



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

O Impacto da Depressão na Doença Coronária: Uma revisão narrativa

Pedro Manuel Neto Pinto

Orientado por:

Dr.ª Manuela Neves Abreu

Julho'2023

Resumo

Objetivo: Este trabalho tem como objetivo perceber qual o impacto que a perturbação depressiva pode ter na doença coronária, tentando estabelecer uma conexão fisiopatológica e comportamental entre as duas. **Metodologia:** Foi realizada uma pesquisa dos conceitos *depression*, *antidepressants*, *emotional stress* e *coronary artery disease* nas bases de dados Google Scholar, PubMed, Cochrane e SciLo. Foram selecionados os artigos em língua inglesa e posteriormente aplicados os critérios de seleção previamente definidos. **Resultados:** De um total de 186 artigos foram selecionados 19. Várias revisões e estudos demonstraram que existem mecanismos fisiopatológicos propostos que podem explicar a ligação entre a perturbação depressiva e a doença coronária, demonstrando ainda o impacto deste quadro psiquiátrico na mesma, tanto a nível da sua manutenção, como da terapêutica e do prognóstico destes doentes. **Conclusão:** A perturbação depressiva tem um claro impacto na progressão da doença coronária, no tratamento e no prognóstico da mesma, sendo, por isso, de extrema importância recorrermos a uma identificação atempada, seguida de uma gestão clínica cuidada e dirigida, de forma a melhorarmos o *outcome* e a qualidade de vida destes doentes.

Palavras-chave: depressão, antidepressivos, stress emocional, doença arterial coronária.

Objective: This thesis has as its main goal to understand the impact of depressive disorder on coronary artery disease, trying to establish a pathophysiologic and behavioral connection between the two. **Methodology:** A research was carried out on the concepts of depression, antidepressants, emotional stress and coronary artery disease in the Google Scholar, PubMed, Cochrane and SciLo databases. Articles in English were selected and subsequently applied the previously defined selection criteria. **Results:** From a total of 186 articles, 19 were selected. Several reviews and studies have shown that there are some proposed pathophysiologic mechanisms that may explain the link between the depressive disorders and the coronary artery diseases, further demonstrating the impact of these psychiatric conditions on the latter, both in

terms of maintenance, therapy and prognosis of these patients. **Conclusion:** The depressive disorder have a clear impact in the maintenance of coronary artery disease, in the therapy and in its prognosis, being, therefore, of extremely importance that we carry out a timely identification, followed by a careful and directed clinical management, in order to improve the outcome, the life expectancy and quality of life of these patients.

Keywords: depression, antidepressants, emotional stress, coronary artery disease.

O trabalho final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Lista de Abreviaturas

- ACTH** – adrenocorticotrofina (*adrenocorticotropic hormone*);
- AD** – antidepressivos;
- AI** – angina instável;
- DC** – doença coronária;
- DCV** – doença cardiovascular;
- DHEA** – dehidroepiandrosterona (*dehydroepiandrosterone*);
- DMDD** – perturbação com desregulação e humor disruptivo (*disruptive mood dysregulation disorder*);
- DSM-V** – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition;
- EAM** – enfarte agudo do miocárdio;
- ECG** – electrocardiograma;
- FC** – frequência cardíaca;
- IL-6** – interleucina-6;
- IL-10** – interleucina-10;
- HPA** – eixo hipotalâmico-pituitário-suprarrenal (*hypothalamic-pineal-adrenal axis*);
- HRV** – variabilidade da frequência cardíaca (*heart rate variability*);
- HTA** – hipertensão arterial;
- NE** – norepinefrina;
- NSTEMI** – enfarte do miocárdio sem elevação do segmento-ST (*non-ST-segment elevation myocardial infarction*);
- PA** – pressão arterial;
- (PAI)-1** – inibidor do ativador do plasminogénio-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*);
- PCR** – proteína C-reativa;
- PDM** – perturbação depressiva major;
- QoL** – qualidade de vida (*quality of life*);
- SCA** – síndrome coronário agudo;
- SCC** – síndrome coronário crónico;

SICAM1 – molécula-1 solúvel de adesão intercelular (*soluble intercelular adhesion molecule-1*);

SNC – sistema nervoso central;

SNRI - inibidor da recaptação da norepinefrina e da serotonina (*serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*);

SSRI – inibidor seletivo da recaptação da serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*);

STEMI – enfarte do miocárdio com elevação do segmento-ST (*ST-segment elevation myocardial infarction*);

TCA – antidepressivos tricíclicos (*tricyclic antidepressants*);

TNF- α - fator- α de necrose tumoral (*tumor necrosis factor- α*).

Lista de Figuras

Figura 1: Esquematização dos três tipos de SCA.....	6
Figura 2: Ilustração esquemática do curso natural dos SCC.....	7
Figura 3: Fluxograma da metodologia aplicada.....	17
Figura 4: Relação entre a depressão e a doença coronária.....	27

Lista de Tabelas

Tabela 1: Critérios de Diagnóstico de PDM.....	9
---	---

Agradecimentos

A realização deste Trabalho Final de Mestrado marca a última etapa daquele que foi um longo percurso, por vezes atribulado; percurso esse escolhido por mim, há muito tempo atrás. No entanto, não posso deixar de agradecer a certas e determinadas pessoas que, de forma mais fervorosa, sempre estiveram ao meu lado.

Queria começar por agradecer à Doutora Manuela Neves Abreu por ter aceite ser a minha orientadora neste trabalho e por me ter concedido a oportunidade de o realizarmos em conjunto. Muito obrigado, Doutora!

Em seguida, gostaria de agradecer à minha mãe, ao meu pai e à minha irmã, três pessoas que sempre estiveram ao meu lado. Bem sei que o esforço para chegar ao fim desta longa caminhada foi maioritariamente meu, mas não posso deixar de sentir que, se não fosse por eles, os muitos passos que foram necessários teriam sido bastante mais difíceis, senão impossíveis, de dar. Obrigado por terem acreditado em mim, sempre, e por me terem mostrado que mesmo no meio da escuridão, há sempre uma luz!

A todos os meus amigos que esta enorme Casa Amarela me deu, queria deixar aqui um ENORME obrigado. Por tudo. As longas sessões de estudo, a tão necessária procrastinação, as pausas para lanche na esplanada, os convívios caseiros, as saídas à noite e todas as festas. Um especial e muito caloroso obrigado a 8 amigos: B.C, K.R, H.F, M.R, A.A, M.P, A.G e S.D. Consegui malta!

Por fim, mas de todo menos importante, queria agradecer-te a ti, P.M, por seres a minha pessoa. Por me ouvires, cuidares de mim e, claro, por teres estado ao meu lado neste último ano de forma incondicional. Sei que cheguei onde cheguei porque acreditaste em mim, todos os dias. Sabes o que significas para mim, não há palavras suficientes no mundo para descrever o agradecimento que sinto. Só consigo pensar numa em específico, que ambos sabemos resumir tudo: doidamente!

Índice

Resumo.....	iii
Lista de Abreviaturas.....	v
Lista de Figuras.....	vii
Lista de Tabelas.....	vii
Agradecimentos.....	1
Índice.....	3
Introdução.....	5
Doença arterial coronária.....	5
Perturbação depressiva.....	8
Relação entre a depressão e a DC.....	11
Objetivos.....	15
Metodologia.....	17
Discussão.....	19
Elos Fisiopatológicos entre a DC e as perturbação depressiva.....	19
As perturbação depressiva, as alterações comportamentais e a aderência terapêutica.....	25
Terapêutica antidepressiva e a DC.....	27
Conclusão.....	33
Bibliografia.....	35

Introdução

Doença arterial coronária

As doenças cardiovasculares (DCV) consistem num grupo de entidades clínicas que lideram as causas de morte a nível global. Segundo documentos oficiais da Organização Mundial da Saúde, as DCV são responsáveis por 31% de todas as mortes mundiais (De Hert et al., 2018).

