacos, (Camus, Kraehenbühl, Preisig, Büla, e Waeber, 2003) registando-se alterações tais como a elevação da concentração basal de cortisol, ausência de retrocontrolo negativo no teste da dexametasona, hipertrofia da hipófise e glândulas supra-renais, hipersensibilidade à ACTH, hipersecreção de CRH e disfunção dos receptores dos glicocorticóides.

Vários autores concluíram que o estado de hipercortisolémia induzido pela DM pode, de facto, ter consequências patológicas. (Teper e O'Brien, 2008)

➤ Estado de Hipercoagulabilidade

O “stress” psicológico e a ansiedade decorrentes da depressão foram já associados com a activação dos mecanismos da coagulação, levando a um estado de hipercoagulabilidade. (Lippi, Montagna, Favalaro, e Franchini, 2009; Parissis, 2006) Um acelerado tempo total de coagulação após “stress”, o aumento dos níveis plasmáticos de fibrinogénio, da actividade do factor VIII e do factor de Von Willebrand, foram os dados mais relevantes encontrados por diversos estudos epidemiológicos em doentes deste tipo. Noutras investigações os pacientes submetidos a “stress” mental apresentavam aumentados, os marcadores dos complexos trombina/anti-trombina e dos D-dímeros.

O principal mecanismo que se pensa ser o grande responsável pelo impacto negativo a nível cardiovascular nestas circunstâncias é o aumento da concentração plasmática de fibrinogénio.

Em estudos recentes, verificou-se que existem variações nos níveis do activador tecidual do plasminogénio (tPA) e no seu composto antagónico, o inibidor do activador do plasminogénio-1 (PAI-1), nas reacções ao “stress” e na depressão. Mais concretamente, os doentes deprimidos tinham valores de PAI-1 mais elevados que os grupos-controlo saudáveis, encontrando-se com maior propensão para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares. (Lippi, Montagna, Favalaro, e Franchini, 2009)

➤ Activação Plaquetar

Nas últimas duas décadas foram encontradas provas suficientes para propôr a hipótese que o fenómeno da alteração da função plaquetar mediada pela serotonina ocorre em doentes com Depressão Major, com conseqüente aumento do risco cardiovascular. (Teper e O’Brien, 2008; Lippi, Montagna, Favalaro, e Franchini, 2009)

Para além do seu envolvimento na neurotransmissão, a serotonina é também libertada pelas plaquetas, induzindo a sua agregação assim como fenómenos de vasoconstrição. (Camus, Kraehenbühl, Preisig, Büla, e Waeber, 2003)

Reparou-se que os doentes deprimidos apresentam uma exagerada reactividade plaquetar (Teper e O'Brien, 2008; Lippi, Montagna, Favalaro, e Franchini, 2009; Parissis et al, 2006, Pozuelo et al, 2009; Camus, Kraehenbühl, Preisig, Büla, e Waeber, 2003) pelo facto destas exibirem uma maior densidade de receptores serotoninérgicos, para além de concentrações mais elevadas de cálcio livre intracelular após estimulação pela serotonina. (Parissis et al, 2006) Outro mecanismo proposto é o de a própria viscosidade sanguínea aumentada ser fonte de “stress” sobre a parede do vaso, desencadeando a activação e agregação plaquetar. (Lippi, Montagna, Favalaro, e Franchini, 2009; Parissis et al, 2006)

A activação mediada pela serotonina pode contribuir para o desenvolvimento de arteriosclerose através do efeito trombogénico que o processo de activação das plaquetas provoca. (Camus, Kraehenbühl, Preisig, Büla, e Waeber, 2003)

➤ **Inflamação**

Este campo no contexto de DM associada a DCV tem limitadas provas, não devendo apesar disso de deixar de ser referido. De lembrar que todo o estado de inflamação prolongado tem consequências negativas sobre o sistema circulatório e cardíaco.

Um das teorias propostas é a da produção endógena de citocinas. Esta pode estar relacionada com o aumento ponderal promovido pela depressão, se bem que não em todos os casos, que por sua vez exacerbaria os fenómenos inflamatórios através da indução da expressão da hormona leptina, aumentando a síntese de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo. (Shimbo, Chaplin, Crossman, Haas, e Davidson, 2005)

O aumento das citocinas circulantes pode dever-se também à já referida activação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, que ao levar ao estado de hipercortisolémia provoca uma dessensibilização dos receptores dos glicocorticóides centrais e dos macrófagos. Isto pode explicar a activação da imunidade celular devido à libertação de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos, da produção de proteínas de fase aguda, redução da actividade das células “natural killer” e da replicação

dos linfócitos T. Apesar de tudo, a sintomatologia depressiva está fracamente correlacionada com a proteína C-reativa. (Lippi, Montagna, Favaloro, e Franchini, 2009).

No tratamento da Depressão Major, seguindo uma relação de causa-efeito, alguns estudos verificaram uma redução da concentração de interleucina-6 e interleucina-1 β após terapêutica antidepressiva, mas nem todos os que foram conduzidos tiveram resultados positivos. (Shimbo, Chaplin, Crossman, Haas, e Davidson, 2005)

➤ **“Mental-Stress Induced Myocardial Ischemia”**

O termo “isquémia miocárdica induzida pelo stress mental” (MSIMI) é um conceito que Wei Jiang enfatiza. Este fenómeno é um importante factor na manifestação clínica de enfarte agudo do miocárdio, e através da monitorização electrocardiográfica de pacientes no ambulatório verificou-se que ocorre frequentemente e de maneira transitória durante a vida de um indivíduo, no seu dia-a-dia. Sabe-se que se associa grande parte das vezes a um baixo ritmo cardíaco, sem necessidade de actividade física intensa, e em situações em que as emoções negativas estão aumentadas.

Ora, estes episódios de “stress” da mente vão provocar uma vasoconstrição coronária transitória em doentes susceptíveis, que foi medida por Yeung et al através de um catéter Doppler intracoronário.

O fenómeno de MSIMI correlaciona-se com um aumento de episódios cardíacos adversos, independentemente da idade do doente, história anterior de EAM, ou mesmo função cardíaca habitual. (Jiang, 2008)

Sendo a Depressão Major uma patologia que provoca “stress” mental marcado, este mecanismo deverá ser tido em consideração no desenvolvimento de doença cardiovascular.

➤ Óxido Nítrico

O óxido nítrico (NO) tem como funções a vasodilatação endógena, possuindo propriedades que impedem a agregação plaquetar e a sua adesão. Está também envolvido nos mecanismos de neurotransmissão centrais e periféricos e na resposta imunitária de um indivíduo.

Foi tido em linha de conta, a possibilidade de o óxido nítrico se encontrar associado à depressão e doença cardiovascular quando a sua biodisponibilidade se encontra diminuída. Esta reduz-se quando existem níveis elevados de cortisolémia como aqueles encontrados na Depressão Major, que induzem um retro-controlo negativo na produção de NO pelo endotélio, podendo esta desregulação mediar alguns dos efeitos cardiovasculares deletérios associados à DM. (Pinto, Brunini, Ferraz, Okinga, e Mendes-Ribeiro, 2008)

Vários estudos apoiam o facto da função do óxido nítrico e a sua concentração, se encontram reduzidas no estado depressivo, (Somberg e Arora, 2008; Pinto, Brunini, Ferraz, Okinga, e Mendes-Ribeiro, 2008) relacionando-se com o aumento do “stress” oxidativo e com a redução das reservas antioxidantes, que possivelmente aceleram o seu processo de inactivação.

Nalguns estudos verificou-se que a administração de fármacos antidepressivos, nomeadamente a paroxetina, induziu um aumento significativo dos níveis de óxido nítrico, que normalizaram após a descontinuação do tratamento, tanto em pacientes saudáveis como sofrendo de Depressão Major.

