



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Sofia Martinho de Oliveira Santareno

**A complexa relação entre depressão e doença cardiovascular:  
evidência que suporta a relação fisiopatológica**

Abril, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Sofia Martinho de Oliveira Santareno

**A complexa relação entre depressão e doença cardiovascular:  
evidência que suporta a relação fisiopatológica**

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Psiquiatria e Saúde Mental**

**Trabalho efectuado sobre a Orientação de:**

**Prof. Doutor Rui Coelho**

Revista: Arquivos de Medicina

Abril, 2010

**FMUP**

**Nome:** Sofia Martinho de Oliveira Santareno

**Endereço electrónico:** m04197@med.up.pt

**Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:**

A complexa relação entre Depressão e Doença Cardiovascular: Evidência que suporta a relação fisiopatológica

**Nome completo do Orientador:** Rui Manuel Bento Almeida Coelho

**Ano de conclusão:** 2010

**Designação da área do projecto de opção:**

Psiquiatria e Saúde Mental

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio~~ (*cortar o que não interessar*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2010

Assinatura: \_\_\_\_\_

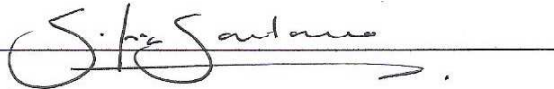
*S. Sofia Santareno*

Eu, Sofia Martinho de Oliveira Santareno, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801197, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2010

Assinatura: \_\_\_\_\_



**Exms.:**

Dr. Dominique L, Dr. Musselman M, Dr. Dwight L,  
Dr. Evans MD, Dr. Charles B and Dr. Nemeroff M  
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences,  
Emory University School of Medicine,  
Atlanta,  
GA 30322,  
United States of America

Faculty of Medicine of Porto, Portugal  
Oporto, 16th of March, 2010

**Issue:** Authorization to adapt an image and table from an article

I'm a student of the 6th grade of Medicine from the Faculty of Medicine of Porto, Portugal. As purposed by the "Bologna Treaty", I have to present a scientific article as master thesis at the end of my studies. The title of my paper is "The complex relationship between Depression and Cardiovascular Disease: Evidence that supports the pathophysiological relationship". As purposed by my professor (Professor Dr. Coelho, R), I should try to publish it. As so, I'm requiring the authorization to adapt the 'figure 1' and the 'table 2' from the article "Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. Arch Gen Psychiatry 1998;55:580-92", PMID: 9672048.

I look forward to a response by email, post or fax.

Academic greetings,



Sofia Santareno

Student of the 6<sup>th</sup> grade of Medicine,  
Faculty of Medicine of Porto, Portugal

sofiasantareno@hotmail.com  
Rua Maria Feliciana nº104 1º-hab.15  
4465-280 Matosinhos  
Portugal  
Fax.: 00351 22 50 74 37 9

# **A COMPLEXA RELAÇÃO ENTRE DEPRESSÃO E DOENÇA CARDIOVASCULAR: EVIDÊNCIA QUE SUPORTA A RELAÇÃO FISIOPATOLÓGICA**

## **DEPRESSÃO E DCV: RELAÇÃO FISIOPATOLÓGICA**

**Sofia Martinho de Oliveira Santareno**

**Faculdade de Medicina da Universidade de Porto**

### *Correspondência*

Sofia Martinho de Oliveira Santareno

Morada: Vale d'Ajuda II Bloco F nº79 – AP, 9000-115 Funchal, Madeira, Portugal

Telefone: 00351 913525425

Email: m04197@med.up.pt

### *Agradecimentos*

Agradeço ao Professor Doutor Rui Coelho, a orientação, revisão crítica e o apoio prestado em todas as fases da elaboração deste Projecto de Opção.

Agradeço à Biblioteca da Faculdade de Medicina do Porto pela cedência de bibliografia usada na elaboração do Trabalho, e à disponibilidade de Olga Rodrigues.

### *Contagem de Palavras*

Abstract: 221

Resumo: 234

Texto Principal: 4689

## ***Abstract***

Depression and cardiovascular disease are two of the major causes of morbidity and mortality in modern occidental society. Moreover, health care costs are higher and quality of life is lower in depressed patients with coronary heart disease. However, to what extent depressive symptoms and clinical diagnosis of minor or major depression, in fact contribute to the incidence, morbidity, mortality and prognosis of cardiovascular disease?

This article summarizes the emerging literature on the relationship between mood disorders and cardiovascular disease. Major, minor depression and depressive symptoms are mostly underdiagnosed and undertreated in cardiovascular patients, although several studies have found that they are important risk factors for the development of cardiovascular disease and death, in particular from acute myocardial infarction.

This literature review is derived from a search in MEDLINE (1966 - February 2010) based on the MeSH terms "major depression", "psychiatry", "cardiovascular disease" and "pathophysiology" and the limits "humans" and "english" . The reference section of relevant articles was used as a source of additional studies.

Based on this review, we conclude that behavioral (personality, acute and chronic stress, adherence, lifestyle) and biological mechanisms (dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal, autonomic nervous system, platelet reactivity, endothelial dysfunction, inflammation) are responsible for this relationship. The latest scientific evidence supports the depression as an important cardiovascular risk factor in both healthy individuals and with cardiovascular disease.

## ***Keywords***

Major Depression; Psychiatry; Cardiovascular Disease; Pathophysiology.

## **Resumo**

A depressão e a doença cardiovascular constituem duas das principais causas de morbi-mortalidade na sociedade ocidental moderna. Além disso, os custos de cuidados de saúde são mais elevados e a qualidade de vida menor nos doentes deprimidos com doença coronária. Mas, até que ponto os sintomas depressivos e o diagnóstico clínico de depressão quer *minor*, quer *major*, contribuem efectivamente para a incidência, morbi-mortalidade e prognóstico da doença cardiovascular?

Este artigo resume a literatura emergente sobre a relação entre perturbações do humor e doença cardiovascular. A depressão *major*, *minor* e os sintomas depressivos encontram-se na maioria subdiagnosticados e subtratados em doentes cardiovasculares, apesar de desde 1960 vários estudos terem concluído que constituem importantes factores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular e morte nomeadamente por enfarte agudo do miocárdio.

Esta revisão da literatura é derivada duma pesquisa na MEDLINE (1966 - Fevereiro 2010) com base nos termos MeSH "*major depression*", "*psychiatry*", "*cardiovascular disease*", e "*pathophysiology*", e os limites "*humans*" e "*english*". A secção de referências de artigos relevantes foi utilizada como fonte adicional de estudos.

Com base nesta revisão, concluímos que mecanismos comportamentais (personalidade, *stress* crónico e agudo, adesão terapêutica, hábitos de vida) e biológicos (desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, sistema nervoso autónomo, reactividade plaquetária, disfunção endotelial, inflamação) são responsáveis por esta relação. A evidência científica mais recente apoia a depressão enquanto importante factor de risco cardiovascular em indivíduos quer saudáveis, quer com doença cardiovascular.

## **Palavras-chave**

Depressão *Major*; Psiquiatria ; Doença Cardiovascular; Fisiopatologia.

<i>Índice</i>	<i>Páginas</i>
<i>I. Lista de Tabelas</i>	<i>5</i>
<i>II. Lista de Figuras</i>	<i>6</i>
<i>III. Lista de Abreviaturas</i>	<i>7</i>
<i>1. Introdução</i>	<i>9</i>
<i>2. Epidemiologia</i>	<i>10</i>
<i>2.1. Depressão e Doença Cardiovascular</i>	<i>10</i>
<i>2.1.1. Estudos transversais</i>	<i>10</i>
<i>2.1.2. Estudos prospectivos</i>	<i>11</i>
<i>3. Fisiopatologia</i>	<i>11</i>
<i>3.1. Factores Psicossociais</i>	<i>12</i>
<i>3.1.1. Personalidade</i>	<i>12</i>
<i>3.1.2. Relação entre stress mental e depressão</i>	<i>13</i>
<i>3.1.2.1. Stress crónico – um cenário de susceptibilidade do miocárdio</i>	<i>14</i>
<i>3.1.2.2. Eventos de vida geradores de stress agudo</i>	<i>15</i>
<i>3.1.3. Adesão terapêutica</i>	<i>16</i>
<i>3.1.4. Depressão pós-EAM: factor de risco para novo evento cardiovascular</i>	<i>17</i>
<i>3.2. Factores Biológicos</i>	<i>17</i>
<i>3.2.1. Hiperactividade do eixo HHS</i>	<i>17</i>
<i>3.2.2. Sistema nervoso autónomo - diminuição da variabilidade da frequência cardíaca</i>	<i>19</i>
<i>3.2.3. Alteração da actividade plaquetária</i>	<i>20</i>
<i>3.2.4. Disfunção Endotelial</i>	<i>21</i>
<i>3.2.5. Alteração da resposta imune/inflamatória</i>	<i>22</i>
<i>4. Breves considerações sobre terapêutica</i>	<i>23</i>
<i>5. Conclusões</i>	<i>24</i>
<i>Referências</i>	<i>25</i>
<i>Tabelas</i>	<i>34</i>
<i>Figuras</i>	<i>36</i>

*Lista de Tabelas*

*Páginas*

<i>Tabela 1 – História de depressão e risco subsequente de doença cardiovascular</i>	<i>34</i>
--	-----------

*Lista de Figuras*

*Páginas*

*Figura 1 – Relação entre depressão e doença cardiovascular* 36

## ***Lista de Abreviaturas***

DSM-IV – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition*

DAC – Doença Arterial Coronária

EUA – Estados Unidos da América

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

DCV – Doença Cardiovascular

FR – Factor(es) de Risco

FRCV – Factor(es) de Risco Cardiovascular

RR – Risco Relativo

IC – Insuficiência Cardíaca

CVP – Contrações Ventriculares Prematuras

PCR – Proteína C Reactiva

HSCL-25 – *Hopkins Symptom Checklist-25*

HTA – Hipertensão Arterial

PA – Pressão Arterial

FC – Frequência Cardíaca

FLC – Factor de Libertação de Corticotropina

HHS – Hipotálamo-Hipófise-Supra-renal

SA – Simpático-Adrenal

VFC – Variabilidade da Frequência Cardíaca

SNS – Sistema Nervoso Simpático

ADT – Antidepressivos Tricíclicos

SNP – Sistema Nervoso Parassimpático

FEVE – Fracção de Ejecção do Ventrículo Esquerdo

AVC – Acidente Vascular Cerebral

DMF – Dilatação Mediada pelo Fluxo

VEGF – Factor de Crescimento Endotelial Vascular

IL – Interleucina

ICAM-1 – Molécula de Adesão Intercelular-1

SSRI – Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina

## 1. Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão é a principal causa de incapacidade(1). A nível mundial, a depressão *major*, definida pelo DSM-IV(*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition*), tem uma prevalência de 3-5 % nos homens e 8-10 % nas mulheres e tendência a aumentar - mais que duplicou nos anos noventa(2,3). A média de frequência de depressão na comunidade é cerca de 13%(4). Nos cuidados primários, a prevalência de depressão *major* varia entre 2-16% e 9-20% para todas as perturbações depressivas, e é maior nos doentes internados(5,6). Segundo o *National Comorbidity Study*, prevalência de distímia durante a vida é de 5%(7).