A doença arterial coronária (DC), que faz parte das DCV, é um processo patológico caracterizado pela acumulação de placas ateroscleróticas nas artérias epicárdicas, podendo esta condicionar uma oclusão parcial ou total do lúmen arterial com compromisso da perfusão miocárdica que, posteriormente, poderá provocar angina de esforço, angina instável (AI), enfarte agudo do miocárdio (EAM) ou morte súbita. A doença coronária pode apresentar-se, a nível sintomático, com uma evolução longa e estável, uma vez que se trata de uma patologia crónica e progressiva, mesmo nos seus períodos assintomáticos. No entanto, pode ocorrer descompensação aguda em que a principal causa é um evento aterotrombótico agudo, provocado por erosão ou rutura de uma placa aterosclerótica (Neumann et al., 2020). Não obstante o seu curso natural, a DC pode ser alvo de modificações, recorrendo a ajustes no estilo de vida, terapêuticas farmacológicas e procedimentos de cardiologia de intervenção e cirurgia cardíaca, com o objetivo de obter uma melhoria da mesma.

O processo fisiopatológico subjacente à DC é intrinsecamente dinâmico, resultando em diferentes apresentações clínicas. De acordo com a evolução podemos dividir a DC em dois grandes subgrupos: os Síndromes Coronárias Agudas (SCA) e os Síndromes Coronárias Crónicas (SCC) (Neumann et al., 2020).

O termo SCA refere-se a um espectro de condições clínicas onde o fluxo sanguíneo é interrompido de forma abrupta, devido a uma oclusão aguda das artérias coronárias. Como referido anteriormente, a causa mais comum nestes casos é a trombose arterial devido à erosão ou rutura de uma placa aterosclerótica instável. Esta oclusão provoca um desequilíbrio entre o aporte de oxigénio e as exigências miocárdicas deste, levando a isquémia miocárdica, o mecanismo fisiopatológico que caracteriza os SCA. Este desequilíbrio pode ainda ser originado por outras vias fisiopatológicas e anomalias cardíacas, como são os casos da embolia coronária, do espasmo coronário,

da disseção das artérias coronárias, da anemia grave e das calcificações da válvula aórtica que condicionem uma importante estenose da mesma. Dependendo do local da oclusão coronária, da extensão da área de isquemia, dos valores dos biomarcadores de lesão cardíaca (troponina T) e do padrão visível no eletrocardiograma (ECG), podemos dividir os SCA em três tipos principais: a angina instável, o enfarte do miocárdio sem elevação do segmento-ST (NSTEMI) e o enfarte do miocárdio com elevação do segmento-ST (STEMI).

A oclusão parcial do lúmen arterial coronário condiciona quadros de AI e NSTEMI, dependendo da presença ou não de valores significativos de biomarcadores de lesão cardíaca. Já a oclusão total do lúmen, obstruindo por completo o fluxo sanguíneo, condiciona um quadro de STEMI (Surendran et al., 2021).

A apresentação clínica dos SCA é vasta, variando desde dor precordial até ao choque cardiogénico. O principal sintoma descrito pela maioria destes doentes é o desconforto torácico, descrito como uma dor precordial tipo aperto, peso ou mesmo um ardor retrosternal. Podemos ainda caracterizar a dor atendendo à sua irradiação para o membro superior esquerdo e maxilar inferior, a coexistência de dispneia ou mesmo de dor epigástrica, sendo estes últimos considerados equivalentes anginosos (Collet et al., 2021).

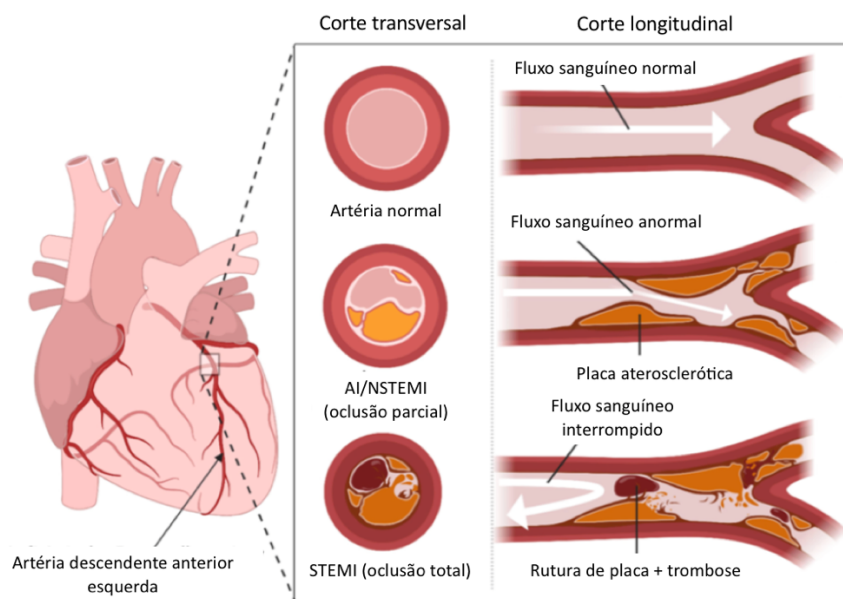


Figura 1: Esquematização dos três tipos de SCA, adaptado de Surendran et al., 2021.

No que toca aos doentes com suspeita de SCC ou com diagnóstico previamente estabelecido do mesmo, os cenários com os quais nos deparamos mais frequentemente na prática clínica podem, também, ser variados. Estes doentes podem apresentar-se das seguintes formas: (1) com sintomas anginosos estáveis e/ou dispneia; (2) com insuficiência cardíaca de novo ou disfunção ventricular esquerda; (3) indivíduos assintomáticos, ou sintomáticos com sintomas estabilizados há < 1 anos pós-SCA; (4) indivíduos assintomáticos, ou sintomáticos com > 1 ano após diagnóstico; (5) indivíduos com angina e suspeita de doença microvascular ou vasospástica; e (6) indivíduos assintomáticos nos quais o diagnóstico de DC foi realizado aquando investigação/consultas de rotina (Neumann et al., 2020).

Os seis cenários apresentados anteriormente são considerados como exemplos clínicos e práticos de SCC, podendo sofrer qualquer tipo de descompensação aquando da instalação de um quadro de SCA. O risco cardiovascular é diferente para cada um dos casos, podendo vir a sofrer alterações com o passar do tempo. No entanto, é importante perceber que este mesmo risco pode ser atenuado com uma prevenção secundária apropriada ou, ainda, com uma revascularização bem-sucedida.

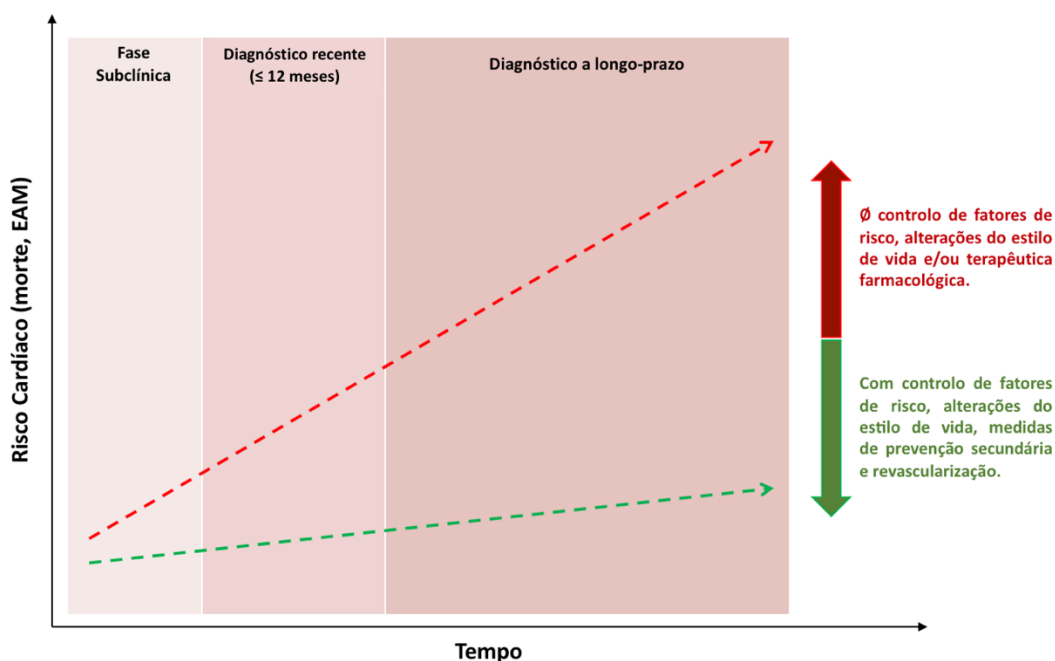


Figura 2: Ilustração esquemática do curso natural dos SCC, adaptado de Neumann et al., 2020.