Não será errado afirmar então, que existe uma provável correlação deste mecanismo com o desencadear de Doença Cardiovascular em doentes deprimidos. (Pinto, Brunini, Ferraz, Okinga, e Mendes-Ribeiro, 2008)

➤ Factores Comportamentais

Juntamente com os factores biológicos acima mencionados, existem certamente factores comportamentais do doente que acentuam a relação DM/DCV.

Vários comportamentos marcadamente prejudiciais para a saúde de uma pessoa como o consumo de álcool e hábitos tabágicos estão intimamente ligados à Depressão Major. (Zuluaga et al, 2010) Adicionalmente, se estes hábitos pouco saudáveis estiveram já implementados no dia-a-dia de um indivíduo, a adesão a planos de cessação tabágica, mudanças dietéticas ou de estilo de vida, medicação, ou regimes antihipertensivos, torna-se exponencialmente mais difícil se se encontrarem deprimidos. (Parissis et al, 2006; Evans et al, 2005)

O efeito da não-adesão aos esquemas terapêuticos, preventivos ou não, pode ser um mecanismo pelo qual a depressão conduz ao aumento da morbidade e mortalidade por Doença Cardiovascular. (Teper e O'Brien, 2008)

Estes processos podem colectivamente ou independentemente contribuir para um risco aumentado de Doença Cardiovascular, assim como são uma causa importante e reversível de deterioração hemodinâmica. (Parissis et al, 2006; Evans et al, 2005)

Na figura 2 estão então descritos os modelos existentes actualmente, e os conceitos mais importantes descritos nesta secção.

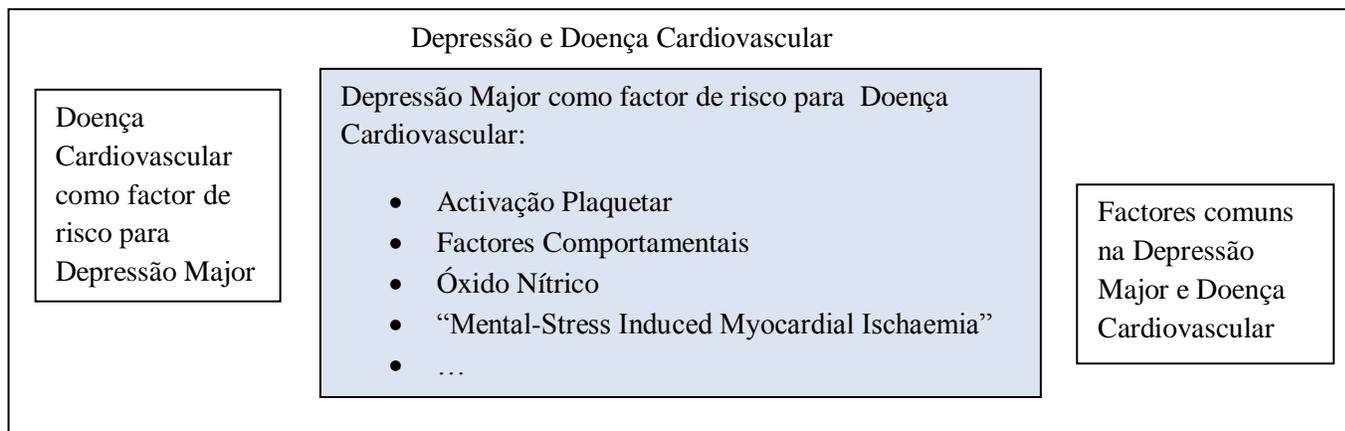


Figura 2: Segundo modelo da relação DM/DCV

Finalmente, vejamos então a terceira possibilidade:

3. Mecanismos Comuns como Factores de Risco para Doença Cardiovascular e Depressão Major

Este modelo pressupõe que tanto a DCV e a DM partilham uma causa subjacente comum, sendo estas duas patologias dois possíveis resultados que advêm de agressões provocadas ao organismo. (Camus, Kraehenbühl, Preisig, Büla, e Waeber, 2003; Mosovich et al, 2007) Não existe aqui a limitação da procura de relações de causalidade ou de bidireccionalidade, o que sucede nos outros dois anteriores.

Os mecanismos específicos subjacentes à DCV e à DM assentariam num acontecimento que despoleta uma reacção em cadeia de episódios sistémicos. (Mosovich et al, 2007)

São eles:

➤ “Stress”

O termo “Stress”, utilizado no sentido clínico, é um conceito geral que se refere às pressões sobre um órgão corporal ou sobre a mente humana originando um desequilíbrio homeostático – uma disparidade entre o que é óptimo para o organismo e o que realmente existe. (Teixeira, 2010; Mosovich et al, 2007)

Pode ser definido como uma resposta inespecífica do corpo a qualquer exigência, com o objectivo da adaptação, não podendo este ser evitado. (Teixeira, 2010)

A Depressão Major e a Doença Cardiovascular assentam perfeitamente nesta descrição como fontes deste mecanismo.

O “stress” pode adoptar várias formas, tendo intensidades diferentes conforme cada uma delas. São exemplos o “stress” psicológico, o inflamatório, traumático, metabólico, infeccioso, ou cancerígeno.

A resposta dada a cada forma depende de indivíduo para indivíduo, tendo algumas pessoas uma maior predisposição para manifestar respostas patológicas, resultado do seu comportamento e fundo genético, combinados.

Há uma reacção imunitária quando o corpo humano se vê deparado com uma fonte de “stress” com vista a erradicar essa mesma fonte. Os macrófagos iniciam a produção de citocinas a fim de recrutar outras defesas do organismo contra o agente agressor. (Mosovich et al, 2007)

Esta reacção inicialmente fisiológica do organismo, e que se torna patológica, pode ajudar a explicar a associação entre a DCV e a DM.

➤ Citocinas

As citocinas são mensageiros que actuam de modo semelhante ás hormonas, facilitando a comunicação entre diversas partes do sistema imunitário. Estarão envolvidas no controlo central da resposta à doença sistémica e a outros agressores, assim como na activação de processos neuroendócrinos, imunes e comportamentais.

Após uma infecção ou trauma (tanto físico como mental), as citocinas são expressas em muito maior quantidade, e pensa-se que a secreção excessiva destas moléculas esteja na origem de muitos processos patológicos a nível cerebral, possivelmente contribuindo para a instalação de vários distúrbios neuropsiquiátricos.

No hipotálamo, existem receptores para as citocinas que interferem na produção e libertação da hormona libertadora do cortisol (CRH), com conseqüente modificação da concentração de cortisol circulante. Com a persistência da acção das citocinas a este nível, resultado da manutenção prolongada de um factor de “stress”, vai originar-se uma situação de hiperactividade do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal com conseqüente hipercortisolémia.

O excesso de cortisol altera a normal via de síntese da serotonina para uma alternativa, a via da quinurenína, dando origem a compostos tais como o ácido quinolínico, que possui efeitos neurotóxicos. Mais, a concentração de serotonina disponível reduz-se, aumentando a susceptibilidade do indivíduo a estados depressivos.

Sob um prisma mais geral, as citocinas têm como principais efeitos no organismo:

1. “Stress” oxidativo e morte celular: As citocinas circulantes estimulam a actividade da ciclo-oxigenase celular levando à produção de tromboxano A2, prostaciclina e prostaglandinas (PGE2). O aumento plasmático desta última foi encontrado em

pacientes com Depressão Major, podendo contribuir para a diminuição da função das aminas biogénicas no cérebro ao afectar a sua síntese.

Vários estudos demonstraram que as PGE2 são potenciais indutoras de “stress” oxidativo intracelular, levando á degeneração e morte das células neuronais entre outras.