A depressão *minor* (sintomas depressivos menos graves que depressão *major* ou distímia) é igualmente comum na comunidade (cerca de 20%) e cuidados primários de saúde(6,8). Segundo o *Epidemiologic Catchment Area Study*, a prevalência de sintomas depressivos *minor* durante a vida é de 23% contra 6% de depressão *major* e distímia(8).

Os factores psicossociais estão, desde há muito, implicados na sua etiologia. Recentemente a depressão foi sugerida como importante factor preditivo de DAC(9,10). Ainda que raramente diagnosticada em doentes DAC, o diagnóstico e tratamento da depressão é fundamental, sobretudo em doentes pós- enfarte agudo do miocárdio (EAM), dado afectar a adesão terapêutica, reabilitação, aumentar a morbi-mortalidade e prever eventos cardíacos futuros(11-14).

Desde 1960, vários estudos têm investigado a relação entre doença cardiovascular (DCV), nomeadamente DAC, e depressão *major*, *minor* ou sintomas depressivos. Esta revisão da literatura é derivada duma pesquisa na MEDLINE (1966 - Fevereiro 2010) usando os termos MeSH "*major depression*", "*psychiatry*", "*cardiovascular disease*", e "*pathophysiology*", e os limites "*humans*" e "*english*". A secção de referências de artigos relevantes foi utilizada como fonte adicional de estudos.

## **2. Epidemiologia**

### **2.1. Depressão e Doença Cardiovascular**

A depressão continua a ser encarada com cepticismo enquanto factor de risco (FR) individual para DAC. Esta relação foi muitas vezes justificada por perturbações concomitantes que constituem factores de risco cardiovascular (FRCV). Inicialmente, a prevalência de depressão em doentes DAC foi estimada entre 18-60%(12,15). Posteriormente foi actualizada para 16-23%, apesar da fraqueza (instrumentos de diagnóstico de depressão não modificados, exclusão de doentes pela gravidade de DCV, medição de sintomas depressivos em diferentes alturas após admissão hospitalar) e diferenças metodológicas (populações não semelhantes, diferentes instrumentos de diagnóstico, estatuto hospitalar ou doença cardíaca não especificada) de alguns estudos(11,14).

O risco relativo (RR) de DAC associado à depressão em doentes inicialmente sem DAC clínica é estimado em 1,5(11). Doentes com DAC e depressão têm 2-3 vezes maior risco de eventos cardiovasculares futuros comparativamente àqueles sem depressão, independentemente da patologia cardíaca de base(11).

Apesar da gravidade da DCV constituir uma das variáveis mais importantes associada à depressão em doentes com outras comorbilidades, os estudos de DAC não verificam maior prevalência de depressão associada a DCV mais avançada ou maior nível de incapacidade(11,13).

#### **2.1.1. Estudos transversais**

De acordo com estudos transversais, a prevalência de depressão é maior em doentes DAC (14 - 47% versus 4-7% na população geral)(16,17). A prevalência desce para 15-20% se o diagnóstico se basear nos critérios DSM-IV(7,8). As taxas mais elevadas verificaram-se entre doentes com angina instável ou a aguardar por cirurgia de *bypass* coronário(18).

Um dos estudo transversais mais recentes verificou que a duração média de cada episódio de depressão *major* ronda os  $8,1 \pm 6,7$  meses(19).

A principal desvantagem deste tipo de estudos é a possibilidade de viés de selecção ou outros, daí a necessidade de condução de estudos prospectivos.

### **2.1.2. Estudos prospectivos**

A **Tabela 1** resume os estudos prospectivos mais rigorosos (instrumentos estruturados, controlo de factores demográficos e FRCV) que avaliaram o impacto de factores psicológicos na DCV. Estes estudos utilizam nomeadamente medidas dimensionais próprias, o que relativamente às categóricas, tem a grande vantagem de aumentar o poder estatístico para pequenos efeitos e permitir calcular o RR de DCV.

*Frasure-Smith et col.*(11,13) verificaram taxas mais elevadas de mortalidade por DCV em doentes com depressão *major*; a depressão constitui um predictor de mortalidade aos 6 meses (exclusão de outros FR: EAM prévio, disfunção ventricular esquerda) e aos 18 meses pós-EAM (controlo de outros predictores de mortalidade: EAM prévio, class *Killip*, frequência de *Liukkonen* contracções ventriculares prematuras [CVP]).

Recentemente, *Liukkonen et col.*(33) verificaram que nos homens, proteína C reactiva(PCR) $\geq 1.0$ mg/L aumenta a probabilidade de depressão grave actual ou recorrente em 1,7 e 3,1 vezes, respectivamente; PCR $>3.0$  mg/L aumenta-a 4.1 vezes. Não verificaram associações estatisticamente significativas em mulheres (ainda que não tenham considerado o ambiente hormonal). Outra limitação deste estudo foi a colheita transversal dos dados, apesar se tratar do acompanhamento prospectivo de um coorte de nascimento; assim depressões prévias podem não ter sido consideradas.

Concluimos que a maioria destes estudos refere um aumento na morbi-mortalidade cardiovascular em doentes com sintomas depressivos ou depressão *major*, o que sugere que a depressão, mais do que uma mera resposta emocional à DCV, constitui um FRCV independente.

### **3. Fisiopatologia**

A depressão constitui um FRCV, tanto em saudáveis como em indivíduos com DCV diagnosticada. A etiologia desta relação parece multifactorial (factores psicossociais e biológicos). Apesar do maior poder estatístico dos estudos prospectivos, a maioria da evidência fisiopatológica provém de estudos transversais.

### **3.1. Factores Psicossociais**

#### **3.1.1. Personalidade**

O papel da personalidade na DCV revelou-se até agora controverso. Aparentemente, traços da personalidade tipo A (hostilidade, cinismo, raiva) estão associados a maior risco cardiovascular(34). Um indivíduo deste tipo apresenta um estado depressivo mascarado por hiperactividade e agressão, que reforçam outros FRCV (ex: aterosclerose)(35). Expostos a trabalhos frustrantes, estes indivíduos revelam uma resposta cardiovascular exagerada(36).

*Coelho et col.*(37) conduziram um estudo caso-controlo na comunidade portuguesa para comparar vários índices psicométricos entre doentes com primeiro EAM e sem história de EAM. Aqueles com EAM exibiram com mais frequência personalidade tipo A e sintomas depressivos e piores classificações de bem-estar geral e qualidade de vida que os controlos (mesmo após ajuste de outros FRCV). O papel dos factores psicossociais parece independente de outros FRCV.

Recentemente, *Denollet*(38) analisou o papel das duas principais características da personalidade tipo D (afectividade negativa, inibição social)na DCV. Verificou-se que esta é mais comum na DAC de risco e que os traços de pequena ordem(disforia/tensão;reticência/retirada) estão mais associados à hipertensão arterial (HTA). Mais tarde, *Denollet e Kupper*(39) confirmaram os mesmos resultados.

Outros traços da personalidade e perturbações afectivas parecem estar associados a DAC. O *Normative -Aging Study* acompanhou (7-8anos) 1305 homens com média de 62 anos, sem DAC, que preenchiam os critérios do Inventário Multifásico de Personalidade de Minnesota; aqueles com mais depressão, raiva ou competitividade social tiveram maior risco de DAC(incluindo EAM não fatal e morte por causa coronária), em comparação com aqueles com menores níveis desses traços(40,41). Noutro estudo, o traço de submissão (comportamento tipo B), foi protector contra EAM, sobretudo nas mulheres relativamente aos controlos (RR 0,59 e 0,69, respectivamente)(42).

Achamos que mais estudos são necessários para determinar os mecanismos desta relação e de que forma estes doentes podem beneficiar duma intervenção psicossocial.

### **3.1.2. Relação entre stress mental e depressão**

Parece existir uma relação entre *stress* agudo/crónico-depressão, risco de EAM e morte súbita. A resposta ao *stress* e à depressão *major* partilham semelhanças: pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) elevadas, hiperexcitação e mobilização de energias armazenadas, são controlados pelo *locus coeruleus* e núcleo central da amígdala (inervados por terminações nervosas ricas em factor de libertação de corticotropina[FLC]). No entanto, também diferem nalguns aspectos. Na depressão, a falência dos mecanismos contra-reguladores gera uma versão sustentada dum fenómeno transitório (hiperactividade dos sistemas Hipotálamo-Hipófise-Supra-renal [HHS] e Simpático-Adrenal [SA]). O *stress* mental constitui um desequilíbrio entre exigências ambientais e capacidade de adaptação individual; a nível crónico, contribui para criar um cenário de susceptibilidade no miocárdio; a nível agudo, pode gerar estadios transitórios responsáveis pela morte súbita.