Perturbação depressiva

A perturbação depressiva tem vindo a tornar-se uma das maiores causas de anos de vida passados com incapacidade a nível mundial (Woroń et al., 2019), tendo particular impacto nos indivíduos portadores de alguma condição médica crónica. Estima-se que em cada cinco doentes que sofreram de um SCA, pelo menos dois apresentem inequivocamente sintomas depressivos.

O termo “perturbação depressiva” engloba um conjunto de entidades cujo diagnóstico é baseado na experiência subjetiva de sintomas psicológicos e somáticos por parte dos doentes. Estes sintomas, por sua vez, podem ser analisados tendo em conta a sua duração e gravidade (Kuhlmann et al., 2019).

Posto isto, e segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition (DSM-V), a perturbação depressiva pode ser dividida em sete entidades principais: a perturbação depressiva major (PDM), a distímia, a perturbação da adaptação com humor depressivo, a depressão de causa orgânica, a depressão não-especificada, a perturbação disfórica pré-menstrual e a perturbação com desregulação e humor disruptivo (DMDD).

A PDM é o diagnóstico clínico mais estudado em relação com a DC, uma vez que já foi demonstrado que estes doentes têm uma taxa de mortalidade entre duas a três vezes superior quando comparados à população em geral, o que corresponde a um máximo de 25 anos de esperança média de vida perdidos (De Hert et al., 2018). Trata-se de um problema de Saúde Mental cada vez mais prevalente, de difícil identificação, que se apresenta com uma grande variedade de sintomas, não existindo ainda um teste laboratorial objetivo que nos permita diagnosticá-lo de forma incontestável (Carney et al., 1997). Este é caracterizado por humor depressivo ou anedonia na maior parte do dia, durante um período mínimo de duas semanas. Adicionalmente deve ser constatado um impacto clinicamente significativo em, pelo menos, cinco áreas da vida quotidiana, como o apetite ou o sono, que se mantêm constante durante as duas semanas anteriormente referidas. No que toca ao diagnóstico desta entidade, é necessária a presença de cinco ou mais dos sintomas enumerados na Tabela 1, apresentada abaixo, sendo que um deles tem de ser, impreterivelmente, o humor deprimido ou a anedonia

(DSM-5 *Criteria: Major Depressive Disorder DSM-5 Diagnosis: Major Depressive Disorder, n.d.*).

Critérios de Diagnóstico DSM-V: Perturbação Depressiva Major (MDD)
≥ 5 dos seguintes sintomas, que persistam durante pelo menos 2 semanas, sendo inequivocamente diferente do estado normal do indivíduo em questão:
- humor depressivo na maioria do dia, todos os dias, indicado por registos subjetivos do próprio ou objetivado por terceiros;
- anedonia;
- perda/aumento de peso significativos, sem intenção por parte do indivíduo;
- insónia/hipersónia;
- agitação psicomotora/retardamento;
- fadiga/perda de energia;
- sentimento de culpa excessivo/inapropriado;
- diminuição da capacidade cognitiva/concentração;
- ideias suicidas recorrentes/ideias suicidas persistentes, sem idealização de um plano/tentativa de suicídio.
O episódio não pode ser atribuído a causa orgânica/consumo de substâncias.
A ocorrência do episódio depressivo major não pode ser explicado por outras patologias psiquiátricas, como esquizofrenia, perturbação esquizoafetiva ou perturbação psicótica.

Tabela 1: Tabela resumo dos critérios de diagnóstico de PDM, segundo o DSM-V (American Psychiatric Association. et al., 2013).

A distímia, também chamada perturbação depressiva persistente, é um termo reservado para os casos em que os doentes apresentam sintomas que persistem por um período de tempo superior a duas semanas. O número de sintomas apresentados nestes casos pode ser menor que o necessário para o diagnóstico de PDM, no entanto o humor depressivo persistente deve estar presente por um período de tempo de, pelo menos, dois anos (American Psychiatric Association. et al., 2013).

A depressão de causa orgânica refere-se a um distúrbio significativo no humor que está diretamente associado à presença de uma condição médica pré-existente, condição esta que se sabe poder originar sintomas característicos de um quadro clínico compatível com uma perturbação depressiva. Contudo, para que este diagnóstico seja colocado e definitivo, os sintomas apresentados não devem corresponder a outra categoria de perturbação depressiva apresentada pelo DSM-V (Barefoot, 1997).

A perturbação da adaptação com humor depressivo é um diagnóstico caracterizado pelo desenvolvimento de sintomas depressivos e/ou alterações comportamentais significativos em resposta a um fator desencadeante facilmente identificável. Estes sintomas devem instalar-se num período máximo de até três meses

após a ocorrência do fator que os desencadeou, devendo ainda resolver-se até seis meses após a cessação do referido fator (American Psychiatric Association. et al., 2013).

A depressão não-especificada permite-nos fazer o diagnóstico de sintomas depressivos de menor gravidade ou com uma duração menor que os casos anteriormente descritos (inferior a duas semanas), continuando a apresentar, no entanto, um impacto significativo nas esferas social e ocupacional dos indivíduos por ela afetados.

A perturbação disfórica pré-menstrual é um diagnóstico oficial que difere das restantes perturbações, uma vez que está íntima e diretamente relacionada com o ciclo menstrual, sendo, por isso, um quadro exclusivamente associado ao género feminino. Durante todo o ano, na grande maioria dos ciclos menstruais, as mulheres devem apresentar, no mínimo, cinco dos seguintes sintomas para que possamos fazer um diagnóstico irrefutável: (1) sintomas de labilidade emocional; (2) sintomas de irritabilidade; (3) sintomas depressivos; e (4) sintomas relacionados com a ansiedade. Adicionalmente, outros sintomas podem ainda estar presentes nestes quadros, tais como: dificuldade na concentração, fadiga ou diminuição da energia, alterações do apetite com perda do mesmo, hipersónia ou insónia, e sintomas físicos, como o aumento do volume e da sensibilidade mamária, artralgias ou mialgias. Estes sintomas devem tornar-se mais intensos poucos dias após o início do ciclo menstrual e devem tornar-se mínimos na semana seguinte ao término do mesmo (American Psychiatric Association. et al., 2013).

A DMDD é um diagnóstico recentemente adicionado ao DSM-V, de forma a que nos possamos referir aos sintomas outrora diagnosticados e tratados como uma perturbação bipolar, ocorridos na infância. É uma entidade que pode ser diagnosticada em crianças e jovens entre os 6 e os 18 anos, particularmente naqueles que demonstram persistentemente irritabilidade e comportamentos “fora do controlo”. O diagnóstico é habitualmente feito antes dos 10 anos de idade e os sintomas demonstrados nestes casos podem ser: comportamento agressivo, episódios de humor explosivo várias vezes por semana, irritabilidade crónica, dificuldade de funcionalidade social, emocional e cognitiva pela irritabilidade constantemente apresentada, e reações desproporcionais às situações que as desencadearam (American Psychiatric Association. et al., 2013).