2. Reagentes de Fase Aguda: As citocinas afectam também a produção hepática de reagentes de fase aguda. Estes reagentes induzem a produção de factores da coagulação tais como fibrinogénio e protrombina , que quando convertidos na forma de fibrina e trombina, predispõem para a formação de trombos.
3. Neopterina: Macrófagos e monócitos libertam a substância neopterina quando activados pelas citocinas. A neopterina poderá exacerbar o “stress” oxidativo sobre as células da microglia, astrócitos e neurónios, conduzindo á sua apoptose.
4. Reestruturação do leito vascular e agregação plaquetar: Investigações recentes mostraram que o “stress”, mesmo psicossocial, pode induzir mudanças na arquitectura de vasos sanguíneos saudáveis. Não só pela activação do sistema nervoso simpático que conduz a uma susceptibilidade aumentado do endotélio em desenvolver placas ateromatosas resultantes do aumento da tensão arterial e ritmo cardíaco, como também pela expressão exagerada de moléculas de adesão que provoca uma numerosa acumulação patológica de macrófagos e linfócitos.

A promoção da agregação plaquetar pelo tromboxano A2, cuja produção se encontra estimulada, leva a constrição vascular, que em estados patológicos conduz a fenómenos de trombose.

5. Alterações lipídicas: Induzidas pelo “stress”, as citocinas levam ao aumento da concentração de vários lípidos como os triglicerídeos, colesterol e ácidos gordos livres. Tanto o interferão-gama como o factor de necrose tumoral-alfa provaram estimular a lipólise em animais de laboratório, aumentando deste modo a concentração total de

ácidos gordos, que por seu turno aumenta comprovadamente o risco cardiovascular de um indivíduo.

Todos estes efeitos, quando combinados, podem ter relevância clínica, estando nesta descrição um mecanismo patente de como o “stress” provocará um vasto leque de patologias.

De notar que estes acontecimentos não têm lugar isoladamente, estando integrados numa rede em que uns terão maior relevância que outros. (Mosovich et al, 2007)

➤ **Ácidos Gordos Ómega 3**

Os ácidos gordos $\omega 3$ são lípidos essenciais na dieta, pois o organismo humano é incapaz de os sintetizar. (Teper e O'Brien, 2008)

È sabido que um baixo aporte destes ácidos gordos provoca alterações metabólicas, sendo um factor de risco para a Doença Cardiovascular na medida em que os ácidos gordos ómega 3 contribuem para o aumento dos níveis de colesterol HDL e para uma redução da trigliceridémia. (Teper e O'Brien, 2008; Camus, Kraehenbühl, Preisig, Büla, e Waeber, 2003) Existe também a hipótese deste aporte reduzido contribuir para o despoletar da depressão.

Estudos recentes conduzidos por Edwards et al mostraram que em pacientes deprimidos, as concentrações de ácidos gordos ómega 3 no plasma e eritrócitos encontravam-se reduzidas, resultando num desequilíbrio $\omega 3/\omega 6$, com tendência á elevação dos ácidos gordos ómega-6. Alguns destes últimos são precursores de prostaglandinas e tromboxano A₂, ambos mediadores da inflamação.

Sabe-se também que os fosfolípidos são componentes major das membranas neuronais e que desempenham importantes papéis nas respostas de transdução de sinal de vários neurotransmissores. Uma baixo consumo de ácidos gordos ómega 3 ou a alteração do seu metabolismo a nível cerebral poderia afectar as suas vias de transmissão e agir como um potencial mecanismo da depressão. (Camus et al, 2003)

Tudo isto se encontra ainda por esclarecer.

Recentemente, surgiu um estudo conduzido por Kamphuis et al., constatando o facto de os efeitos causados por um baixo consumo de ácidos gordos na Depressão Major, e a Doença Cardiovascular, serem independentes. (Teper e O'Brien, 2008)

➤ **Factores Genéticos**

Foi considerada a hipótese da partilha de factores genéticos entre a DCV e a DM sendo que vários estudos foram conduzidos neste sentido.

Os resultados obtidos de Scherrer et al em 2003, num estudo com 2731 gémeos que tentava correlacionar a depressão com a doença cardíaca, concluíram que existirá uma modesta proporção de factores genéticos comuns naqueles indivíduos com hipertensão e DM. (Teper e O'Brien, 2008)

Houve inclusivé investigação dirigida no sentido de detectar alterações no gene da região promotora de transporte da serotonina. Este gene existe sob duas formas, uma longa e uma curta, esta última sendo menos eficaz e podendo predispor para o desencadear de depressão.

Dois autores com estudos diferentes mostraram que os indivíduos com pelo menos uma das formas curtas dos alelos do gene, tinham um maior risco de vir a desenvolver depressão. Num dos estudos verificou-se também o aumento subsequente do risco para episódios patológicos cardíacos, e no outro, os pacientes mostravam uma concentração aumentada de norepinefrina na urina, assim como níveis de “stress” aumentados. (Pozuelo et al, 2009; Camus, Kraehenbühl, Preisig, Büla, e Waeber, 2003)

Uma meta-análise conduzida por Gilbody em 2007 examinou a associação existente entre a mutação C677T do gene do enzima 5, 10 metilenotetrahidrofolato-reductase (MTHFR) e distúrbios psiquiátricos comuns, tais como a depressão. Este enzima é crucial no metabolismo dos folatos e da homocisteína.

Os resultados obtidos mostraram que existe um risco aumentado para o desencadear de Depressão Major em pessoas com a variante homozigota que demonstraram ter concentrações mais baixas de folatos no plasma e glóbulos vermelhos, e de vitamina B12. As mutações deste gene foram também descritas em indivíduos sofrendo de doença cardiovascular e cerebrovascular, existindo a possibilidade de haver um elo de ligação comum. (Teper e O'Brien, 2008; Camus, Kraehenbühl, Preisig, Büla, e Waeber, 2003)

Por último, o polimorfismo do gene da tirosina hidroxilase foi associado à insulino-resistência e depressão, constatando-se que a combinação alélica de dois destes genes predisponha para um aumento do risco de EAM. (Camus, Kraehenbühl, Preisig, Büla, e Waeber, 2003)

Este tipo de investigação nos mecanismos genéticos da DM e DCV encontra-se ainda numa fase muito precoce sendo necessários mais estudos para esclarecer os dados que já são conhecidos. (Pozuelo et al, 2009)

➤ **Homocisteína**

A homocisteína é um aminoácido sulfurado derivado da metionina ingerida, que se encontra na proteína animal. Esta substância possui propriedades de toxicidade neuronal e vascular e por conseguinte, precisa de ser metilada novamente em metionina através da vitamina B12 e do folato, que são utilizados como co-factores.

Uma concentração elevada de homocisteína é um indicador de deficiência de vitamina B12. Adicionalmente, a presença de níveis elevados de homocisteína é um factor de risco comprovado para doença cardíaca isquémica e AVC, para além de inibir a vasodilatação mediada pelo endotélio.

Tem havido interesse em investigar se este aminoácido terá alguma correlação com a Depressão Major.

Foi demonstrado por Bottiglieri et al que em 46 pacientes com depressão, eram precisamente aqueles que apresentavam concentrações mais elevadas de homocisteína e níveis mais baixos de folatos no soro, eritrócitos, e fluido cerebro-espinhal.

Um outro estudo conduzido por Almeida et al em 2007, mostrou que 5439 homens com idades compreendidas entre os 71 e os 89 anos, se deprimidos, teriam valores mais elevados de homocisteína e mais factores de risco vasculares que os indivíduos não deprimidos.

Outra investigação teve lugar na Finlândia em 2004, com 2313 homens com idades entre os 42 e os 60 anos. Estes foram seguidos durante 11 a 14 anos de modo a investigar a associação entre o consumo de folatos e vitamina B12 da dieta, e a Depressão Major. Concluiu-se que os indivíduos com menores doses ingeridas de folatos tinham um maior risco de vir a sofrer de DM.