*Jiang et col.*(43) acompanharam 126 doentes DAC durante 5 anos: a isquemia do miocárdio induzida por *stress* mental estava associada a taxas significativamente mais elevadas de eventos cardíacos subsequentes, independentemente de outros FRCV. A isquemia do miocárdio parece medear a relação *stress* psicológico—eventos cardíacos.

O estudo mundial INTERHEART avaliou FRCV em mais de 11000 doentes com primeiro EAM e 13000 controlos de 52 países(44). Os eventos de vida geradores de *stress* (separação conjugal, divórcio, perda de emprego, reforma, perda cultural, insucesso empresarial, violência, conflitos intra-familiares, ferimentos graves, doença, morte ou doença grave de um familiar próximo/cônjuge) ocorreram mais frequentemente no ano anterior nos doentes que nos controlos (16,1% contra 13,0%). O luto ou separação foram particularmente relevantes para a morte súbita por DCV(45). Verificou-se um aumento de 40% na taxa de mortalidade nos 6 meses pós-luto em viúvas de meia-idade (mais de metade por causa cardiovascular) (46). Desconhece-se, se por mudanças do estilo de vida durante o período de luto, se pelo *stress* em si.

O suporte social desempenha um papel importante enquanto amortecedor de eventos de *stress*. Um estudo prospectivo verificou que a reforma aumenta em cerca de 80% o risco de morte cardiovascular; se compensada por uma rede de suporte afectivo e social sólida e satisfatória, este risco diminui significativamente(47). Baixos níveis de apoio emocional/social e raiva associam-se a

maior risco de progressão da DAC, independentemente da medicação ou outros FRCV(48). Um estudo durante 5 anos com 292 mulheres hospitalizadas por EAM, conclui que dois ou mais sintomas depressivos e a falta de integração social constituem preditores independentes da recorrência de eventos cardíacos (morte, EAM, revascularização)(49). Outro estudo comparou 130 doentes com EAM ou angina instável e 102 controlos hospitalizados por trauma agudo e verificou que os doentes cardíacos tinham níveis mais elevados de isolamento social, auto-culpa, evasão e experiências de vida mais dolorosas(50).

### **3.1.2.1. Stress crónico – um cenário de susceptibilidade do miocárdio**

O *stress* crónico actua directa (agravamento da aterosclerose coronária e HTA) e indirectamente (hábitos adversos que favorecem FRCV, isquemia, arritmias, reactividade plaquetária e viscosidade sanguínea) enquanto FRCV. O *stress* psicossocial crónico é elevado em 15%, moderado em 6% e baixo em 80% dos adultos; o risco para primeiro evento cardiovascular é significativamente maior naqueles com *stress* moderado ou elevado(51).

O aumento tensional em resposta ao *stress* encontra-se bem descrito em humanos (catecolaminas plasmáticas) e tende a normalizar após a remoção do evento(52). No entanto pode verificar-se uma resposta cardiovascular exagerada ao *stress* crónico em indivíduos geneticamente predispostos (HTA familiar) comparativamente a normotensos.

O *stress* crónico pode contribuir para o desenvolvimento precoce e progressão da aterosclerose. A adrenalina parece induzir a mobilização de ácidos gordos livres e aumentar o colesterol(53). Por outro lado, as artérias ateroscleróticas dilatam precariamente e até sofem vasoconstricção durante o *stress* mental(54).

O *stress* mental eleva a FC e PA: aumentam as necessidades cardíacas, e a vasoconstricção coronária por sua vez reduz o fluxo sanguíneo e a oferta de oxigénio ao miocárdio, podendo gerar-se angina. Um estudo prospectivo verificou que doentes com angina (sobretudo mulheres) experienciavam mais eventos de *stress*, sintomas psicossomáticos, maiores pontuações de hostilidade e menores de bem-estar (embora o comportamento do tipo A e hostilidade sejam menos prevalentes em mulheres)(55).

A acção indirecta do *stress* crónico na DCV, verifica-se através de hábitos de vida que constituem FRCV *major*: maior consumo alcoólico, inactividade física, tabagismo e factores dietéticos(55,56). Apesar do efeito protector cardiovascular sugerido pelo consumo moderado de álcool, níveis elevados aumentam a taxa de mortalidade, sobretudo em mulheres(56). Quanto à actividade física, indivíduos activos têm menores taxas de depressão relativamente a sedentários; se indivíduos inactivos se tornarem activos, diminui igualmente a probabilidade de deprimirem(57,58). Relativamente à dieta, o *Heart and Soul Study* concluiu que o consumo de níveis baixos de ácidos-gordos omega-3 (propriedades antiarrítmicas) aumenta o risco cardiovascular e está envolvido na fisiopatologia da depressão (em populações saudáveis ou com DAC)(59).

### **3.1.2.2. Eventos de vida geradores de stress agudo**

Quando a homeostasia fisiológica é perturbada por eventos físicos/psicológicos, pode gerar-se uma resposta aguda ao *stress* que predispõe a actividade ventricular anormal (diminuição do limiar de fibrilação por mecanismos de controlo central), aumentando a actividade ectópica e o risco de fibrilação ventricular. Uma disrupção transitória (EAM, activação plaquetária, variações neuroendócrinas) num miocárdio doente (cicatriz, hipertrofia pós-EAM) pode causar uma arritmia maligna responsável por morte súbita (causa mais comum de mortalidade nos doentes DAC). O nervo vago exerce actividade antiarrítmica por acção directa no miocárdio e hiperactividade parassimpática, constituindo factor de protecção num miocárdio electricamente instável pelo tónus adrenérgico diminuído.

Um evento súbito catastrófico (terramoto, guerra) pode aumentar significativamente a incidência de morte súbita. Verificou-se que estes eventos ocorrem entre 40 % das vítimas de morte súbita nas 24 horas anteriores(60). O *Multicentric Investigation of the Limitation of Infarct* verificou que 48 % de 849 doentes com EAM descreveram um ou mais possíveis eventos-gatilho, sendo o mais comum, perturbação do estado emocional (14 %)(61). A elevação do segmento ‘ST’ no EAM é precedida por trombose coronária associada à fissura de placas ateroscleróticas, que ocorre frequentemente no local duma estenose anterior, sugerindo que a transformação placa estável em instável é aguda (**Figura 1**)(10).

Um episódio breve de *stress* mental na vida quotidiana, acompanhado por raiva, pode causar disfunção endotelial transitória em jovens saudáveis sem FRCV(62,63). Um estudo longitudinal com estudantes masculinos de Medicina verificou maior risco de desenvolvimento prematuro (<55 anos) de DCV (RR 3,1), DAC (RR 3,5) e EAM (RR 6,4) naqueles com maior nível de raiva(64).

A relação hiper-reatividade-DCV ainda não foi confirmada. Um dos poucos estudos prospectivos já concluídos sobre a reactividade enquanto predictor de DCV verificou que as respostas de PA diastólica a um teste de pressão a frio estão significativamente associadas ao desenvolvimento de DAC, 23 anos depois(65).

De facto, apesar da maioria das depressões *major* surgirem na sequência dum evento de vida gerador de *stress*, algumas são claramente endógenas (sem factor ambiental precipitante).

### **3.1.3. Adesão terapêutica**

Segundo *Di Matteo et col.*(66), a depressão aumenta para o dobro o risco de não-adesão terapêutica. Os sintomas depressivos parecem interferir com a adequada gestão da HTA através de factores quer terapêuticos (modificação, redução, suspensão da terapêutica por condição depressiva iatrogénica), quer inerentes ao próprio doente (recuperação reduzida), que potenciam os efeitos negativos da HTA e conseqüente risco cardiovascular(28).

Por outro lado, um doente pós-EAM encontra-se em maior risco de desenvolver o que *Cassem e Hackett*(67) denominaram “depressão do regresso a casa”: um estado depressivo que surge após modificações sociais, familiares, laborais e de hábitos de vida (medicação, cessação tabágica, dieta, exercício) que o doente tem que enfrentar no período de convalescença, valoriza e não consegue ultrapassar.

A não-adesão à medicação prescrita e às alterações do estilo de vida pode constituir o mecanismo que relaciona depressão-DAC, uma vez que está associada a menor sobrevida nos doentes DAC(68).

### **3.1.4. Depressão pós-EAM: factor de risco para novo evento cardiovascular**

O *stress* mental associado à depressão pós-EAM, parece constituir um factor preditivo de mortalidade (independente da gravidade da DCV), já que dificulta a recuperação física, o regresso ao bom nível de funcionamento e aumenta o risco de complicações cardíacas (re-hospitalização, cirurgia, arritmias, reenfarte) e morte no ano seguinte ao diagnóstico de EAM(69).

Segundo *Frasure-Smith et col.*(13), a depressão piora o prognóstico pós-EAM através de CVP: deprimidos com 10 ou mais CVP/hora encontram-se em maior risco de morte cardíaca súbita (60% morte em 18 meses). Por outro lado, no *Cardiac Arrhythmia Supression Trial* a supressão da frequência das CVP em doentes pós-EAM até aumentou a mortalidade. Assim, o impacto das CVP no prognóstico DCV pode estar mais relacionado à depressão, do que às CVP em si, facto confirmado por outro estudo também baseado neste ensaio(70,71).

## **3.2. Factores Biológicos**

Avanços recentes na psiquiatria biológica permitiram conhecer as inúmeras alterações neuroquímicas, neuroendócrinas e neuroanatômicas subjacentes à depressão unipolar, algumas das quais provavelmente implicadas na maior vulnerabilidade dos deprimidos à DCV. Estas envolvem activação do sistema imune, disfunção endotelial, hiperactividade dos sistemas HHS e SA, diminuição da variabilidade frequência cardíaca(VFC), alteração da actividade plaquetária, instabilidade ventricular e isquemia do miocárdio em reacção ao *stress* mental (**Figura 1**)(10).