No que toca à epidemiologia da depressão, temos vindo a perceber que esta é duas vezes mais prevalente nas mulheres comparativamente aos homens, existindo ainda uma forte associação entre esta e a DC. Nas mulheres, a perturbação depressiva aumenta o risco de SCA em até 30%, sendo que naquelas com história de PDM ou tentativas de suicídio, o risco de doença isquémica cardíaca encontra-se 15 vezes aumentado. No entanto, no período pós-SCA, a depressão afeta o prognóstico cardíaco de igual forma entre ambos os sexos.

Sabe-se ainda que, nas mulheres, os quadros depressivos são habitualmente mais graves, tendo sido demonstrada uma maior taxa de suicídio no sexo feminino aquando da concomitância de perturbação depressiva e DC (Chauvet-Gélinier et al., 2013). Nestes casos, os quadros têm um início bastante mais precoce, estando normalmente associados a adversidades e traumas ocorridos na infância ou na juventude (Vaccarino et al., 2020).

Relação entre a perturbação depressiva e a DC

Ambos os quadros abordados neste trabalho, a DC e a perturbação depressiva, são fortemente prevalentes a nível global, encontrando-se os dois entre as condições clínicas que, a nível mundial, provocam maior incapacidade física e emocional (Ostuzzi et al., 2019). A relação entre estas duas entidades é considerada bidirecional, estando uma associada a um aumento do risco da outra, tendo-se percebido que a depressão, tal como a conhecemos, é um preditor importante de mau prognóstico nos casos de DC (Khandaker et al., 2020; Nicholson et al., 2006).

A *American Heart Association* recomenda que, nos doentes com DC, seja feita uma triagem cuidadosa da depressão e uma posterior referenciação para profissionais de saúde e/ou instituições especializadas em doenças psiquiátricas (Lichtman et al., 2008). O grande objetivo desta diretiva é a tentativa de melhorar o prognóstico destes doentes, uma vez que estes casos estão fortemente associados a um elevado risco de mortalidade e, também, a avultados gastos financeiros na área da saúde, tanto por parte dos doentes como pelos diversos sistemas de saúde nacionais (Kuhlmann et al., 2019), existindo registos que demonstram que os custos em saúde relativos a estes doentes são 95,5% superiores aos comportados pela população em geral (Wu et al., 2021).

Está descrita uma prevalência significativa de depressão nos doentes com DCV, especificamente naqueles com DC (Chauvet-Gélinier et al., 2013). Assim sendo, percebeu-se que a perturbação depressiva é tão deletéria quanto a doença cardíaca, provocando uma disrupção significativa no quotidiano.

Grande parte dos doentes com DC já experienciou, em algum momento da sua vida, um episódio depressivo relevante (Hu et al., n.d.). Por conseguinte, foram desenvolvidos estudos destes casos e percebeu-se que a combinação de um quadro grave de DC com sintomas depressivos provoca, sensivelmente, duas vezes mais incapacidade social do que cada uma destas entidades individualmente, o que levou a uma importante documentação dos efeitos psicossociais da depressão na DC (Almeida et al., 2019). Os doentes com o diagnóstico de uma perturbação depressiva e DC concomitante têm maior probabilidade de vir a ter problemas sociais no primeiro ano após um episódio cardíaco agudo, apresentando ainda maior tendência a evitar o retorno à atividade profissional (Correa-Rodríguez et al., 2020). Adicionalmente, estes casos apresentam um risco aumentado de eventos cardiovasculares devido ao *stress* e à ansiedade vivenciados durante o internamento, o que pode estar relacionado com a interferência destes quadros psicológicos na função neuro-endócrina dos indivíduos, acrescendo ainda as emoções adversas perante esta realidade clínica (Hu et al., n.d.).

A PDM é, simultaneamente, um precursor e uma complicação comum de um evento cardíaco, sendo que 65% dos doentes revelam sintomas depressivos após um episódio de SCA (Carney et al., 1997). Estudos anteriores revelaram que a depressão aumenta o risco de DCV em 72% (Ryder et al., 2021), com especial atenção para o aumento da incidência de EAM (Smolderen et al., 2017) e de acidente vascular cerebral. Nos primeiros é particularmente frequente a recorrência do quadro psiquiátrico, uma vez que para considerarmos que o episódio depressivo tenha entrado em remissão é necessário que, num período de dois meses, não sejam registados quaisquer sintomas depressivos, o que não se verifica na grande maioria dos casos. Por isso, é de extrema importância reforçar a ideia de que, nos casos pós-EAM, a recorrência do quadro depressivo não é um evento raro.

A depressão que se instala após um episódio de SCA é um fator de risco importante e independente de mortalidade de causa cardíaca (V. Taylor et al., n.d.).

Chegou-se à conclusão que um quadro depressivo que teve um início precoce após um SCA acarreta um maior risco para esses indivíduos, uma vez que a probabilidade de ocorrência de um novo episódio cardíaco agudo é consideravelmente superior nestes casos (J. H. Kim et al., 2020). Posto isto, a existência de depressão foi proposta como um fator de risco, nos doentes com SCA, que condiciona um prognóstico mais reservado (Vaccarino et al., 2020), na medida em que o significado prognóstico da perturbação depressiva é equivalente àquele atribuído à fração de ejeção do ventrículo esquerdo ou a registos de história prévia de SCA.

A qualidade de vida (QoL) nos doentes com DC sofre também um sério impacto quando existe um quadro depressivo em simultâneo. A depressão apresenta um maior impacto na QoL que os sintomas diretamente relacionados com a doença cardíaca de base, estando associada a uma maior limitação física após um episódio de EAM. Estudos recentes demonstram que modificações positivas no curso dos sintomas depressivos apresentam-se como um forte preditor de melhoria da QoL no primeiro ano após um episódio de SCA (Vaccarino et al., 2020).

Alguns estudos epidemiológicos demonstram ainda uma forte relação entre a depressão e a angina, evidenciando-se uma coexistência frequente entre estas duas entidades (Vaccarino et al., 2020). Nos indivíduos com DC previamente estabelecida, especialmente nos casos de SCA documentado, a depressão pode estar associada a dispneia e dor precordial, sendo, na verdade, um importante preditor de angina (Vaccarino et al., 2020). Deste modo, é reconhecido que a melhoria do quadro depressivo vai, incontestavelmente, culminar numa melhoria dos sintomas anginosos (Vaccarino et al., 2020).

Objetivos

O objetivo principal deste trabalho é avaliar a existência de uma eventual ligação entre a perturbação depressiva e a doença coronária, através da pesquisa e análise cuidada de diferentes fontes bibliográficas, focando-me nos pontos da fisiopatologia dos dois grupos que possam, de alguma forma, afetar o outro, no possível efeito do tratamento antidepressivo nos referidos quadros clínicos cardíacos, avaliando ainda as implicações prognósticas da depressão neste grupo de doentes.

Metodologia

Estratégias de Pesquisa

A realização deste trabalho contou com uma extensa pesquisa de literatura, compreendida entre o período de janeiro de 2023 e março de 2023, recorrendo às bases de dados Cochrane, SciLo, PubMed e Google Scholar. Foram usadas diferentes combinações das seguintes palavras-chave: *depression*, *antidepressants*, *emotional stress* e *coronary artery disease*. Os artigos cujos resumos não permitissem concluir o cumprimento dos critérios de elegibilidade foram lidos na íntegra, de forma a determinar a inclusão dos mesmos.