A suplementação com folatos em pessoas que sofriam de depressão suscitou interesse suficiente para ser investigada por Taylor et al e, apesar dos limitados dados existentes, foi possível afirmar que esta suplementação quando associada à terapêutica antidepressiva, melhorava o prognóstico dos doentes. (Teper e O'Brien, 2008)

São necessários mais estudos para aprofundar este mecanismo e qual a sua relação precisa entre a DM e a DCV.

➤ **Experiências de Adversidade Precoce**

Foi também tido em linha de conta o facto de a exposição durante a infância, a experiências como o abuso emocional, físico, ou sexual, entre outras, contribuir para o desencadear, tanto da Depressão Major como da Doença Cardiovascular.

Felliti et al realizaram em 1998, o estudo ACE (Adverse Childhood Experiences), de modo a descrever a relação a longo prazo entre as experiências na infância e importantes problemas médicos e de saúde pública. Este estudo avaliou retrospectivamente e prospectivamente os factores de risco e a incidência de diversas doenças, entre elas a DM, a Doença Coronária Isquémica, e o AVC, assim como

a qualidade de vidas dos doentes, a utilização do cuidados de saúde, e as taxas de mortalidade. (Felitti et al, 1998)

9508 indivíduos responderam a um questionário, sendo inquiridos acerca de abusos durante o período de infância, e acerca da exposição a formas de disfunção no seio familiar enquanto cresciam.

Foram utilizadas as categorias de abuso psicológico, abuso por contacto sexual, e abuso físico, no que toca às formas de abuso na infância. As categorias de exposição ao abuso de substâncias, doença mental, tratamento violento da mãe ou madrasta, e comportamento criminal, diziam respeito às formas de disfunção do seio familiar.

Os resultados deste estudo mostraram que mais de metade dos respondentes referiram pelo menos uma das categorias contempladas, e que 25% referiram duas ou mais. Os indivíduos que experienciaram 4 ou mais categorias, quando comparados com os que não as viveram, tinham um risco 4 a 12 vezes maior de desenvolver Depressão, (entre alcoolismo, abuso de drogas, e tentativas de suicídio) e um risco aumentado em 2,2 vezes para o desenvolvimento de Doença Coronária Isquémica, e de 2,4 vezes para o AVC. Mesmo as pessoas que referiram apenas 1 categoria tinham uma maior força de associação com estas patologias do que as que nada relataram.

De salientar que vários outros comportamentos ou patologias existentes nos indivíduos, tidos actualmente como factores de risco comprovados para DCV, como a diabetes, a obesidade com um IMC superior ou igual a 35, o tabagismo, e a inactividade física, tinham também um “odds ratio” superior a 1, estando então aumentadas tanto a prevalência destas como o risco do seu aparecimento.

Os dados obtidos indicam que o impacto das experiências adversas durante o período de infância é grande e cumulativo, havendo uma forte relação “dose-resposta” entre o número e formas de exposição aos abusos e disfunções do seio familiar. Tudo isto faz com que haja um aumento do risco de desenvolvimento de Depressão Major e Doença Cardiovascular. (Felitti et al, 1998)

Este pode-se considerar então mais um elo comum no desencadear de ambas as patologias.

➤ **Factor “Tratamento”**

Não foi descartada a hipótese de a ligação entre DCV e DM se fazer através de uma forma iatrogénica. Reconhece-se que alguns fármacos antidepressivos possuem efeitos cardiovasculares tais como a agregação plaquetar e aumento da tensão arterial, não sendo de todo impossível que este seja um dos mecanismos responsáveis, nesta relação.

Não é impossível mas é pouco provável.

Este elo de ligação entre a Doença Cardiovascular e a Depressão Major foi reconhecido antes de ser iniciada qualquer prática terapêutica com vista a “curar” a depressão, que na altura se denominava como “melancolia”.

Nos estudos que se dedicaram a investigar a repercussão da terapêutica antidepressiva nos níveis de mortalidade, verificou-se uma tendência à diminuição do número de mortes com o recurso aos tratamentos que se mostraram eficazes. (Teper e O’Brien, 2008)

Na figura 3 estão então descritos os modelos existentes actualmente, e os conceitos mais importantes descritos nesta secção.

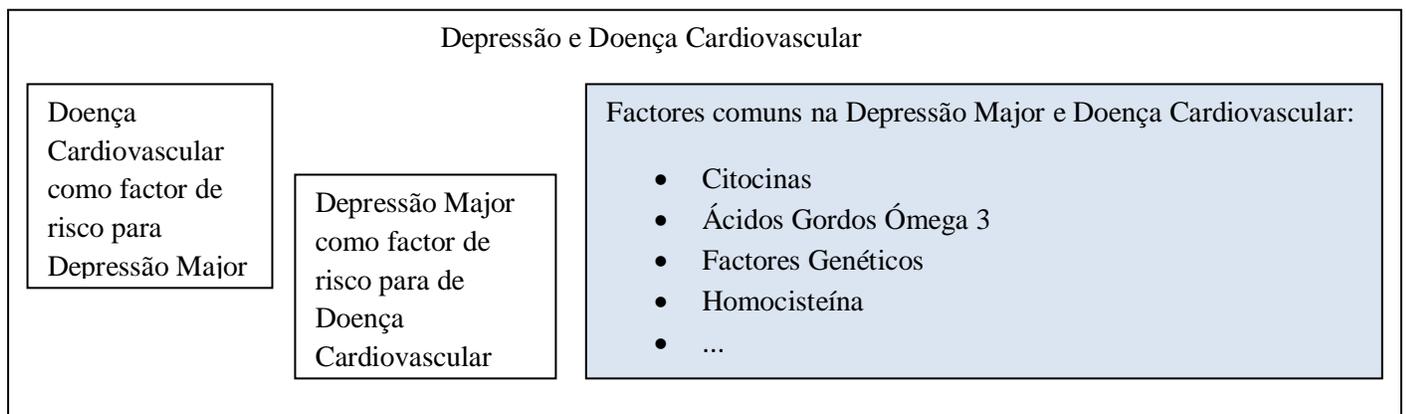


Figura 3: Terceiro modelo da relação DM/DCV

Termino assim a breve descrição das hipóteses criadas para explicar a relação DM/ DCV.

Relembro uma vez mais que nenhum dos três modelos está clinicamente comprovado como sendo o correcto, e aproveito este último ponto para introduzir o próximo tema da minha abordagem na exploração da Depressão Major e Doença Cardiovascular.

Métodos terapêuticos nos doentes com Depressão Major e Doença Cardiovascular

Após a reunião de todos os dados que foram compilados e explorados por um variadíssimo número de investigadores, eis que surge o objectivo máximo de toda a pesquisa que foi realizada para melhor compreender a relação entre a Depressão Major e a Doença Cardiovascular: A criação ou a aprimoração de formas de tratamento nos doentes que padecem de ambas as patologias, de maneira a melhorar o seu prognóstico a curto, médio e longo prazo.

A hipótese deste tipo de doentes diferir do indivíduo que apenas sofre de uma das patologias, no que toca às possíveis implicações terapêuticas, é grande. (Dett, Davidson, e Blumenthal, 2005)

A forma de encarar a Depressão Major como uma perturbação exclusivamente “mental”, isolada de todo o componente biológico, está a alterar-se, (Parissis, Fountoulaki, Paraskevidis, e Kremastinos, 2007) de maneira que os tratamentos com vista ao restabelecimento da saúde mental do doente começam também a ter o objectivo de ter uma repercussão favorável no seu sistema cardiovascular, para não mencionar toda a sua saúde que consideramos “física”.

Nos doentes com ambas as patologias há que antecipar e monitorizar todas as possíveis interacções medicamentosas, ou os seus efeitos colaterais. Da mesma forma, torna-se mais difícil distinguir, especialmente nos indivíduos mais velhos e por conseguinte com maior número de comorbilidades, os sintomas depressivos da doença não-mental.