### **3.2.1. Hiperactividade do eixo HHS**

Os sistemas HHS e SA constituem dois mecanismos primitivos de resposta ao *stress*, sugeridos primeiramente por *Selye*(72) no “Síndrome de Adaptação Geral ao *Stress*”.

Em 1988, *Gold et col.*(73) verificaram a associação depressão *major*-hiperactividade corticoadrenal. Desde então, muitos outros verificaram a hiperactividade deste sistema em doentes com depressão *major* não medicados: concentrações cefalorraquidianas elevadas de FLC; a administração de FLC induz a libertação de corticotropina; a administração de dexametasona não suprime a secreção de cortisol, verificando-se antes hipercortisolemia, hipertrigliceremia, HTA, lesão

endotelial e inibição da cicatrização; hipófise e supra-renal de maiores dimensões; aumento do número de neurónios FLC no cérebro pós-mortem(74-82). Esta hiperactividade parece dever-se a uma desregulação dos mecanismos contra-reguladores(79,83-85). Concentrações séricas elevadas de cortisol pela manhã foram significativamente associadas a aterosclerose coronária moderada-grave em homens jovens de meia-idade(86).

Também se verifica uma desregulação do sistema SA (medula supra-renal, sistema nervoso simpático [SNS]). A hiperactividade SA contribui para DCV através do efeito das catecolaminas a nível plaquetário, vascular e cardíaco. As catecolaminas exercem efeito directo nas plaquetas, factores hemodinâmicos, lípidos circulantes e inibem a síntese de eicosanóides(87). Estes danos irão mobilizar lipoproteínas da circulação para a parede arterial, promover agregação plaquetária e libertação de factores de crescimento que perpetuam a aterogénese. A nível cardíaco, as catecolaminas influenciam a génese e condução dos estímulos eléctricos e determinam hiperexcitabilidade, menor limiar e geração de arritmias. O sistema serotoninérgico também pode modular a actividade simpática(88).

Em 1970, *Frankenhaeuser*(89), verificou um aumento na adrenalina e noradrenalina em indivíduos sujeitos a repressões humilhantes repetidas por parte dos seus superiores. Uma década depois, voltou a verificar uma activação do sistema SA nos homens sujeitos a um esforço para ultrapassar *stress*; caso este não fosse suficiente, surgiam sentimentos de negação e passividade e era instantaneamente observada uma hipersecreção corticoadrenal(90). Assim, situações de *stress* são caracterizadas por uma hiperexcitação simpática inicial, seguida por sentimentos de impotência e negação, que por sua vez predispõem ao EAM e morte súbita (exposição simultânea do miocárdio a níveis elevados de catecolaminas e corticosteróides)(91).

Na depressão unipolar verifica-se hipersecreção de noradrenalina e seus metabolitos(92-95). Os doentes melancólicos apresentam concentrações plasmáticas de noradrenalina mais elevadas perante variações ortostáticas(96). Após tratamento com antidepressivos tricíclicos (ADT), os níveis séricos de noradrenalina diminuem, ainda que a desipramina os aumente(95,97). A elevação da noradrenalina verifica-se sobretudo em doentes hipertensos jovens e com débito cardíaco elevado *borderline*, que mais tarde desenvolvem HTA de elevada resistência(98). Mesmo os deprimidos normotensos exibem maior FC em repouso, em ortostatismo e após exercício e maiores concentrações

de noradrenalina e serotonina/hidroxitriptamina (5HT) em repouso (comparativamente aos controlos)(99).

Por outro lado, a hiperactividade SA está relacionada com vários FRCV (obesidade, hipercolesterolemia, hipertrigliceremia, HTA, taquicardia)(100,101).

Do nosso ponto de vista, mais que um marcador de depressão, a hiperactividade SA parece representar um estado e reflecte possivelmente a libertação de FLC pelo SNC.

### **3.2.2. Sistema nervoso autónomo - diminuição da variabilidade da frequência cardíaca**

A variação dos parâmetros hemodinâmicos reflecte a dinâmica dos sistemas de controlo cardiovascular em reacção a perturbações fisiológicas normais. O tónus autónomo constitui o factor arritmogénico mais difícil de medir, daí o interesse da VFC enquanto provável medida sensível do funcionamento e velocidade de resposta do SNS, sistema nervoso parassimpático (SNP) e renina-angiotensina.

A VFC (desvio padrão de intervalos sucessivos entre duas ondas 'R' sucessivas num electrocardiograma em ritmo sinusal) reflecte o equilíbrio SNS-SNP no *pacemaker* cardíaco. O controlo central da FC é feito pelo hipotálamo, sistema límbico e tronco cerebral; vários neurotransmissores encontram-se envolvidos: acetilcolina, noradrenalina, 5HT, dopamina(102). O controlo periférico é da responsabilidade do nervo vago(103).

A VFC é elevada nos doentes com boa função cardíaca e baixa nos com DAC grave ou IC(104). O RR de morte súbita pós-EAM é significativamente maior em doentes com menor VFC, constituindo um factor de prognóstico pós-EAM (outros: idade, fracção de ejeção do ventrículo esquerdo [FEVE], frequência de arritmias)(105-110). O menor controlo barorreflexo está associado a maior gravidade dos sintomas depressivos nos doentes cardiovasculares: a VFC está diminuída nos deprimidos, apesar da discrepância de outros estudos(104,111-113). Numa comparação entre 311 deprimidos e 367 não-deprimidos com EAM recente, os deprimidos tinham menor VFC e maior risco de mortalidade por quaisquer causas(114). Em doentes com DAC (confirmada angiograficamente), a menor VFC registada pela monitorização electrocardiográfica de 24 horas (*Holter*) foi

significativamente mais comum nos deprimidos(112). Um estudo (sem grupo controlo) verificou normalização da VFC em deprimidos após tratamento eficaz(115).

A menor VFC nos doentes com depressão *major* parece reflectir uma diminuição no tónus parassimpático, que possivelmente predispõe a arritmias ventriculares e quiçá à excessiva mortalidade cardiovascular nos doentes com DCV e depressão *major* concomitante(116). Estes dados permitem concluir que a depressão está associada a uma desregulação do SNA(99,117,118).

Na nossa opinião é fundamental investigar os processos subjacentes à VFC de ultra-baixa e muito-baixa frequência nos doentes deprimidos (com ou sem DCV). A importância prognóstica da sua melhoria através de anti-depressivos continua a constituir uma área intrigante de investigação.

### **3.2.3. Alteração da actividade plaquetária**

*Markovitz e Mathews*(119) foram os primeiros a propor o *stress* mental e consequente maior exposição à adrenalina, activação e deposição plaquetárias, enquanto mecanismo responsável por eventos coronários isquémicos. A estimulação dos adrenorreceptores  $\alpha_2$  plaquetários aumenta as catecolaminas circulantes e potencia o efeito de outros agonistas; estimula a recaptação de lipoproteínas pelos macrófagos contribuindo para a lesão vascular; e medeia a vasoconstrição através da secreção de tromboxano  $A_2$ , factor de activação plaquetária e 5HT(99). Os anti-agregantes atrasam, portanto, a progressão da aterosclerose. Verifica-se, portanto, hiper-reatividade plaquetária nos deprimidos, quer saudáveis, quer com DCV: exibem maior número de plaquetas submetidas a desgranulação irreversível(120-122).

Indirectamente, a relação activação plaquetária-DCV é evidenciada por estudos da associação doença cerebrovascular-depressão. Um destes verificou que as taxas de acidente vascular cerebral (AVC) eram 2.3-2.7 vezes superiores em doentes muito deprimidos relativamente a menos deprimidos(28). Em doentes com AVC consecutivos, aqueles com depressão *major* ou distímia pós-AVC tinham 3,4 vezes maior probabilidade de morte nos 10 anos seguintes comparativamente aos não-deprimidos(123).

O papel da 5HT na função plaquetária e depressão sugere uma associação entre ambas(124). A nível vascular, a elevada densidade de receptores 5HT<sub>2</sub> e o número reduzido de transportadores 5HT

sugerem que os deprimidos podem ser particularmente susceptíveis à activação plaquetária e vasoconstricção arterial coronária via 5HT<sub>1A</sub>(10). Já no córtex temporal esquerdo, concentrações diminuídas do receptor 5HT<sub>2</sub> estão significativamente associadas a pontuações mais elevadas de depressão(125). O mecanismo compensatório de *upregulation* dos receptores 5HT<sub>2</sub> nas áreas não danificadas, aumenta a função serotoninérgica e pode bloquear o desenvolvimento de depressão(125). Evidência recente aponta o papel dum polimorfismo na região promotora do gene do transportador 5HT nos doentes predispostos a depressão após eventos de vida geradores de *stress*(126,127).

As plaquetas dos deprimidos exibem níveis mais elevados de cálcio intracelular livre após estimulação serotoninérgica, exibindo maior activação(10,127,128).

Deste modo, a activação plaquetária pode constituir uma das pontes depressão-DCV.

#### **3.2.4. Disfunção Endotelial**

A disfunção endotelial constitui um conhecido FR para aterosclerose, HTA e IC. Além disso, estudos recentes mostram uma associação significativa entre disfunção endotelial (vasodilatação deficitária) e depressão. De facto, doentes hipertensos, não hipercolesterolémicos, têm uma vasodilatação dependente do óxido nítrico deficiente durante *stress* mental(131).

Nestes estudos, a função endotelial é avaliada através da medição da dilatação mediada pelo fluxo(DMF) da artéria braquial. *Sherwood et col.*(129) verificaram maior disfunção endotelial em doentes cardiovasculares com sintomas depressivos (menor DMF) e que a utilização de anti-depressivos estava associada a maior DMF (ainda que não tenha sido referida a duração da terapêutica).