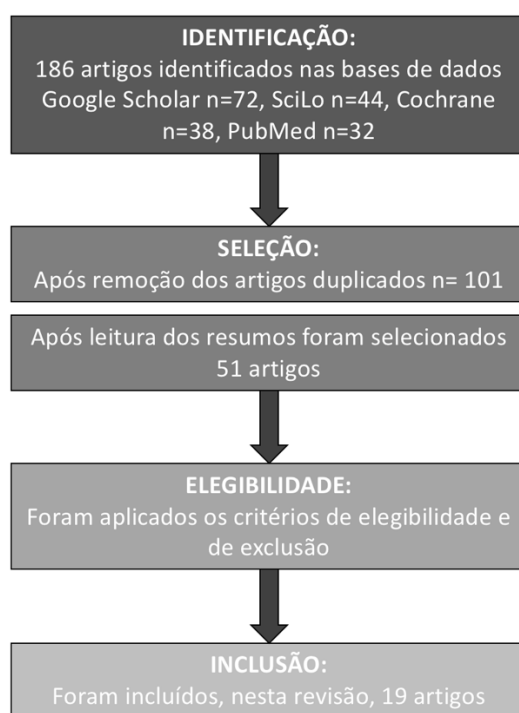


Figura 3: Fluxograma da metodologia aplicada

Crítérios de Elegibilidade

Os artigos elegíveis para a realização deste trabalho incluem revisões narrativas e/ou sistemáticas, ensaios clínicos, estudos empíricos e estudos observacionais. Foram incluídos todos os estudos que se refiram a doença arterial coronária.

Critérios de Exclusão

São critérios de exclusão os estudos que correlacionem a doença coronária com quadros psiquiátricos que não pertençam à esfera da perturbação depressiva, assim como todos os estudos que correlacionem a depressão com patologias cardíacas que não sejam aquelas do âmbito deste trabalho. Também serão excluídos deste trabalhos os artigos que não estejam escritos em língua inglesa.

Discussão

A discussão deste trabalho foi dividida em três tópicos principais, de acordo com os objetivos anteriormente apresentados, sendo eles: os elos fisiopatológicos entre a DC e a perturbação depressiva; a perturbação depressiva, as alterações comportamentais e a adesão terapêutica; e, por fim, a terapêutica antidepressiva e a DC. Adicionalmente, de forma a facilitar a compreensão do conteúdo apresentado no decorrer do trabalho, foi decidido não fazer qualquer distinção entre os vários subtipos de perturbação depressiva, optando-se antes por termos mais abrangentes, como depressão ou perturbação depressiva no geral.

Elos Fisiopatológicos entre a DC e a depressão

Ao longo do tempo, a importância dos fatores psicológicos na patogénese, terapêutica e prognóstico da DC foi sendo cada vez mais reconhecida pela comunidade médica e científica. A incidência de DCV, e também cerebrovasculares, está significativamente aumentada nos casos de doença psiquiátrica, o que motivou a procura de justificações para explicar este facto (Wu et al., 2021). Posto isto, foi apresentada como proposta uma grande variedade de mecanismos biológicos e comportamentais, com o intuito de melhor explicar a associação clínica entre a depressão e a doença coronária. Os mecanismos propostos são: (1) a atividade plaquetária e a trombose, (2) a inflamação crónica, (3) a desregulação autonómica, (4) a disrupção da arquitetura do sono, (5) as alterações do ritmo circadiano e (6) o desequilíbrio hormonal anabólico/catabólico.

Outro aspecto que não podemos descurar nestes casos é o impacto que a depressão tem a nível comportamental e da adesão à terapêutica, que será também abordado neste segmento do trabalho.

A depressão, a atividade plaquetária e a trombose:

Focando-nos no primeiro mecanismo proposto, vamos analisar o papel das plaquetas como elo comum entre os dois grupos de patologias. Diversos estudos demonstraram a existência de uma hiperatividade das plaquetas nos doentes com DC, assim como um elevado nível sérico de dois marcadores plaquetários nos doentes

diagnosticados com uma perturbação depressiva: o fator plaquetário 4 e a tromboglobulina- β (Laghrissi-Thode et al., 1997). Foi ainda confirmado que, nos doentes que receberam os diagnósticos de DC e depressão, os níveis séricos encontrados de fator plaquetário 4 e tromboglobulina- β eram superiores aos apresentados pelos doentes não portadores de uma perturbação depressiva (Barefoot, 1997). Este aumento dos valores destas duas moléculas pode ajudar a explicar a conexão entre os diagnósticos de DC e depressão com a atividade das plaquetas.

A trombose parece, também, apresentar uma relação com a perturbação depressiva. Foi demonstrado o aumento de uma molécula em específico, o inibidor do ativador do plasminogénio-1 ((PAI)-1), nos doentes com depressão. Esta molécula inibe a formação do fator neurotrófico derivado do cérebro e valores baixos deste último têm sido apresentados como o elo que correlaciona a perturbação depressiva com a trombose (Amadio et al., 2017). Deste modo, foi proposta uma hipótese vascular para explicar a relação entre a depressão e a trombose – um défice na perfusão cerebral provocada por patologia dos pequenos vasos (que pode ser o resultado de um estado de hipercoagulabilidade) pode levar a alterações estruturais e funcionais na substância branca do Sistema Nervoso Central (SNC) que, por sua vez, vai afetar diretamente a função cerebral e o humor (W. D. Taylor et al., 2013).

A depressão e a inflamação crónica:

Um estado inflamatório crónico tem sido também proposto como um mecanismo importante a ter em atenção nos doentes deprimidos, uma vez que tem um papel direto no desenvolvimento de aterosclerose, aumentando assim o risco de estes indivíduos virem a desenvolver DC. A depressão tem sido associada, ao longo do tempo, com um estado mantido de inflamação que tem repercussões na função cardíaca e na circulação (Vacarino et al., 2020).

No que diz respeito à inflamação, vários estudos revelam que há um aumento dos marcadores inflamatórios nos doentes com depressão, tanto nos indivíduos previamente saudáveis, como naqueles que sofreram um episódio recente de SCA. Os marcadores que se encontram aumentados são a proteína C-reativa (PCR), a molécula-1 solúvel de adesão intercelular (sICAM1), a molécula-1 solúvel de adesão celular

vascular, a interleucina-6 (IL-6) e o fator- α de necrose tumoral (TNF- α). Estes marcadores estão associados ao aumento do risco cardiovascular em doentes com DC conhecida, incluindo mesmo aqueles que sobreviveram recentemente a um SCA (Barefoot, 1997).

Uma vez que se estabeleceu uma forte relação entre a presença de sintomas depressivos e níveis aumentados de marcadores inflamatórios, como são exemplos a PCR e a IL-6, percebeu-se que estes últimos estão significativamente elevados nos doentes com perturbação depressiva e um diagnóstico simultâneo de DC (Khandaker et al., 2020; Shimbo et al., 2006). Foi também demonstrado que os doentes com depressão apresentavam um maior número de leucócitos no sangue periférico, assim como uma atividade das células T e B aumentada (House, 1989). Similarmente, também a sICAM1 foi associada com a perturbação depressiva: a expressão aumentada desta molécula nas células endoteliais dos vasos do SNC mostrou uma relação com o posterior desenvolvimento de depressão. O *stress* emocional, um importante fator vivenciado pelos doentes nos casos da perturbação depressiva, vai também, por sua vez, contribuir para um aumento da expressão de sICAM1 nos granulócitos, linfócitos e monócitos circulantes (Barefoot, 1997). Estes achados foram equivalentes nos doentes estudados após um episódio de SCA.

Adicionalmente à elevação dos marcadores pro-inflamatórios, ocorre uma diminuição dos marcadores anti-inflamatórios, como a interleucina-10 (IL-10) – nos doentes que apresentam sintomas depressivos foram registados valores significativamente baixos de IL-10 e elevados níveis de TNF- α e interleucina-6 (IL-6). Estes achados sugerem que os indivíduos com depressão apresentam uma *downregulation* das citocinas anti-inflamatórias e uma *upregulation* das citocinas pró-inflamatórias, contribuindo ambas para um aumento do risco de recorrência de eventos cardiovasculares (Barefoot, 1997).