A própria vontade do doente em se submeter a tratamentos que exigem um longo período de adesão ou que sejam complexos, reduz-se, quando na presença de ambas as patologias. Mais, a dificuldade de transporte ou a existência de outros impedimentos logísticos tornam mais complexo o seu tratamento com os métodos tradicionais. (Dett, Davidson, e Blumenthal, 2005)

Assim, para maximizar os resultados em termos de ganhos de “saúde” e de qualidade de vida quando se submete um paciente a um ou vários tratamentos, há que ter em vista intervenções que abordem simultaneamente a Depressão Major e a Doença Cardiovascular para além das terapias convencionais.

Há todo o interesse em tratar a Depressão Major em doentes com patologia cardiovascular, não só pelo facto desta primeira ser uma condição grave que debilita o doente, como também pela possibilidade do tratamento reduzir a mortalidade e morbilidade por causas cardíacas e vasculares que lhe estão associadas. (Jinag e Davidson, 2005)

Na seguinte tabela (tabela 4) estão descritos os principais ensaios clínicos conduzidos nos últimos 15 anos (Pozuelo et al, 2009) que tiveram por objectivo o tratamento da depressão em doentes com patologia cardiovascular.

Tabela 4: Principais ensaios clínicos na DM e DCV dos últimos 15 anos

Ensaio Clínico	Método de Estudo	Resultados
The Montreal Heart Attack Readjustment Trial (MHART)	Chamadas telefónicas e visitas domiciliárias de enfermeiras para explorar e monitorizar o sofrimento psicológico até 1 ano após um EAM.	O ensaio não mostrou que estas intervenções tivessem impacto algum na sobrevida dos doentes comparativamente aos cuidados habituais.
The Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) study	Intervenção Psicossocial em pacientes deprimidos com doença cardíaca coronária.	O grupo de doentes submetido a terapia cognitiva comportamental não revelou uma maior sobrevida. Contudo, houve melhoria dos sintomas depressivos e do apoio social.
The Myocardial Infarction Depression Intervention Trial (MIND-IT)	Averiguar se existiria melhoria da saúde mental e do perfil cardiovascular nos sobreviventes de EAM com depressão, através do uso de mirtazapina.	Em 18 meses de seguimento dos doentes, nenhum dos objectivos foi alcançado.
Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART)	Estudo do perfil de segurança da sertralina em doentes com Depressão Major após EAM.	A sertralina provou ser segura nestes doentes. O grupo medicado teve um menor número de episódios cardiovasculares, sem significância estatística apesar de tudo.
The Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) Trial	Eficácia do uso de citalopram e de terapia interpessoal numa intervenção a curto prazo.	A terapia com o antidepressivo foi superior ao placebo no tratamento da depressão. A terapia interpessoal não revelou vantagens.

(Pozuelo et al, 2009; Roose e Miyazaki, 2005)

Existem alguns pontos comuns destes ensaios clínicos, nomeadamente:

- No ENRICHD e MIND-IT, os doentes em que a depressão se mostrava refractária ao tratamento tinham um risco aumentado de crises cardíacas durante o período de seguimento.
- Os que recorreram a métodos farmacológicos, nomeadamente o SADHART e CREATE, verificaram que a resposta aos antidepressivos administrados era maior nos doentes com história prévia de depressão antes do episódio de EAM. Isto sugere que um indivíduo com depressão recorrente deverá iniciar medicação para esta patologia quando manifestar sintomas cardíacos. (Pozuelo et al, 2009)

Os estudos referidos mostram apenas alguns dos métodos terapêuticos que podem ser usados no tratamento dos doentes com Depressão Major e Doença Cardiovascular.

Actualmente encontram-se a ser utilizados e testados os seguintes:

➤ **Fármacos Antidepressivos**

Existem vários fármacos disponíveis que demonstraram ser eficazes ao melhorarem ou curarem os sintomas depressivos em doentes com DM. (Parissis, Fountoulaki, Paraskevidis, e Kremastinos, 2007)

Contudo, ao optar por uma abordagem farmacológica no tratamento dos doentes com Depressão Major e Doença Cardiovascular, o clínico tem de ter em consideração tanto a eficácia antidepressiva da medicação utilizada, como o seu perfil de segurança, nomeadamente no que toca à sua repercussão no sistema vascular e cardíaco. (Parissis, Fountoulaki, Paraskevidis, e Kremastinos, 2007; Jiang e Davidson, 2005)

As opções de primeira linha são geralmente:

- Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (ISRS)

- Antidepressivos Tricíclicos

Os antidepressivos que não fazem parte destas duas categorias não foram extensivamente ou sistematicamente estudados nos pacientes com DM e DCV, com excepção do bupropion que revelou um perfil cardiovascular adverso. (Roose e Miyazaki, 2005) O estudo MIND-IT previamente referido (tabela 4) é também um exemplo.

1. Em relação aos antidepressivos tricíclicos, que demonstram uma boa eficácia clínica no tratamento da depressão, são actualmente pouco usados devido aos seus efeitos cardiovasculares, sedativos, anticolinérgicos e com tendência para o aumento ponderal. (Jiang e Davidson, 2005)

Os efeitos cardiovasculares dos antidepressivos tricíclicos foram já extensivamente estudados em pacientes com e sem Doença Cardiovascular. Como seus efeitos tinham constantemente a subida do ritmo cardíaco em 11%, indução de hipotensão ortostática, actividade anti-arritmica do tipo 1A, e atraso da condução cardíaca que poderia resultar num bloqueio auriculo-ventricular de 2 para 1 em pacientes com bloqueio do feixe de His pré-existente.

Os resultados do estudo CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) em 1986 e 1992, que tinha como objectivo determinar se o tratamento da instabilidade ventricular após um Enfarte Agudo do Miocárdio se traduziria numa mortalidade diminuída, mostraram que os fármacos com propriedades anti-arrítmicas aumentavam a mortalidade nestes doentes. Estes resultados foram mais tarde corroborados por outros estudos, que defendem que o risco aumentado de mortalidade aplica-se também aos doentes com um espectro mais largo de doença cardíaca isquémica. (Roose e Miyazaki, 2005; Jiang e Davidson, 2005)

Pensa-se que este risco é devido à interacção dos anti-arrítmicos de classe 1 com o miocárdio isquémico, predispondo a uma maior vulnerabilidade à fibrilhação ventricular durante um episódio de isquémia. (Jiang e Davidson, 2005) Ora os antidepressivos tricíclicos possuem actividade anti-arrítmica de classe 1.

Por estes motivos, os antidepressivos tricíclicos são actualmente considerados como tendo uma contra-indicação relativa nos pacientes com Doença Cardiovascular. (Roose e Miyazaki, 2005)

2. Os Inibidores da Recaptação da Serotonina por seu lado, não partilham estes efeitos no sistema cardiovascular.

Esta classe de antidepressivos está a ser cada vez mais usada no tratamento da Depressão Major em várias faixas etárias de doentes, nomeadamente nos idosos. São comparáveis na sua eficácia aos antidepressivos tricíclicos e são geralmente melhor tolerados (Jiang e Davidson, 2005) na medida em que não atrasam a condução cardíaca nem aumentam o seu ritmo, não causam hipotensão ortostática, e só raramente são letais em sobredosagem. (Roose e Miyazaki, 2005)

Numerosos estudos exploraram já os efeitos destes fármacos em doentes com Depressão Major e Doença Cardiovascular, tendo notado que os seus efeitos não se limitam apenas à acção sobre os sintomas depressivos do doente.

O efeito dos ISRS na reactividade plaquetar foi já investigado em pacientes deprimidos com e sem patologia cardiovascular. (Jiang e Davidson, 2005) Para além de inibirem a recaptação da serotonina nas células neuronais, também a recaptação a nível plaquetar vai diminuir. Há uma interrupção da mobilização de cálcio intracelular e um aumento do tempo de coagulação.