*Rybakowski et col.*(132), avaliaram a função endotelial em doentes psiquiátricos durante um episódio depressivo agudo (antes e após o tratamento) e em controlos; verificaram que esta era independente da intensidade e tipo de depressão, o que do nosso ponto de vista, sugere que a disfunção endotelial pode constituir um marcador de perturbações do humor. O estudo mais recente (70 adultos saudáveis com média de 36 anos de idade) verificou que as perturbações do humor são responsáveis

por 10% da variação na DMF ( $p < 01$ ), mesmo após controlo de outras variáveis (idade, sexo, pressão arterial, índice de massa corporal e viés de resposta socialmente desejável)(130).

Estes resultados preliminares mostram que até mesmo níveis moderados de um estado psicológico negativo, nomeadamente, os estados de deprimido, ansioso, irritado, confuso e cansado podem estar associados a maior risco cardiovascular.

### **3.2.5. Alteração da resposta imune/inflamatória**

A inflamação faz parte dos mecanismos fisiopatológicos quer de depressão, quer de DCV. A depressão está associada a marcadores inflamatórios elevados e a outros FRCV que constituem o síndrome metabólico (HTA, dislipidemia e particularmente diabetes e obesidade)(121, 133-136).

As proteínas de fase aguda induzem alterações neurocognitivas e comportamentais que geram sinais e sintomas inespecíficos que acompanham a resposta inflamatória (fadiga, anorexia, anedonia, astenia, ausência de exercício físico), consistentes com sintomas de depressão *major*(137). De facto, em indivíduos saudáveis, sobretudo homens, a depressão está associada a maior produção de citocinas pró-inflamatórias e proteínas de fase aguda (interleucina[IL]-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, interferão- $\gamma$ , factor de necrose tumoral- $\alpha$ , factor quimiotáctico dos monócitos-1, fibrinogéneo, PCR)(33,138-141). Aparentemente, as concentrações plasmáticas de IL- $\beta$  e IL-6 estão associadas à gravidade da depressão(138).

O *stress* psicológico pode alterar a actividade dos macrófagos e a resposta inflamatória(142). Os níveis de RNAm do factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) nos leucócitos parece constituir um marcador biológico de depressão, dada a sua diminuição estar associada a melhoria clínica após terapêutica antidepressiva. Os polimorfismos do VEGF não parecem contribuir para a fisiopatologia da depressão *major*(143). Por outro lado, a sua produção também está aumentada no EAM, retinopatia diabética, dislipidemia e HTA(144-149).

Um estudo populacional verificou que o humor depressivo em homens saudáveis aumenta os níveis séricos de PCR e permite a previsão dum EAM subsequente(167). O estudo *PRIME*, baseado

em homens saudáveis de meia idade, verificou uma relação estatisticamente significativa entre os níveis de depressão e de IL-6, PCR e molécula de adesão intercelular-1(ICAM-1), mas não com o fibrinogéneo (após ajuste dos marcadores inflamatórios associados a DCV)(151).

Deste modo, evidência preliminar sugere que a inflamação pode mediar a relação entre depressão e DCV.

#### **4. Breves considerações sobre terapêutica**

Vários estudos têm abordado a terapêutica antidepressiva (especificamente, os inibidores selectivos da recaptação da serotonina [SSRI] e mirtazapina), psicoterapia (terapia cognitivo-comportamental e psicoterapia interpessoal) e uma vasta gama de outras intervenções não-farmacológicas nos doentes cardiovasculares.

O estudo *ENRICHD* é um dos mais abrangentes e avaliou a intervenção na depressão diagnosticada pós-EAM, apesar desta poder não constituir a melhor altura para avaliar e intervir na mesma (elevada probabilidade de se detectar uma perturbação de adaptação ou humor depressivo transitório); por outro lado alguns doentes podem ser mais submissos a intervenções terapêuticas. Os resultados baseados neste estudo indicam que ainda que a terapia comportamental cognitiva melhore a depressão e isolamento social, não é significativamente eficaz na sobrevida dos doentes pós-EAM (75.8%), comparativamente aos cuidados habituais (75.9%)(152).

No entanto, outras intervenções psicossociais podem mostrar-se eficazes. O exercício aeróbio, por exemplo, tem sido sugerido como terapêutica antidepressiva eficaz, além de melhorar vários FR comuns a DCV e depressão. Se se optar por terapêutica farmacológica, ao seleccionar um antidepressivo adequado devem considerar-se as comorbilidades e interacções medicamentosas e o tratamento deve ser monitorizado com frequência.

Recentemente *Frasure-Smith e Lesperance* (153) referiram a depressão como “um FRCV em busca de tratamento”; de facto apesar de não ser possível neste ponto recomendar uma terapêutica antidepressiva que reduza efectivamente o risco cardiovascular, a depressão é frequente nesta população e necessita de intervenção no sentido de melhorar a qualidade de vida.

Aconselhamos o rastreio de rotina para depressão em doentes com DAC.

## **5. Conclusões**

Com esta revisão bibliográfica, concluímos que a depressão constitui um importante FRCV em indivíduos quer saudáveis, quer com DAC. Na base desta relação estão mecanismos comportamentais (personalidade, *stress* crónico e agudo, adesão terapêutica, hábitos de vida) e biológicos (desregulação do eixo HHS, SNA, reactividade plaquetária, disfunção endotelial, inflamação), que devem ser tidos em conta na avaliação global de um doente.

Apesar da depressão poder constituir apenas um FR psicossocial (afectividade negativa, exaustão vital, fraco suporte social, expressão de raiva, hostilidade, emoções negativas, ansiedade) para a DCV, do nosso ponto de vista, merece maior atenção e intervenção clínica, ou não fosse estar associada a morbi-mortalidade cardiovascular, sobretudo nos doentes pós-EAM.

A questão relativa à melhor forma de tratar a depressão (o papel dos antidepressivos e das estratégias não-farmacológicas) e a importância prognóstica da sua melhoria enquanto FRCV continua a constituir uma área intrigante de investigação.

Deste modo, na nossa opinião é emergente que os estudos futuros se debrucem sobre FR genéticos responsáveis tanto pela depressão como pela DCV, bem como sobre a melhor intervenção terapêutica para estes doentes.

## ***Referências***

1. The world health report 2001. Mental health: new understanding, new hope. New York: WHO, 2001.
2. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:617.
3. Compton, WM, Conway, KP, Stinson, FS, Grant, BF. Changes in the prevalence of major depression and comorbid substance use disorders in the United States between 1991-1992 and 2001-2002. *Am J Psychiatry* 2006; 163:2141.
4. Burvill PW, Johnson GA, Jamrozik KD, Anderson CS, Stewart-Wynne EG, Chakera TM.. Prevalence of depression after stroke: the Perth Community Stroke Study. *Br J Psychiatry* 1995; 166:320-327.
5. Leeper J, Badger L, Milo T. Mental disorders among physical disability determination patients. *Am J Public Health* 1985;75:78-79.
6. Astrom M, Adolfsson R, Asplund K. Major depression in stroke patients: a 3-year longitudinal study. *Stroke* 1993; 24:976-982.
7. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:8-19.
8. Johnson J, Weissman MM, Klerman GL. Service utilization and social morbidity associated with depressive symptoms in the community. *JAMA* 1992;267:1478-1483.
9. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99:2192–217.
10. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:580–92.
11. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA*. 1993 Oct 20;270(15):1819-25.
12. Blumenthal JA, Williams RS, Wallace AG, Williams RB, Needles TL. Physiological and psychological variables predict compliance to prescribed exercise therapy in patients recovering from myocardial infarction. *Psychosom Med*. 1982;44:519-527.
13. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1995;91:999- 1005
14. Carney RM, Rich MW, Freedland KE, Saini J. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med*. 1988;50:627-633.
15. Hackett TP, Cassem, NH, Wishnie HA. The coronary-care unit: an appraisal of its psychologic hazards. *N Engl J Med*. 1968;279:1365-1370.
16. Connerney I, Shapiro PA, McLaughlin JS, Bagiella E, Sloan RP. Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12- month outcome: a prospective study. *Lancet* 2001;358:1766–71.
17. Jiang W, Alexander J, Christopher E, Kuchibhatla M, Gaulden LH, Cuffe MS, Blazing MA, Davenport C, Califf RM, Krishnan RR, O'Connor CM. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001;161:1849–56.
18. American Heart Association. 2001 Heart and stroke statistical update. Dallas, TX: American Heart Association; 2001.
19. McKhann GM, Borowicz LM, Goldsborough MA, Enger C, Selnes OA. Depression and cognitive decline after coronary artery bypass grafting. *Lancet* 1997;349:1282–4.