Um ponto também muito importante é a possível relação causal observada entre a depressão e os valores de colesterol. Sabemos que o estado inflamatório vai alterar o metabolismo lipídico, provocando assim uma descida dos valores do colesterol HDL e a subida dos níveis de triglicéridos (Khandaker et al., 2020). Vários estudos observacionais demonstram que a depressão está associada ainda a baixos valores de colesterol total (Shin et al., 2008). Colocou-se, assim, a possibilidade de que valores elevados de IL-6 e

triglicéridos na infância possam estar associados a um maior risco de perturbação depressiva na vida adulta, o que nos faz perceber que há uma necessidade de corrigir estes valores o quanto antes. Posto isto, reduzir os níveis séricos de colesterol em indivíduos de meia-idade recorrendo a dieta, fármacos ou ambos leva a uma diminuição da prevalência de novos episódios de DC (Khandaker et al., 2020).

A depressão, a DC e a desregulação autonómica:

A desregulação autonómica é caracterizada pelo aumento da ativação da componente simpática do Sistema Nervoso, cursando concomitantemente com a diminuição da atividade parassimpática do mesmo. Ambas parecem estar implicadas na depressão e na recorrência de episódios de DC.

Para melhor compreendermos esta secção do trabalho temos de perceber primeiro o conceito de variabilidade da frequência cardíaca (HRV). Enquanto a FC faz uma medição do número de vezes que o coração bate por minuto, a HRV avalia o tempo, em milissegundos, entre cada batimento cardíaco – é também conhecida como o intervalo R-R e pode variar consoante vários fatores, como acontece com a respiração, prática de exercício físico, efeitos hormonais, condições médicas crónicas, idade e sexo, e genética. É, por isso, um conhecido índice utilizado na avaliação da regulação autonómica cardíaca. Segundo um estudo conduzido pela *Women's Health Initiative*, os doentes que apresentavam sintomas depressivos, ou que tinham um diagnóstico prévio de depressão, apresentavam baixos índices de HRV, facto que pode ser explicado pela redução na modulação parassimpática cardíaca observada nos quadros de perturbação depressiva (A. Gehi et al., n.d.). Posto isto, foram realizados mais estudos nesta área que vieram documentar que os indivíduos pós-EAM apresentavam os valores mais baixos deste índice, facto que correlaciona a perturbação depressiva com a mortalidade associada a episódios de isquémia cardíaca (Barefoot, 1997). É conhecido o importante papel do Sistema Nervoso Autónomo na fisiopatologia das recorrências da DC, uma vez que o sistema parassimpático reduz o risco de morte súbita cardíaca ao melhorar a estabilidade elétrica do miocárdio. Perante um aumento da atividade simpática e uma diminuição da parassimpática, a pressão arterial (PA) vai aumentar, bem como as necessidades de oxigénio por parte do miocárdio. Ocorre ainda ativação das plaquetas

e indução da apoptose dos miócitos do coração, que pode conduzir a um quadro pró-arritmogénico. Estudos realizados em indivíduos pós-SCA demonstraram duas coisas: (1) um excesso de atividade simpática é responsável por efeitos deletérios que contribuem para a recorrência de episódios de DC, e (2) valores baixos de HRV são um preditor, a que devemos estar atentos, da progressão da aterosclerose coronária (Huikuri et al., 1999).

Outros achados encontrados que podem contribuir para o aumento do risco cardiovascular nestes doentes incluem um aumento dos níveis de catecolaminas (Carney et al., 1999), da norepinefrina (NE) e do cortisol, assim como valores elevados de frequência cardíaca (FC) e de PA, que surgem como consequências dos anteriores.

A depressão, a DC e a disrupção da arquitetura do sono:

A relação entre a disrupção da arquitetura do sono e a depressão é bem conhecida, sabendo-se que o tempo total de sono nestes doentes está diminuído na quase totalidade dos casos, assim como também o está nos indivíduos que apresentam uma maior predisposição para episódios depressivos (John et al., 2005). O dado que melhor distingue os doentes diagnosticados com uma perturbação depressiva daqueles sem o mesmo diagnóstico é a redução da latência do sono REM (o período de tempo compreendido entre o início do sono e a primeira ocorrência de sono REM). Um estudo, realizado no ano de 2000, revelou ainda que, em doentes deprimidos, o Estádio 3 do sono NREM (a fase mais profunda do sono, caracterizada por ondas cerebrais lentas) estava diminuído (Armitage et al., 2000). Quando tentamos correlacionar as alterações na arquitetura do sono, observadas na perturbação depressiva, com a DC, percebemos que os picos de atividade simpática que, naturalmente, ocorrem durante o sono REM podem ser responsáveis pelos eventos cardíacos observados durante esta mesma fase do sono, nos seres humanos. Estes picos de atividade do Sistema Nervoso Simpático podem ajudar a estimular processos subjacentes ao mecanismo que leva à trombose, aumentar o *stress* hemodinâmico nas paredes dos vasos que pode condicionar a rutura de placas ateroscleróticas, e ainda alterar as propriedades eletrofisiológicas do coração. Posto isto, postulou-se que uma duração diminuída dos ciclos do sono é preditiva da incidência de episódios de SCA (Barefoot, 1997).

A depressão, a DC e a desregulação do ritmo circadiano:

O ritmo circadiano regula as alterações hormonais, fisiológicas e psicológicas diárias implicadas tanto na depressão como nos SCA (Barefoot, 1997). Os sistemas com as variações mais pronunciadas nestes casos são a termorregulação e a melatonina.

A temperatura corporal é definida como a temperatura ideal para que um organismo consiga manter todas as funcionalidades; é, sem dúvida, o *gold standard* para avaliar a integridade do ritmo circadiano. Nos doentes diagnosticados com uma perturbação depressiva, um aumento da temperatura corporal noturna é a alteração mais registada e observada, ocorrendo uma elevação do valor médio da temperatura e uma diminuição da amplitude da mesma (Vacarino et al., 2020).

A melatonina é uma hormona produzida e libertada pela glândula pituitária, derivada da serotonina, cuja concentração atinge o pico durante a noite, sendo praticamente indetetável durante o dia. É usada como marcador bioquímico que nos permite avaliar a integridade do ritmo circadiano. Estudos conduzidos nesta área mostram que grande parte da incidência dos eventos cardiovasculares (nos quais está incluído o EAM) revela uma ritmicidade circadiana com o pico de incidência por volta do período temporal compreendido entre as 06h00 e as 14h00. No entanto, nos doentes com perturbação depressiva, em que estão presentes alterações do ritmo circadiano, o período mais prevalente de ocorrência de EAM é entre as 22h00 e as 06h00 (Barefoot, 1997). Assim sendo, a disrupção do ritmo circadiano nos doentes portadores de uma perturbação depressiva pode ajudar-nos a entender alguns dos mecanismos que, nestes casos, vêm a condicionar um aumento do risco cardiovascular.