Serebruany et al demonstraram que o tratamento com sertralina em doentes com Depressão Major e, que sofreram um síndrome coronário agudo, estava relacionado com uma redução da

activação das plaquetas mesmo com a administração concomitante de aspirina e clopidogrel. (Parissis, Fountoulaki, Paraskevaïdis, e Kremastinos, 2007)

Quando comparados com o placebo, aos doentes a tomar sertralina associava-se uma substancial redução na libertação de marcadores plaquetares e endoteliais como o PF4 (Factor Plaquetar 4), β TG (Beta Tromboglobulina), molécula de adesão celular plaquetar/endotelial 1, selectina P, tromboxano β 2, 6-ceto prostaglandina F1a, molécula de adesão celular vascular e selectina E. (Parissis, Fountoulaki, Paraskevaïdis, e Kremastinos, 2007; Jiang e Davidson, 2005). Estas diferenças foram estatisticamente significativas para a β TG e para a selectina P. (Jiang e Davidson, 2005)

Note-se que estes resultados foram notados tanto nos pacientes que respondiam ao tratamento como aos que se mostravam refractários, mas não são válidas para todos os tipos de ISRS, pois os mesmos efeitos já não se verificaram nos pacientes medicados com nortriptilina. (Roose e Miyazaki, 2005)

Os pacientes seleccionados para este estudo foram os que participaram no já referido ensaio SADHART.

Os resultados obtidos de outros estudos epidemiológicos sugerem que esta propriedade anti-plaquetar dos ISRS pode reduzir o risco de episódios de tipo isquémico, que não se verificou em pacientes a tomar outro tipo de medicação antidepressiva. (Roose e Miyazaki, 2005)

Também no tratamento farmacológico da Depressão Pós-AVC foram alcançados resultados promissores, com dados apontando para uma melhoria do prognóstico nestes doentes e um menor sofrimento psicológico. (Zavoreo, Bašić-Kes, Bosnar-Puretić, e Demarin, 2009)

Até à data, a evidência clínica mostra que é passível o uso de Inibidores Selectivos da Serotonina em doentes com Depressão Major e Doença Cardiovascular devido ao perfil cardiovascular benigno destes fármacos comparativamente aos antidepressivos tricíclicos e placebo. (Jiang e Davidson, 2005)

Apesar das descobertas recentes, ainda não surgiu uma intervenção que apresente uma redução significativa da mortalidade associada à DM e DCV. Nenhum dos ensaios clínicos realizados nos últimos anos foi bem sucedido na alteração do prognóstico destes doentes. (Frasure-Smith e Lesperance, 2005)

➤ **Exercício Físico**

O exercício físico, como forma de tratamento da Depressão Major, começa a revelar-se como eficaz. O tipo de exercício aqui contemplado e já estudado por vários autores, é o exercício físico de tipo aeróbio. (Blumenthal, 2008; Dett, Davidson, e Blumenthal, 2005)

No estudo SMILE (Standart Medical Intervention and Long-term Exercise), 156 indivíduos adultos com Depressão Major foram submetidos a vários tipos de terapias durante 4 meses, nomeadamente o exercício aeróbio sob supervisão, medicação antidepressiva (sertralina), ou uma combinação dos dois.

A medicação antidepressiva revelou uma melhoria dos sintomas nas primeiras 4 semanas de tratamento sendo a mais rápida, mas apesar de tudo, o exercício físico revelou-se tão eficaz como a terapia farmacológica no final das 16 semanas, em todos os participantes. Mais ainda, nos 6 meses de seguimento após o ensaio, demonstrou-se que o grupo randomizado para o exercício era menos provável de recair do que aqueles randomizados para a terapêutica combinada e farmacológica.

Do ponto de vista cardiovascular, o exercício aeróbico é considerado seguro nos pacientes com doença cardíaca estável. Tem benefícios comprovados e provoca alterações fisiológicas importantes

como a melhoria do funcionamento do sistema nervoso autónomo, do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renais, da função endotelial, e melhoria da hipertensão, dislipidémia, insulino-resistência e inflamação. Para além destes efeitos, há também uma acção de relevo na prevenção primária do desenvolvimento de Doença Cardiovascular.

Os estudos conduzidos com este tipo de terapêutica em doentes deprimidos com doença cardíaca concomitante constataram, na sua maioria, a existência de uma melhoria significativa dos sintomas depressivos após a conclusão de um programa de exercício. Contudo, apenas alguns deles não tinham importantes limitações metodológicas, incluindo a presença de um grupo de controlo.

Não obstante, Stern et al, e Taylor et al, nos ensaios clínicos que conduziram, constataram que nos pacientes com DCV submetidos a terapia pelo exercício comparativamente aos grupos controlo tratados com o esquema habitual, houve uma melhoria do quadro de depressão após a conclusão do esquema terapêutico.

Jolliffe et al conduziram uma meta-análise que comparou intervenções baseadas apenas no exercício, reabilitação “compreensiva” (mudanças dietéticas, de comportamentos e hábitos, e redução do stress, em adição ao exercício), e cuidados habituais, em doentes com patologia cardíaca. Comparativamente a estes últimos, as intervenções baseadas no exercício associaram-se a reduções tanto nas taxas de mortalidade geral como as devido a doença cardíaca. A reabilitação “compreensiva” por outro lado, não se associou a reduções significativas da mortalidade em geral quando comparada com os cuidados habituais, mas associou-se sim a um decréscimo do risco de morte cardíaca, embora num grau ligeiramente inferior à intervenção baseada no exercício.

Finalmente, aos participantes do já mencionado ensaio ENRICHHD (tabela 4), foi-lhes pedido o fornecimento de dados para que os pudessem categorizar em praticantes de exercício regulares ou em não praticantes de exercício regular. Após ajustar as variáveis dos padrões demográficos e historial médico, verificou-se que a prática de exercício físico regular estava associada a uma redução de

aproximadamente 40% do risco de morte, e a menos quase 30% do risco de enfarte não fatal recorrente. (Blumenthal, 2008; Dett, Davidson, e Blumenthal, 2005)

Um novo ensaio conhecido como UPBEAT (Understanding Prognostic Benefits of Exercise and Antidepressant Treatment) seleccionou 200 doentes com DM, submetendo-os de forma randomizada a tratamentos como a prática de exercício, terapia antidepressiva farmacológica e administração de placebo. Estão a ser medidos vários marcadores como a variabilidade do ritmo cardíaco, função vascular, inflamação e agregação plaquetar. Os resultados deste estudo de 5 anos deverão estar concluídos em 2011.

Repare-se que o exercício físico aeróbico actua em vários mecanismos que poderão estar associados com o aumento de risco de Doença Cardiovascular concomitantemente com a Depressão Major. Simultaneamente, surgem provas de que este tipo de intervenção mostra ser eficaz no tratamento da DM, podendo mesmo ser comparável à medicação antidepressiva, se bem que apenas em determinados subgrupos de doentes. (Blumenthal, 2008)

➤ **Terapias Psicológicas**

Nos últimos 10 anos houve a tentativa de estabelecer critérios para tratamentos psicológicos da Depressão Major baseados na evidência.

Aos tratamentos testados foram atribuídas 3 categorias consoante o número e qualidade dos estudos conduzidos nas várias intervenções. Os tratamentos de Categoria I são os mais fiéis, e foram definidos como sendo superiores ao placebo ou outro tratamento plausível em pelo menos dois estudos, sendo esta classe que irei explorar. De acordo com estes critérios, os tratamentos de Categoria I incluem a terapia comportamental, a terapia marital comportamental, a terapia cognitiva comportamental e a terapia interpessoal. (Dett, Davidson, e Blumenthal, 2005).