20. Ostfeld AM, Lebovits BZ, Shekelle RB, Paul O. A prospective study of the relationship between personality and coronary heart disease. *J Chronic Dis.* 1964;17:265-276.
21. Brozek J, Keyes A, Blackburn H. Personality differences between potential coronary and noncoronary subjects. *Ann NY Acad Sci.* 1966;134: 1057-1064.
22. Goldberg EL, Comstock GW, Hornstra RK. Depressed mood and subsequent physical illness. *Am J Psychiatry.* 1979;136:530-534.
23. Murphy JM, Monson RR, Olivier DC, Sobol AM, Leighton AH. Affective disorders and mortality. *Arch Gen Psychiatry.* 1987;44:473-480.
24. Anda R, Williamson D, Jones D, Macera C, Eaker E, Glassman A, Marks J. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. *Epidemiology.* 1993;4:285-294.
25. Aromaa A, Raitasalo R, Reunanen A, Impivaara O, Heliovaara M, Knekt P, Lehtinen V, Joukamaa M, Maatela J. Depression and cardiovascular diseases. *Acta Psychiatr Scand.* 1994;377: 77-82.
26. Ford DE, Mead LA, Chang PP, Levine DM, Klag MJ. Depression predicts cardiovascular disease in men: the Precursors Study. *Arch Intern Med.* 1998 Jul 13;158(13):1422-6.
27. Vogt T, Pope C, Mullooly J, Hollis J. Mental health status as a predictor of morbidity and mortality: a 15-year follow-up of members of a health maintenance organization. *Am J Public Health.* 1994;84:227-231.
28. Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG, Berkman LF. Depressive symptomatology and hypertension-associated morbidity and mortality in older adults. *Psychosom Med* 1995;57: 427-435.
29. Everson SA, Goldberg DE, Kaplan GA, Cohen RD, Pukkala E, Tuomilehto J, Salonen JT. Hopelessness and risk of mortality and incidence of myocardial infarction and cancer. *Psychosom Med* 1996;58:113-121.
30. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation.* 1996; 93:1976-1980.
31. Pratt LA, Ford DE, Crum RM, Armenian HK, Gallo JJ, Eaton WW. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction: prospective data from the Baltimore ECA followup. *Circulation.* 1996;94:3123-3129.
32. Wassertheil-Smoller S, Applegate WB, Berge K, Chang CJ, Davis BR, Grimm R, Kostis J, Pressel S, Schron E, for the SHEP Cooperative Research Group. Change in depression as a precursor of cardiovascular events. *Arch Intern Med* 1996;156:553-561.
33. Liukkonen T, Silvennoinen-Kassinen S, Jokelainen J, Räsänen P, Leinonen M, Meyer-Rochow VB, Timonen M. The association between C-reactive protein levels and depression: Results from the northern Finland 1966 birth cohort study. *Biol Psychiatry* 2006; Oct 15;60(8):825-30.
34. Shekelle RB, Gale M, Ostfeld AM, Paul O. Hostility, risk of coronary disease and mortality. *Psychosom Med* 1983; 45:109.
35. Blumenthal JA, Williams RB Jr, Kong Y, Schanberg SM, Thompson LW. Type A behavior pattern and coronary atherosclerosis. *Circulation* 1978; 58(4), 634-9.
36. Corse CD, Manuck SB, Cantwell JD, Giordani B, Matthews KA. Coronary prone behavior pattern and cardiovascular response in persons with and without coronary heart disease. *Psychosom Med* 1982; 44:449.
37. Coelho R, Ramos E, Prata J, Maciel MJ, Barros H. Acute myocardial infarction: psychosocial and cardiovascular risk factors in men. *J Cardiovasc Risk* 1999, 6(3), 157-62.
38. Denollet, J. Type D personality. A potential risk factor refined. *J Psychosom Res* 2000; 49(4), 255-66.

39. Kupper N, Denollet J. Type D personality as a prognostic factor in heart disease: assessment and mediating mechanisms. *J Pers Assess* 2007; 89(3), 265-76.
40. Sesso HD, Kawachi I, Vokonas PS, Sparrow D. Depression and the risk of coronary heart disease in the Normative Aging study. *Am J Cardiol* 1998; 82:851.
41. Kawachi I, Sparrow D, Spiro A 3rd, Vokonas P, Weiss ST.. A prospective study of anger and coronary heart disease. The Normative Aging Study. *Circulation* 1996; 94:2090.
42. Whiteman MC, Deary IJ, Lee AJ, Fowkes FG. Submissiveness and protection from coronary heart disease in the general population: Edinburgh Artery Study. *Lancet* 1997; 350:541.
43. Jiang W, Babyak M, Krantz DS, Waugh RA, Coleman RE, Hanson MM, Frid DJ, McNulty S, Morris JJ, O'Connor CM, Blumenthal JA. Mental stress-induced myocardial ischemia and cardiac events. *JAMA*. 1996;21:1651-1656.
44. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthi-amorn C, Sato H, Yusuf S; INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:953.
45. Post RM. Transduction of psychosocial stress into neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149, 999-1010.
46. Parkes, CM, Benjamin, B, Fitzgerald, RG. Broken heart: a statistical study of increased mortality among widowers. *Br Med J* 1969; 1:740.
47. Helsing KJ, Szklo M, Comstock GW. Factors associated with mortality after widowhood. *Am J Public Health* 1981; 71, 801-809.
48. Angerer P, Siebert U, Kothny W, Mühlbauer D, Mudra H, von Schacky C. Impact of social support, cynical hostility and anger expression on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1781.
49. Horsten M, Mittleman MA, Wamala SP, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomér K. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. The Stockholm Female Coronary Risk study. *Eur Heart J* 2000; 21:1072.
50. Pignalberi C, Patti G, Chimenti C, Pasceri V, Maseri A. Role of different determinants of psychological distress in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:613.
51. Ohlin, B, Nilsson, PM, Nilsson, JA, Berglund, G. Chronic psychosocial stress predicts long-term cardiovascular morbidity and mortality in middle-aged men. *Eur Heart J* 2004; 25:867.
52. Krantz, DS, Manuck, SB. Acute psychophysiological reactivity and risk of cardiovascular disease: A review and methodologic critique. *Psychol Bull* 1984; 96:435.
53. Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS, Vita JA, Ryan TJ Jr, Ganz P, Selwyn AP. The effect of atherosclerosis on the vasomotor responses of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 1991; 325:1551.
54. Billing, E, Hjemdahl, P, Rehnqvist, N. Psychosocial variables in female vs male patients with stable angina pectoris and matched healthy controls. *Eur Heart J* 1997; 18:91.
55. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C, Toutouzas P. Risk stratification of coronary heart disease through established and emerging lifestyle factors in a Mediterranean population: CARDIO2000 epidemiological study. *J Cardio Risk* 2001;8:329-35.

56. Rehm JT, Bondy SJ, Sempos CT, Vuong CV. Alcohol consumption and coronary heart disease morbidity and mortality. *Am J Epidem* 1997; 146:495–501.
57. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Corbeau C. Cross-sectional and prospective study of exercise and depressed mood in the elderly: the Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol* 2001;153:596–603.
58. Scully D, Kremer J, Meade MM, Graham R, Dudgeon K. Physical exercise and psychological well being: a critical review. *Br J Sports Med* 1998;32:111–20.
59. Sadia Ali, Sachin K. Garg, Beth E. Cohen, Prashant Bhawe, William S. Harris, Mary A. Whooley. Association between Omega-3 Fatty Acids and Depressive Symptoms among Patients with Established Coronary Artery Disease: Data from the Heart and Soul Study. *Psychother Psychosom.* 2009 ; 78(2): 125–127.
60. Myers, R, Dewar, HA. Circumstances attending 100 sudden deaths from coronary artery disease with coroner's necropsies. *Br Heart J* 1975; 37:1133.
61. Tofler GH, Stone PH, Maclure M, Edelman E, Davis VG, Robertson T, Antman EM, Muller JE. Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (the MILIS Study). *Am J Cardiol* 1990; 66:22.
62. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, O'Connor G, Betteridge J, Klein N, Steptoe A, Deanfield JE. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000; 102:2473.
63. Spieker, LE, Hurlimann, D, Ruschitzka, F, et al. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. *Circulation* 2002; 105:2817.
64. Chang PP, Ford DE, Meoni LA, Wang NY, Klag MJ. Anger in young men and subsequent premature cardiovascular disease. The Precursors study. *Arch Intern Med* 2002; 162:901.
65. Keys, A, Taylor, HL, Blackburn, H, et al. Mortality and coronary heart disease among men studied for 23 years. *Arch Intern Med* 1971; 128:201.
66. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000; 160:2101–7.
67. Cassem NH, Hackett TP. Psychological rehabilitation of myocardial infarction patients in the acute phase. *Heart Lung* 1973; 2(3), 382-8.
68. McDermott MM, Schmitt B, Wallner E. Impact of medication nonadherence on coronary heart disease outcomes. A critical review. *Arch Intern Med* 1997;157:1921–9.
69. Freedland KE, Carney RM, Lustman PJ, Rich MW, Jaffe AS. Major depression in coronary artery disease patients with vs. without a prior history of depression. *Psychosom Med* 1992; 54(4), 416-21.
70. Pratt CM, Moye LA. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: background, interim results and implications. *Am J Cardiol.* 1990 Jan 16;65(4):20B-29B.
71. Thomas SA, Friedmann E, Wimbush F, Schron E. Psychological factors and survival in the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST): a reexamination. *Am J Crit Care.* 1997 Mar;6(2):116-26.
72. Selye H. *The Stress of Life*. New York, NY: McGraw-Hill; 1956. *Medicina (B Aires)*. 1983;43(1):109-11. Pasqualini CD, Pasqualini RQ.
73. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress. *N Engl J Med* 1988; 11, 319(6), 348-53.

74. Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*. 1984;226:1342-1344.
75. Arato M, Banki CM, Nemeroff CB, Bissette G. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and suicide. *Ann N Y Acad Sci* 1986;487:263-270.
76. Banki CM, Bissette G, Arato M, O'Connor L, Nemeroff CB. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987;144:873-877.
77. Banki CM, Karmasci L, Bissette G, Nemeroff CB. CSF corticotropin-releasing and somatostatin in major depression: response to antidepressant treatment and relapse. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992; 2:107-113.
78. Risch SC, Lewine RJ, Kalin NH, Jewart RD, Risby ED, Caudle JM, Stipetic M, Turner J, Eccard MB, Pollard WE. Limbic hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and ventricular-to-brain ratio studies in affective illness and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1992; 6:95-100.
79. Akil H, Haskett RF, Young EA, Grunhaus L, Kotun J, Weinberg V, Greden J, Watson SJ. Multiple HPA profiles in endogenous depression: effect of age and sex on cortisol and beta-endorphin. *Biol Psychiatry* 1993;33:73-85.
80. Lesch KP, Laux G, Schulte HM, Pfuller H, Beckmann H. Corticotropin and cortisol response to human CRH as a probe for HPA system integrity in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 1988;24:25-34.
81. Raadsheer FC, Hoogendijk WJG, Stam FC, Tilders FJH, Swaab DF. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology*. 1994;60:436-444.
82. Raadsheer FC, van Heerikhuizen JJ, Lucassen PJ, Hoogendijk WJG, Tilders FJH, Swaab DF. Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1372-1376.
83. Ehlert U, Gaab J, Heinrichs M. Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Biol Psychol* 2001;57:141-52.
84. Gold PW, Licinio J, Wong ML, Chrousos GP. Corticotropin releasing hormone in the pathophysiology of melancholic and atypical depression and in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Ann N Y Acad Sci* 1995;771:716-29.
85. Kasckow JW, Baker D, Geraciotti TD, Jr. Corticotropin-releasing hormone in depression and post-traumatic stress disorder. *Peptides* 2001; 22:845-51.
86. Troxler RG, Sprague EA, Albanese RA, Fuchs R, Thompson AJ. The association of elevated plasma cortisol and early atherosclerosis as demonstrated by coronary angiography. *Atherosclerosis* 1977;26:151-162.
87. Anfossi G, Trovati M. Role of catecholamines in platelet function: pathophysiological and clinical significance. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:353-370.
88. Saxena, PR, Villalon, CM. Cardiovascular effects of serotonin agonists and antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 Suppl 7:S17.
89. Frankenhaeuser M, Rissler A. Effects of punishment on catecholamine release and efficiency of performance. *Psychopharmacologia* 1970. 17(5), 378-90.
90. Frankenhaeuser M, Lundberg U, Forsman L. Dissociation between sympathetic-adrenal and pituitary-adrenal responses to an achievement situation characterized by high controllability: comparison between type A and type B males and females. *Biol Psychol* 1980. 10(2), 79-91.
91. Eliot RS, Buell JC. Role of emotions and stress in the genesis of sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1985 Jun;5(6 Suppl):95B-98B.

92. Wyatt RJ, Portnoy B, Kupfer DJ, Snyder F, Engelman K. Resting plasma catecholamine concentrations in patients with depression and anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 1971;24:65-70.
93. Louis WJ, Doyle AE, Anavekar SN. Plasma noradrenaline concentration and blood pressure in essential hypertension, pheochromocytoma and depression. *Clin Soc* 1975;48:239S-242S.
94. Roy A, Pickar D, DeJong J, Karoum F, Linnoila M. Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma, and urine: relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45: 849-857.
95. Veith RC, Lewis L, Linares OA, Barnes RF, Raskin MA, Villacres EC, Murburg MM, Ashleigh EA, Castillo S, Peskind ER, Pascualy M, Halter JB. Sympathetic nervous system activity in major depression. Basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:411-422.
96. Roy A, Guthrie S, Pickar D, Linnoila M. Plasma NE responses to cold challenge in depressed patients and normal controls. *Psychiatry Res* 1987; 21:161-168.
97. Golden RN, Markey SP, Risby ED, Rudorfer MV, Cowdry RW, Potter WZ. Antidepressants reduce whole-body norepinephrine turnover while enhancing 6-hydroxymelatonin output. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:150-154.
98. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertension* 1983;5:86-99.
99. Lechin F, van der Dijs B, Orozco B, Lechin ME, Baez S, Lechin AE, Rada I, Acosta E, Arocha L, Jimenez V, Leon G, Garcia Z. Plasma neurotransmitters, blood pressure, and heart rate during supine-resting, orthostasis, and moderate exercise conditions in major depressed patients. *Biol Psychiatry* 1995;38:166-173.
100. Rosmond R, Bjorntorp P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke. *J Intern Med* 2000;247:188-97.
101. Agabiti-Rosei E, Alicandri C, Beschi M, Castellano M, Corea L, Beggi P, Motolese M, Muiesan G. Relationships between plasma catecholamines, renin, age and blood pressure in essential hypertension. *Cardiology* 1983;70:308-16.
102. Shields RW. Functional anatomy of the autonomic nervous system. *J Clin Neurophysiol* 1993;10:2-13.
103. Low PA. Autonomic nervous system function. *J Clin Neurophysiol*. 1993;10:14-27.
104. Dalack GW, Roose SP. Perspectives on the relationship between cardiovascular disease and affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1990;51 (suppl):4-9.
105. Wolf M, Varigos G, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978;2:52-53.
106. Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL. Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation*. 1982;66:874- 880.
107. Kleiger RE, Miller PJ, Bigger TJ, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59: 256-262.
108. Bigger JT, Kleiger RE, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Miller JP. Components of HR variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1988;61: 208-215.
109. LaRovere MT, Specchia G, Mortana A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 1988;78:816-824.
110. Cripps T, Malik M, Farrell T, Camm AJ. Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. *Br Heart J* 1991;65: 14-19.
111. Watkins LL, Grossman P. Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease. *Am Heart J* 1999;137:453-7.

112. Carney RM, Saunders RD, Freedland KE, Stein P, Rich MW, Jaffe AS. Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1995;76: 562-564.
113. Yeragani VK, Pohl R, Ramesh C, Glitz D, Weinberg P, Merlos B. Effect of imipramine treatment on heart rate variability measures. *Neuropsychobiology* 1992;26:27-32.
114. Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med* 2005 May-Jun;67 Suppl 1:S29-33.
116. Roose SP, Glassman AH, Dalack GW. Depression, heart disease, and tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 1989;50(suppl 7):12-16. *Med, 2005, 1991, 67, S29-33.*
117. Carney RM, Freedland KE, Veith RC, Cryer PE, Skala JA, Lynch T, Jaffe AS. Major depression, heart rate, and plasma norepinephrine in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry* 1999, 45, 458-463.
118. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2000;12:2-19.
115. Balogh S, Fitzpatrick DF, Hendricks SE, Paige SR. Increases in heart rate variability with successful treatment in patients with major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1993;29: 201-206.
119. Markovitz JH, Matthews KA. Platelets and coronary heart disease: potential psychophysiologic mechanisms. *Psychosom Med* 1991;53: 643-668.
120. Musselman DL, Marzec UM, Manatunga A, Penna S, Reemsnyder A, Knight BT, Baron A, Hanson SR, Nemeroff CB. Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57, 875-882.
121. Kop WJ, Gottdiener JS, Tangen CM, Fried LP, McBurnie MA, Walston J, Newman A, Hirsch C, Tracy RP. Inflammation and coagulation factors in persons > 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardio* 2002;89: 419-24.
122. Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, Johnson PC, Finkel MS. Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry* 1997; 42:290-5.
123. Morris PLP, Robinson RG, Andrzejewski P, Samuels J, Price TR. Association of depression with 10-year poststroke mortality. *Am J Psychiatry* 1993;150:124-129.
124. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem* 1994;40(2):288- 295.
125. Robinson RG, Chemerinski E, Jorge R. Pathophysiology of Secondary Depressions in the Elderly. *Geriatr Psychiatry Neurol* 1999; 12; 128.
126. Gonda X, Juhasz G, Laszik A, Rihmer Z, Bagdy G. Subthreshold depression is linked to the functional polymorphism of the 5HT transporter gene. *J Affect Disord* 2005 Aug;87(2-3):291-7.
127. Kusumi I, Koyama T, Yamashita I. Serotonin-stimulated Ca<sup>2+</sup> response is increased in the blood platelets of depressed patients. *Biol Psychiatry.* 1991;30:310-312.
128. Eckert A, Gann H, Riemann D, Aldenhoff J, Muller WE. Elevated intracellular calcium levels after 5-HT<sub>2</sub> receptor stimulation in platelets of depressed patients. *Biol Psychiatry.* 1993;34: 565-568.
129. Sherwood A, Hinderliter AL, Watkins LL, Waugh RA, Blumenthal JA. Impaired endothelial function in coronary heart disease patients with depressive symptomatology. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46, 656-659.

130. Cooper DC, Milic MS, Tafur JR, Mills PJ, Bardwell WA, Ziegler MG, Dimsdale JE. Adverse impact of mood on flow-mediated dilation. *Psychosom Med*. 2010;72(2):122-7.
131. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO 3rd, Panza JA. Impairment of the nitric oxide-mediated vasodilator response to mental stress in hypertensive, but not in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1207.
132. Rybakowski J, Wykretowicz A, Heymann-Szlachcinska A. Impairment of endothelial function in unipolar and bipolar depression. *Biol Psychiatry* 2006; 60, 889–891.
133. Maes M, Stevens WJ, Declercq LS, Bridts CH, Peeters D, Schotte C, Cosyns P. Significantly increased expression of T-cell activation markers (interleukin-2 and HLA-DR) in depression: further evidence for an inflammatory process during that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1993;17:241–55.
134. Appels A, Bar FW, Bar J, Bruggeman C, de Baets M. Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2000;62:601–5.
135. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24:1069–78.
136. Thakore JH, Richards PJ, Reznick RH, Martin A, Dinan TG. Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive
137. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 933, 222–234.
138. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; Feb;29(2):201-17. Epub 2005 Jan 25.297. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*. 1999 Nov;138(5 Pt 2):S419-20.
139. Penninx BW, Kritchewsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, Ferrucci L, Harris T, Pahor M. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. *Biol Psychiatry* 2003; 54, 566–572.
140. Suarez EC, Krishnan RR, Lewis JG. The relation of severity of depressive symptoms to monocyte-associated proinflammatory cytokines and chemokines in apparently healthy men. *Psychosom Med* 2003; 65, 362–368.
141. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97:425–8.
142. Adams DO. Molecular biology of macrophage activation: a pathway whereby psychosocial factors can potentially affect health. *Psychosom Med* 1994; 56:316.
143. Iga J, Ueno S, Yamauchi K, Numata S, Tayoshi-Shibuya S, Kinouchi S, Nakataki M, Song H, Hokoishi K, Tanabe H, Sano A, Ohmori T. Gene expression and association analysis of vascular endothelial growth factor in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Apr 13;31(3):658-63.
144. Soeki T, Tamura Y, Shinohara H, Tanaka H, Bando K, Fukuda N. Serial changes in serum VEGF and HGF in patients with acute myocardial infarction. *Cardiology* 2000;93:168–74.
145. Ogawa H, Suefuji H, Soejima H, Nishiyama K, Misumi K, Takazoe K, Miyamoto S, Kajiwara I, Sumida H, Sakamoto T, Yoshimura M, Kugiyama K, Yasue H, Matsuo K. Increased blood vascular endothelial growth factor levels in patients with acute myocardial infarction. *Cardiology* 2000; 93(1-2):93-9.