A depressão, a DC e o desequilíbrio hormonal anabólico/catabólico:

A avaliação do equilíbrio hormonal entre processos anabólicos e catabólicos pode ser feita recorrendo a um marcador bioquímico que se sabe estar implicado na proteção contra a DC: a dehidroepiandrosterona (DHEA). Outro aspecto que pode ainda ser avaliado nestes casos é o eixo hipotalâmico-pituitário-suprarrenal (HPA), responsável pela resposta do organismo ao stress, libertando cortisol quando estimulado pela adrenocorticotrofina (ACTH). Este eixo tem sido extensamente estudado nos doentes deprimidos, existindo evidência que suporta que existem valores

elevados em circulação de ACTH e de cortisol, assim como também foram objetivadas concentrações elevadas de cortisol urinário (Rubin et al., 1987). O estudo CARDIA, que se debruçou sobre a doença cardíaca em adultos jovens, mostrou que a depressão está associada a menores variações diurnas de cortisol (Cohen et al., 2006), assim como foi também demonstrado, por testes terapêuticos, existir uma diminuição do *feedback* negativo do eixo HPA nestes casos (Barefoot, 1997). Recorrendo ao *ratio* cortisol/DHEA, percebeu-se que nos adolescentes, um aumento matinal do mesmo era preditor de persistência da PDM; numa amostra de adultos mais velhos, por sua vez, um *ratio* matinal elevado estava fortemente associado com quadros de ansiedade, humor depressivo e défices nos mais variados aspetos cognitivos, como maior grau de confusão mental e capacidades diminuídas de memória visual e espacial (Van Niekerk et al., 2001). Posto isto, percebeu-se que numa amostra populacional adulta, um elevado *ratio* cortisol/DHEA noturno estava associado a perturbação depressiva, concluindo-se ainda que, nestes doentes, o desequilíbrio hormonal anabólico e catabólico era uma realidade a que devemos estar atentos.

Fazendo a ponte com os casos de DC, percebeu-se que durante os internamentos por EAM, valores elevados de cortisol sérico (>2000 nmol/L) eram preditores da taxa de mortalidade destes doentes. Este facto prende-se com a hipótese de que um elevado *ratio* cortisol/DHEA está associado a recorrência/morte por DC em doentes pós-EAM (Barefoot, 1997).

A perturbação depressiva, as alterações comportamentais e a adesão terapêutica

A depressão, tal como a conhecemos, pode estar associada a perfis de risco considerados clássicos. É frequente os doentes com um diagnóstico de perturbação depressiva apresentarem: (1) excesso de peso, derivado de uma dieta pobre em frutas e vegetais, o que contribui para promover a relação existente entre a depressão e os eventos cardiovasculares (Yary et al., 2010); (2) algum grau de inatividade física, que também é um importante fator a ter em conta nestes casos; e, por fim, (3) a adição ao tabaco, que assume um papel de extrema preponderância uma vez que, nestes casos, há menor disponibilidade para a cessação tabágica (Bansal et al., 2022).

Sabe-se que a perturbação depressiva pode ter influência nos resultados terapêuticos e prognósticos dos doentes que se encontrem num estado pós-SCA através dos efeitos nos padrões comportamentais dos mesmos, tanto na esfera da adesão ao tratamento (Ho et al., n.d.), como na prevenção secundária recomendada nos casos de DC (Kronish et al., 2006). Investigações prévias demonstraram que um diagnóstico de perturbação depressiva está fortemente associado a uma pobre adesão terapêutica, principalmente nos casos de doença médica crónica, como são os casos de infeção por vírus da imunodeficiência humana, HTA, diabetes mellitus e DC. É evidente que a não adesão ao tratamento cardiovascular, principalmente após um episódio de SCA, está intimamente associada a um mau prognóstico, sendo, por isto, considerado um fator preditor independente de eventos cardíacos adversos (A. K. Gehi et al., n.d.) – um exemplo deste facto é a descontinuação da terapêutica com fármacos como a aspirina, as estatinas ou os β -bloqueantes, muitas vezes usados para controlar fatores de risco cardiovasculares clássicos, estando esta associada a um aumento significativo e independente da mortalidade nos casos de DC (Ho et al., n.d.). Tomando como exemplo a aspirina, estudos mostram que a melhoria dos sintomas depressivos no primeiro mês após SCA está relacionada também com uma melhoria na adesão à terapêutica com a mesma (Rieckmann et al., 2006).

Foi ainda demonstrado que nos quadros de depressão persistente existe uma menor probabilidade de adesão a comportamentos preventivos de uma nova agudização da DC (Kronish et al., 2006), o que corrobora a evidência de que estes doentes estão em maior risco de não realizar, de forma correta, as medicações prescritas pelos profissionais de saúde.

Os indivíduos portadores de uma perturbação depressiva podem, muitas vezes, ser estigmatizados pela sociedade como resultado do seu diagnóstico de doença psiquiátrica, o que acarreta problemas posteriores relacionados com o tratamento de eventual doença cardíaca concomitante, e da comunicação médico-doente focada nos comportamentos preventivos da mesma. Hoje sabe-se que os doentes com DC e perturbação depressiva têm menor probabilidade de serem tratados recorrendo a procedimentos de revascularização coronária (Druss et al., n.d.), uma das opções terapêuticas cirúrgicas indicada em determinados casos de DC.

Apesar de existirem diversos mecanismos comportamentais propostos para explicar a associação entre a depressão e o mau prognóstico da doença cardíaca muitas vezes observado, a má adesão terapêutica parece ser o fator mais promissor e o melhor suportado para justificar esta ligação.

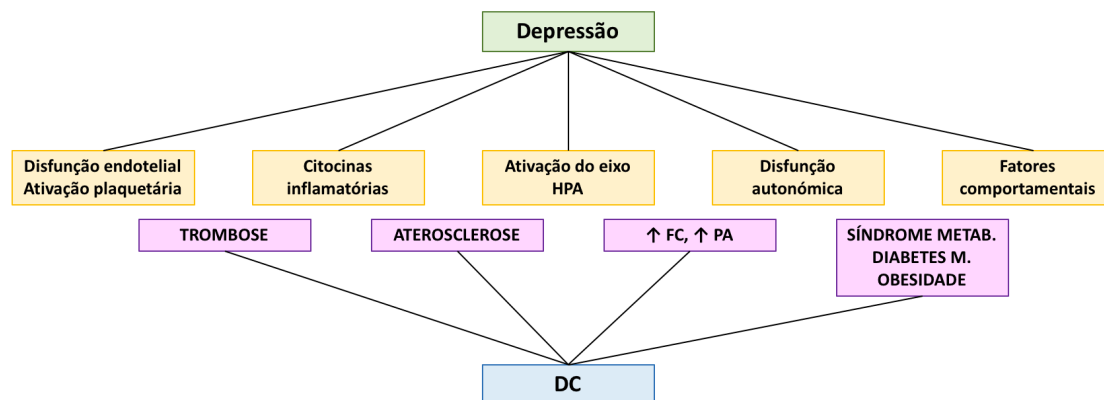


Figura 4: Relação entre a depressão e a doença coronária, adaptado de Wu et al., 2021.

Terapêutica antidepressiva e a DC

A importância de tratar a depressão em doentes cardíacos tem sido discutida e debatida ao longo dos últimos anos, tornando-se mais óbvia graças ao nosso melhor entendimento das implicações prognósticas negativas associadas a este quadro psiquiátrico (Carney et al., 1997). Sabemos que a identificação de um estado depressivo após um evento coronário é, muitas vezes, difícil tanto para o profissional de saúde como para o doente, facto explicado pela sobreposição observada entre os sintomas depressivos e aqueles originados pela DC (Freedland et al., 1992). Foi estabelecida uma ligação entre o tratamento da depressão e uma consequente melhoria na incidência de eventos coronários e da mortalidade cardiovascular (Richards et al., 2018; Rutledge et al., 2013). No entanto, aquando da escolha da melhor opção terapêutica para cada caso, é necessário termos em consideração os riscos e benefícios do tratamento da perturbação depressiva à luz da patologia cardíaca que pode coexistir.

Os fármacos antidepressivos (AD) são uma das classes terapêuticas mais prescritas a nível mundial – este aumento de prescrições é atribuído, ao contrário daquilo que se esperava, a tratamentos a longo prazo, ao invés de a um aumento da incidência da depressão (Bansal et al., 2022). O tratamento de manutenção,

recomendado nestes casos, tem uma duração de 6 meses para os indivíduos que apresentem uma eventual remissão completa do quadro e, pelo menos, de 2 anos para os casos onde seja identificado um importante risco de recorrência. Há evidências que suportam a ideia de que o tratamento mantido com AD, mesmo após a remissão do quadro, tem um impacto benéfico a longo prazo, diminuindo o risco de recorrência dos sintomas depressivos (Almeida et al., 2019).