Dos estudos randomizados de controlo existentes em pacientes com patologia cardiovascular e Depressão Major, os já referidos MHART e ENRICHHD (tabela 4) são dos mais relevantes. Contudo, os resultados negativos destes 2 tipos de intervenções psicosociais levantam a problemática de qual será o método psicoterapêutico mais apropriado neste tipo de doentes. (Pozuelo et al, 2009)

Apesar disso não se deverá descartar de todo os resultados obtidos nestes dois estudos. No estudo ENRICHHD, os resultados iniciais indicaram que a intervenção inicial encontrava-se de facto associada a uma melhoria significativa dos sintomas depressivos quando comparada com os cuidados habituais, no tipo de doente analisado, ainda que sem repercussão nas taxas de mortalidade. A terapia cognitiva comportamental – método utilizado neste ensaio – centra-se na activação de comportamentos, na resolução activa dos problemas do doente, e na identificação dos estados cognitivos que provocam o estado depressivo, desafiando-os.

Foram então modestas as diferenças encontradas entre o grupo de controlo e o grupo intervencionado mas, importa salientar que a magnitude na melhoria da depressão é comparável aquela conseguida através da medicação anti-depressiva, incluindo a do ensaio SADHART. (Dett, Davidson, e Blumenthal, 2005)

O ensaio CREATE (tabela 4) por seu lado, continha um componente psicosocial como forma de intervenção, mas constatou-se que as sessões semanais de terapia interpessoal com a duração de 50 minutos não possuíam um maior efeito benéfico do que o conseguido pelos “cuidados clínicos”, que incluíam sessões também semanais, de 20 minutos, centrando-se na educação do doente, adesão ao tratamento e cuidados gerais. (Pozuelo et al, 2009)

Resumindo, as formas de terapia psicosocial, principalmente aquelas validadas por abordagens empíricas, parecem ser eficazes na redução dos sintomas depressivos nos doentes com patologia cardiovascular. (Dett, Davidson e Blumenthal, 2005) Há, contudo ainda, a necessidade de estabelecer qual o tipo de psicoterapia adequado para este tipo de doentes.

Poderá criar-se uma intervenção especificamente para o tratamento dos pacientes com Depressão Major e Doença Cardiovascular escolhendo-se para tal, um método à semelhança dos “cuidados clínicos” (sessões semanais que se centram na educação do doente, adesão ao tratamento e cuidados gerais), ou uma breve terapia centrada no comportamento, já utilizada no estudo IMPACT - “Improving Mood Promoting Access to Collaborative Care Treatment” – a nível dos cuidados primários de saúde.

Não deve ser posta de parte a possibilidade de que este tipo de tratamentos , com o propósito de desvendar problemas ou factores de “stress” do doente, possam revelar-se desadequados. (Pozuelo et al, 2009)

➤ **Terapias dietéticas, botânicas e da energia**

Uma miríade de tratamentos botânicos, dietéticos, e baseados na energia, foram já estudados em ambiente controlado, com estudos duplamente cegos, em pacientes deprimidos. São exemplos:

1. Uso da planta *Hypericum perforatum* (“St. John’s Wort”)
2. Administração de S-adenosilmetionina
3. Ácidos Gordos Essenciais Ómega-3
4. Picolinato de Crómio
5. Acupunctura

No tratamento botânico, existem já provas sólidas que apontam este tipo de terapêutica como sendo superior ao uso de placebo, apesar de existirem dados recentes fornecidos por Davidson e Wagner que referem o efeito antidepressivo desta planta como sendo menos forte do que aquilo que se pensava.

No caso da S-adenosilmetionina, os dados existentes são razoavelmente coerentes para se continuar a averiguar os seus efeitos na DM.

Contudo, para as restantes terapêuticas não estão disponíveis dados suficientes provenientes de ensaios bem controlados para se conseguir fazer um balanço correcto acerca dos efeitos da sua aplicação. São no entanto campos promissores que merecem ser investigados.

Importa referir que nenhuma destas cinco abordagens foi adequadamente avaliada em pacientes com Depressão Major e Doença Cardiovascular. (Dett, Davidson, e Blumenthal, 2005)

Termino assim esta abordagem aos métodos terapêuticos que são objecto de estudo, e no caso de alguns, aplicados no tratamento dos indivíduos que padecem de DM e DCV.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Sabe-se hoje que as doenças não comunicáveis, crónicas, e de longo termo, são a principal causa de mortalidade a nível global.

As sondagens da “World Health Organization” indicam que a depressão tem o efeito com maior repercussão em termos de deterioração da saúde, em comparação com outras patologias crónicas. A Depressão Major cria um círculo vicioso de efeitos prejudiciais na saúde física e emocional do doente.

De modo semelhante, o síndrome coronário agudo, exemplo de Doença Cardiovascular, é simultaneamente exigente a nível psicológico e físico, sendo comum o desencadear de depressão como consequência deste síndrome.

Apesar de variadíssimos investigadores terem já procedido a buscas exaustivas para encontrar a razão exacta que leva ao aumento do risco de efeitos cardiovasculares adversos nos doentes com o tipo de ansiedade generalizada como aquela causada pela depressão, esta ainda não foi identificada. (World Federation for Mental Health, 2010)

Aos Mecanismos:

Como descrevi anteriormente, não existe um só modelo que integre todas as possíveis relações e mecanismos que possam explicar a ligação entre Depressão Major e Doença Cardiovascular. Esta relação pode ter inclusivé características não contempladas por qualquer um dos pontos acima mencionados, se bem que com o avanço dos métodos de estudo e de toda a tecnologia disponível, tal hipótese se torna cada vez mais remota.

Há para já, vários mecanismos contemplando factores comportamentais, neurotransmissores, prostaglandinas, disrupções de vias fisiológicas, alterações da concentração de várias moléculas e compostos, genes, tipos celulares, “stress” e órgãos-alvo atingidos.

Provavelmente nenhum deles será determinante na explicação desta relação, uma vez que não são estanques. É extremamente difícil fazer uma abordagem simplista de temas e mecanismos que se encontram relacionados entre si, sendo a explicação mais plausível da interligação da Depressão Major e Doença Cardiovascular, uma que englobe pelo menos uma parte de cada um dos factores.

Importa também realçar que nem todos os mecanismos descritos se encontram estudados uniformemente, como será de esperar. Alguns só recentemente foram considerados enquanto que outros foram já alvo de estudos rigorosos e bem fundamentados. É prematuro descartar uma ou outra possibilidade por falta de dados que a sustentem – grande parte necessita ainda de estudos mais aprofundados.

Resumindo, toda a listagem descrita ilustra bem o facto de que tanto uma patologia como a outra, não têm repercussões apenas nos locais mais aparentes. Fazem parte do conjunto intrincado de sistemas e fenómenos que é o corpo humano, sendo errado compartimentá-las.

Aos Tratamentos:

Todas as formas terapêuticas empregues no tratamento dos doentes com Depressão Major e Doença Cardiovascular ainda não deram provas de serem suficientemente eficazes. Infelizmente ainda não se verificaram alterações estatisticamente significativas nas taxas de mortalidade em nenhum dos ensaios clínicos conduzidos até á data.

Uma das explicações plausíveis para este facto é a de que todos os estudos careceram de poder estatístico para poderem detectar diferenças significativas da mortalidade e morbidade deste tipo de doentes.

Para obter resultados traduzíveis em termos estatísticos, como por exemplo para confirmar uma redução do risco relativo em 20% num ensaio randomizado semelhante ao SADHART através do uso da sertralina, uma amostra de pelo menos 4000 doentes seria necessária, tendo isto um custo estimado de 200 milhões de dólares. (Jiang, 2008)

Contudo, nalguns dos estudos bem conduzidos e ainda que a tradução estatística não fosse a desejada, houve de facto melhoria dos sintomas depressivos, com aumento da qualidade de vida dos doentes. São exemplos a terapia farmacológica com Inibidores da Recaptação da Serotonina, a terapia com exercício físico, e a terapia cognitiva comportamental, que se revelam promissores. Há que ter atenção áqueles tratamentos que podem ter interações medicamentosas potencialmente nefastas para o doente, como é o caso da planta *Hypericum perforatum*, sendo um risco que exige maior investigação.