146. Panutsopoulos D, Zafropoulos A, Krambovitis E, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Spandidos DA. Peripheral monocytes from diabetic patients with coronary artery disease display increased bFGF and VEGF mRNA expression. *J Transl Med* 2003; Oct 6;1(1):6.
147. Wells JA, Murthy R, Chibber R, Nunn A, Molinatti PA, Kohner EM, Gregor ZJ. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 1996;80:363–6.
148. Blann AD, Belgore FM, Constans J, Conri C, Lip GY. Plasma vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in patients with hyperlipidemia and atherosclerosis and the effects of fluvastatin or fenofibrate. *Am J Cardiol* 2001;87:1160–3.
149. Belgore FM, Blann AD, Lip GY. Measurement of free and complexed soluble vascular endothelial growth factor receptor, Flt-1, in fluid samples: development and application of two new immunoassays. *Clin Sci (Lond)* 2001;100:567–75.
150. Ladwig KH, Marten-Mittag B, Löwel H, Döring A, Koenig W. C-reactive protein, depressed mood, and the prediction of coronary heart disease in initially healthy men: results from the MONICA-KORA Augsburg Cohort Study 1984–1998. *Eur Heart J* 2005; 26, 2537–2542.
151. Empana JP, Sykes DH, Luc G, Juhan-Vague I, Arveiler D, Ferrieres J, Amouyel P, Bingham A, Montaye M, Ruidavets JB, Haas B, Evans A, Jouven X, Ducimetiere P. Contributions of depressive mood and circulating inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 2005;111, 2299–2305.
152. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, Czajkowski SM, DeBusk R, Hosking J, Jaffe A, Kaufmann PG, Mitchell P, Norman J, Powell LH, Raczynski JM, Schneiderman N. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. *JAMA*. 2003 Jun 18;289(23):3106-16.
153. Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression and cardiac risk: present status and future directions. *Heart* 2010;96(3):173-6.

**Tabela 1****História de depressão e risco subsequente de doença cardiovascular**

FONTE	Nº E TIPO DE DOENTES	INSTRUMENTOS PSICOMÉTRICOS UTILIZADOS	RR DE DEPRESSÃO MAJOR OU SINTOMAS DEPRESSIVOS NA DCV OU MORTALIDADE RELACIONADA COM DCV
<i>Ostfeld et col.(20)</i>	1990 empregados masculinos da Western Electric	MMPI 16 PF	Nenhum
<i>Brozek et col.(21)</i>	258 homens e 82 pares (masculino, feminino) de casos/controlos seleccionados aleatoriamente de 2 comunidades	MMPI	Nenhum
<i>Goldberg et col.(22)</i>	1003 homens e mulheres	CES-D (+ 4 escalas de depressão)	Nenhum
<i>Murphy et col.(23)</i>	2832 homens e mulheres (45-77 anos)	DPAX	Mortalidade por DCV, homens=2.5, mulheres=1.5
<i>Anda et col.(24)</i>	5355 homens e mulheres (40-64 anos)	Sub-escala de depressão do GWS	Mortalidade por DCI, 1.5-2.1
<i>Aromaa et col.(25)</i>	1198 homens	PSE	EAM, homens=2.62, mulheres=1.90
<i>Ford et col.(26)</i>	1187 homens e 1386 mulheres (≥ 18 anos)	Questionário de Depressão	EAM, 1.9
<i>Vogt et col.(27)</i>	1063 homens e 2398 mulheres (≥ 65 anos com	Escala de depressão (68)	Sem relação
<i>Simonsick et col. (28)</i>		CES-D	Taxas elevadas de mortalidade por DCV

	hipertensão)				em mulheres com elevadas pontuações de depressão
<i>Everson et col.(29)</i>	2428 homens (42-60 anos)	Questionário “Hopelessness report”	self-		Mortalidade por DCV, RH=2.52 (pontuação moderada de hopelessness); RH=3.90 (pontuação elevada de hopelessness)
<i>Barefoot et Schroll (30)</i>	409 homens e 321 mulheres (nascidos em 1914)	MMPI			EAM, 1.7
<i>Pratt et col.(31)</i>	1551 homens e mulheres	DIS			EAM, OR=2.07 (história de disforia); OR=4.54 (história de depressão major)
<i>Wassertheil-Smoller et col.(32)</i>	4736 homens e mulheres (> 60 anos com HTA)	CES-D			CES-D ≥ 16 não previu EAM futuro; RR de EAM por cada aumento de 5 unidades na pontuação CES-D: mulheres=1.2 Homens: PRes>3.0 mg/L (risco mais elevado de DCV) OR de depressão recorrente=1.4.
<i>Liukkonen et col.(33)</i>	2641 homens e 2628 mulheres dum coorte de nascimentos de 1966 na Finlândia do Norte	HSCL-25			Mulheres: sem associação

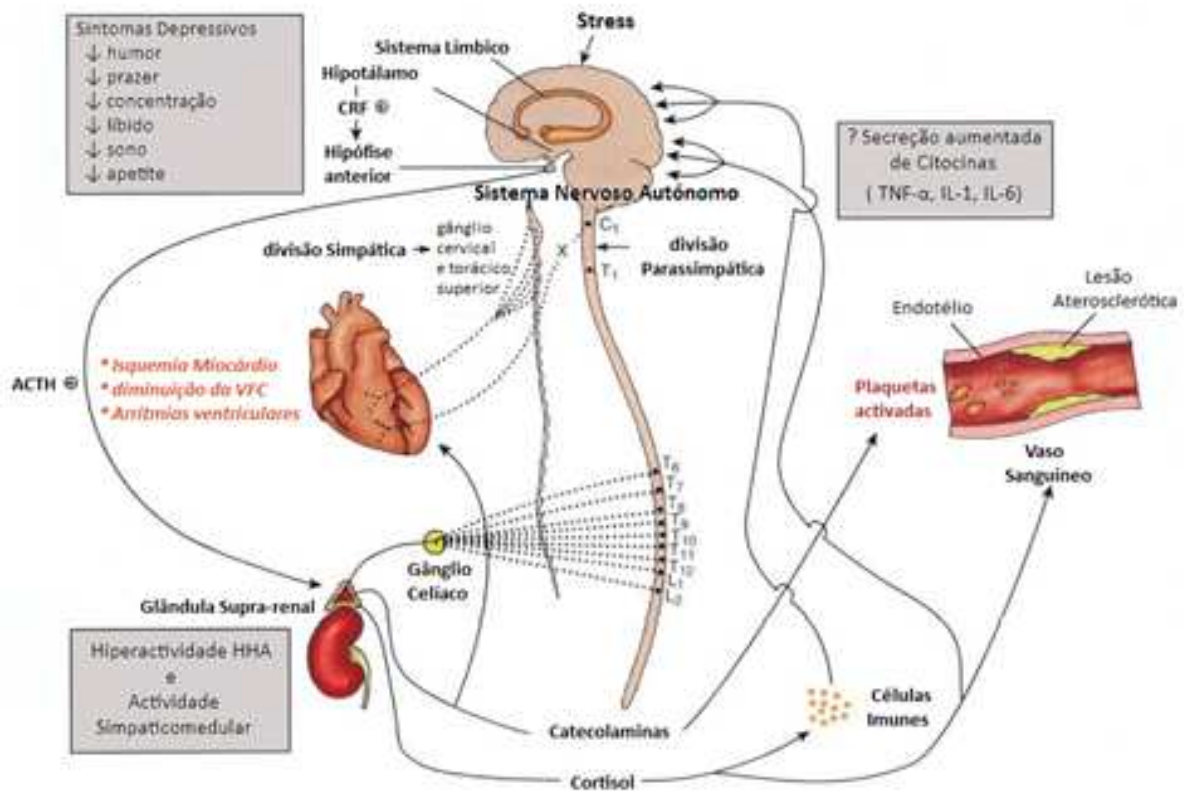
---

MMPI, Minnesota Multiphasic Personality Inventory; PF, Personality Factor; CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression Scale; DPAX, computer diagnosis of depression and anxiety; GWS, General well-being schedule; DCI, Doença Cardíaca Isquêmica; PSE, Present State Examination; EAM, Enfarte Agudo do Miocárdio; OMS, organização mundial de saúde; PRes, Proteína C Reactiva de elevada sensibilidade; RH, relative hazard; e DIS, Diagnostic Interview Schedule; SCID-I/P, Structured Clinical Interview for DSM-IV ; HAM-17, Hamilton Depression Rating Scale; HSCL-25, Hopkins Symptom Checklist-25. Adaptado de Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. Arch Gen Psychiatry 1998;55:580–92.

---

Figura 1

História de depressão e risco subsequente de doença cardiovascular



ACTH, Corticotropina; CRF, Factor de Libertação da Corticotropina; VFC, Variabilidade da Frequência Cardíaca; HHA, Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal; IL-1, Interleucina-1; IL-6, Interleucina-6; TNF- $\alpha$ , Factor de Necrose Tumoral  $\alpha$ . Adaptado de Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. Arch Gen Psychiatry 1998;55:580-92.