Em última análise, poderá ser possível identificar o tipo de doentes com ambas as patologias que irão responder com um maior grau de intensidade a um tipo particular de tratamento, consoante as suas características psicológicas, demográficas, e da própria doença em curso.

Apesar de ainda não se conseguir recomendar qualquer tratamento preferencial para a depressão, no sentido de reduzir o risco cardiovascular, não há hoje em dia razão para que não se proceda à terapia antidepressiva nos doentes com DM e DCV, por quanto mais não seja para a melhoria da sua qualidade de vida. (Dett, Davidson, e Blumenthal, 2005)

Concluindo:

Os indivíduos com doença física crónica deparam-se com exigentes programas de tratamento e com a necessidade de conseguirem gerir toda a ansiedade criada. A própria natureza debilitante da depressão e da doença Cardiovascular podem reduzir ainda mais a sua qualidade de vida.

È uma falha comum, encarar a saúde mental e física como áreas estanques, onde não existe um plano de cuidados que abranja estes dois campos.

A Organização Mundial de Saúde e a Associação Mundial de Médicos de Família destacaram que com treino e um planeamento apropriado, os prestadores de cuidados de saúde primários podem dirigir-se à patologia física e mental simultaneamente, o que já acontece em vários sistemas de saúde de diversos países.

Isto foi e está a ser conseguido através dos programas de investigação que visam uma melhor compreensão do impacto da ansiedade no prognóstico médico. Deve-se continuar este tipo de investigações de modo a conseguir desenvolver abordagens baseadas na evidência no que toca aos cuidados prestados ao doente. (World Federation for Mental Health, 2010)

Este trabalho teve como objectivo, explorar os mecanismos que interligam a Depressão Major e a Doença Cardiovascular numa perspectiva alargada e dinâmica, para facilitar a compreensão dos métodos terapêuticos empregues em ambas as patologias e quais as suas repercussões na saúde no que respeita à morbilidade e mortalidade. Foi realizada com o propósito de concentrar parte da informação que existe actualmente sobre estes temas, num só documento. Juntamente com outros trabalhos, pode ser o ponto de partida para investigações dirigidas em qualquer um dos pontos aqui contemplados.

A DM não deve ser vista como uma patologia meramente mental, assim como a DCV não deverá considerar-se como um problema apenas de vasos e músculo.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Manuel João Quartilho por toda a atenção, dedicação, e orientação prestadas na realização do presente trabalho, sempre com o intuito de o tornar mais completo e exacto.

BIBLIOGRAFIA

American Heart Association. About Heart Attacks. Updated 2010 October 25. Documento na Internet em http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/AboutHeartAttacks/About-Heart-Attacks_UCM_002038_Article.jsp, consultado a 18/11/2010

American Psychiatric Association. DSM-IV – Manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais, 4ª Edição. Climepsi editores: Lisboa 1996

Blumenthal JA (2008) Depression and coronary heart disease: Association and implications for treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Volume 75, Supplement 2

Camus V, Kraehenbühl H, Preisig M, Christophe JB, Waeber G (2003) Geriatric depression and vascular diseases: what are the links? Elsevier B.V. 10.1016/j.jad.2003.02.003

Carney RM, Freedland KE (2009) Depression and heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Volume 76 Supplement 2

Direcção Geral de Saúde. Programa Nacional de Prevenção das Doenças Cardiovasculares (2007) Documento na Internet em <http://www.dgs.pt/>, consultada a 18/11/2010

Esler M (2009) Depressive illness, the sympathetic nervous system and cardiac risk. *Journal of Hypertension*, 27:2349-2350

European Heart Journal. The Definition of Heart Failure. Documento na Internet em <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/4/7/445.extract>, consultado a 18/11/2010

Evans DL et al (2005) Mood Disorders in the Medically III: Scientific Review and Recommendations. *Biol Psychiatry* 58:175-189

Felitti VJ et al (1998) Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults. *American Journal of Preventive Medicine*, Volume 14, Number 4:245-258

Frasure-Smith N, Lesperance F (2010) Depression and cardiac risk: present status and future directions. *Heart*, Volume 96 No. 3

Frasure-Smith N, Lesperance F (2005) Reflections on Depression as a Cardiac Risk Factor. *Psychosomatic Medicine* 67, Supplement 1:S19-S25

Jiang W (2008) Impacts of depression and emotional distress on cardiac disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, Volume 75, Supplement 2

Jiang W, Davidson JRT (2005) Antidepressant therapy in patients with ischaemic heart disease. *American Heart Journal* 150:871-81

Lett AS, Davidson J, Blumenthal JA (2005) Nonpharmacologic Treatments for Depression in Patients with Coronary Heart Disease. *Psychosomatic Medicine* 67, Supplement 1:S58-S62

Lippi G, Montagnana M, Favalaro EJ, Franchini M (2009) Mental Depression and Cardiovascular Disease: A Multifaceted, Bidirectional Association. *Semin Thromb Hemost* 35:325-336

Mosovich SA et al. (2007) New insights into the link between cardiovascular disease and depression. *International Journal of Clinical Practice*, 62, 3, 423-432

Kubzansky LD (2007) Sick at heart: The pathophysiology of negative emotions. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Volume 74, Supplement 1

Parissis JT et al (2006) Depression in coronary artery disease: Novel pathophysiologic mechanisms and therapeutic implications. *International Journal of Cardiology* 116, 153-160

Parissis J, Fountoulaki K, Paraskevaidis I, Kremastinos DT (2007) Sertraline for the treatment of depression in coronary artery disease and heart failure. *Expert Opinion Pharmacotherapy* 8(10):1529-1537

Pinto VLM, Brunini TMC, Ferraz MR, Okinga A, Mendes-Ribeiro AC (2008) Depression and Cardiovascular Disease: Role of Nitric Oxide. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medical Chemistry*, 6, 142-149

Pozuelo L et al (2009) Depression and heart disease: What do we know, and where are we headed. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, Volume 76, Number 1

Pratt AG, Norris ER, Kaufmann M (2005) Peripheral vascular disease and depression. *Journal of Vascular Nursing*, 23:123-127

Pfeil M, Gray R, Lindsay B (2009) Depression and stroke: a common but often unrecognized combination. *British Journal of Nursing*, Volume 18, No 6

Roose SP, Myazaki M (2005) Pharmacologic Treatment of Depression in Patients With Heart Disease.

Psychosomatic Medicine 67, Supplement 1:S54-S57

Santos M et al (2009) The neuroanatomical model of post-stroke depression: Towards a change of focus? *Journal of the Neurological Sciences* 283, 158-162

Shimbo D, Chaplin W, Crossman D, Hass D, Davidson KW (2005) Role of Depression and Inflammation in Incident Coronary Heart Disease Events. *American Journal of Cardiology*; 96:1016-1021

Somberg TC, Arora RR (2008) Depression and Heart Disease: Therapeutic Implications. *Cardiology*, 111:75-81

Teixeira S (2010) Factores de *Stress* em Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Teper E and O'Brien J (2008) Vascular factors and depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 23: 993-1000

World Health Organization. Cardiovascular Diseases. Fact Sheet N° 317, Updated September 2009. Documento na Internet em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>, consultada a 18/11/2010

World Mental Health Day - October, 2010: Mental Health and Chronical Physical Illnesses: The Need for Continued and Integrated Caring. World Federation for Mental Health

Zavoreo I, Bašić-Kes V, Bosnar-Puretić M, Demarin V (2009) Post-Stroke Depression. *Acta Clin Croat* 48:329-333

Zuluaga MC et al (2010) Mechanisms of the association between depressive symptoms and long-term mortality in heart failure. *American Heart Journal*; 159:231-7