Estudos realizados em ambiente *in vitro* revelaram que os AD podem apresentar um potencial risco de provocar efeitos adversos a nível cardiovascular e metabólico; como referido anteriormente, os indivíduos diagnosticados com perturbação depressiva têm tendência a desenvolver hábitos e padrões comportamentais deletérios para a saúde e, por isso, a investigação dos efeitos cardiometabólicos a longo prazo destes fármacos assume um papel preponderante na prática clínica atual.

Estudos recentes mostram que os doentes tratados com AD apresentam um aumento do risco de desenvolvimento de diabetes mellitus em 27%, quando comparados com indivíduos que não recebem tratamento com estes fármacos (Salvi et al., 2017). Outro achado é o facto de os AD estarem associados a um aumento da mortalidade e do risco de DC, num *follow-up* aos 10 anos após início da terapêutica (Bansal et al., 2022). Percebeu-se que nestes casos, no que toca ao aumento da mortalidade relacionada com a patologia cardiovascular, era notório um efeito dose-resposta, uma vez que doses mais altas de AD estavam associados a prognósticos menos favoráveis nos casos de patologia coronária coexistente.

Passamos agora à avaliação das classes de AD mais utilizadas, individualmente, na tentativa de perceber se o uso destes medicamentos acarreta um risco adicional no contexto de uma perturbação depressiva e DC concomitante.

A classe de AD mais frequentemente prescrita são os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRI), sendo prescritos em 80 a 82% dos casos. Dentro deste grupo, o citalopram é o SSRI mais comumente prescrito (Bansal et al., 2022), sendo também aquele recomendado pela comunidade científica, juntamente com a sertralina, como a escolha mais segura nos casos de doença coronária concomitante (Ostuzzi et al., 2019). Adicionalmente, nos doentes com SCA e depressão, o escitalopram mostrou-se associado a um menor risco de mortalidade e morte cardíaca (J. M. Kim et al., 2018).

Esta classe farmacológica revelou ainda estar associada a uma redução do risco de diabetes mellitus, através de uma melhoria nos níveis da glicémia, e de hipertensão (Bansal et al., 2022). É do nosso conhecimento que os SSRI apresentam um perfil de administração seguro, mesmo nas populações mais vulneráveis, demonstrando um efeito positivo no tratamento da depressão. No entanto, não apresenta qualquer efeito a nível das hospitalizações e da mortalidade por DC (Behlke et al., 2020), embora alguns estudos assumam que os doentes tratados com SSRI têm menor risco de EAM ou de morte de causa cardíaca e/ou cerebrovascular (Kimmel et al., 2011). É ainda necessária especial atenção às possíveis interações medicamentosas a que os doentes medicados com esta classe possam estar sujeitos, uma vez que a maior taxa de interações com fármacos cardíacos é documentada em relação com os SSRI (sendo o conjunto de interações mais frequentes a bradicardia, a hipotensão, as tonturas e a paragem cardíaca), encontradas em 53% dos casos (Woroń et al., 2019). Estas interações medicamentosas são mais frequentes com a varfarina, um antagonista da vitamina K, com os β -bloqueantes e com os antiarrítmicos de classe IC. Não obstante, assumimos que os SSRI podem ser administrados de forma segura a doentes com DC, sendo, por isso, a primeira escolha terapêutica nos casos de depressão e doença cardíaca (Carney et al., 1997).

Contudo, há doentes que podem não responder de forma satisfatória ao tratamento com SSRI, sendo nestes casos necessária a procura de outras soluções. Uma opção diferente seria a prescrição de um inibidor da recaptção da norepinefrina e da serotonina (SNRI), como a venlafaxina e a duloxetina. No que toca à venlafaxina, estudos vieram alertar para algumas preocupações quanto aos seus efeitos na PA, principalmente na PA diastólica, facto que pode ser explicado pelas suas propriedades noradrenérgicas (Behlke et al., 2020). Em adultos mais idosos foram ainda registados casos de hipotensão ortostática, sem evidência de prolongamento do intervalo QT no ECG (Scherf-Clavel et al., 2020). Porém, foi demonstrado que altas doses de venlafaxina estão associadas a uma maior incidência de eventos cardíacos adversos, pelo que se reforça a ideia de que é necessária alguma precaução aquando da escolha desta molécula. No caso da duloxetina, esta está aprovada no tratamento da perturbação depressiva, mas também pode ser utilizada na neuropatia diabética e na fibromialgia. Quando tomamos a decisão de tratar um doente fazendo uso deste fármaco, temos de

estar atentos a uma propriedade cardiovascular de extrema relevância, sobretudo nos casos de DC, que se prende com o bloqueio dos canais de sódio cardíacos, o que pode levar, a nível eletrocardiográfico, ao prolongamento do intervalo QT (Stoetzer et al., 2016). Outro aspecto importante é o efeito a nível da PA, existindo evidência que suporta um aumento da PA sistólica. Estudos *in vitro* demonstraram que, em populações vulneráveis aos mesmos, a toma de duloxetina pode decorrer com o aparecimento de efeitos cardiovasculares adversos (Behlke et al., 2020). No entanto, apesar dos dados apresentados anteriormente, percebeu-se que esta é uma molécula segura, do ponto de vista cardiovascular, para tratamento das perturbação depressiva em adultos mais idosos, mesmo naqueles com DC coexistente (Behlke et al., 2020).

Outra opção terapêutica para a perturbação depressiva são os AD monoaminérgicos atípicos, como a mirtazapina e a bupropiona, que funcionam aumentando as sinalizações noradrenérgica e serotoninérgica. Segundo o relato de vários doentes, a mirtazapina é um fármaco muito bem tolerado, apresentando efeitos quase imediatos na qualidade do sono e do apetite, com ganho de peso, graças às suas propriedades antihistaminérgicas, problemas estes muito comuns entre os indivíduos deprimidos. Nos casos de EAM e perturbação depressiva, não foram encontradas quaisquer repercussões ao nível da PA, da FC, no segmento QT ou no intervalo QRS (Honig et al., 2007). Por conseguinte, considerou-se que a mirtazapina é um fármaco seguro em doentes com um evento cardíaco recente ou história de doença cardiovascular, pelo menos como método de tratamento a curto prazo, uma vez que não foram registados efeitos adversos em indivíduos idosos, hospitalizados ou com DC conhecida. Por sua vez, a bupropiona é um AD que aumenta as sinalizações dopaminérgica e noradrenérgica, inibindo a recaptção da dopamina e da noradrenalina, sendo muitas vezes usado na terapêutica da cessação tabágica, o que surge aqui como um problema com grande relevância para os profissionais de saúde, uma vez que a adição ao tabaco se apresenta como um padrão comportamental muito frequente entre os doentes com perturbação depressiva. A bupropiona é um fármaco que, muitas vezes, é usado como alternativa aos SSRI, com especial foco nos casos em que não há uma resposta terapêutica adequada aos mesmos. Contudo, sabe-se que esta molécula tende a não ter grande efeito nos quadros ansiosos, muitas vezes observados

tanto na depressão como nas doenças cardíacas (Behlke et al., 2020). Por último, não foram observados quaisquer eventos cardiovasculares adversos associados à bupropiona, tais como EAM, AI ou morte cardíaca, o que nos mostrou tratar-se de uma boa opção terapêutica nos casos de perturbação depressiva com DC.

Por fim, temos os AD tricíclicos (TCA), um grupo de medicamentos conhecido pelo seu uso, com sucesso, no tratamento da perturbação depressiva, especialmente na PDM (Pary et al., 1989). Todavia, este grupo farmacológico é reconhecido pelos seus efeitos cardiotóxicos (Ostuzzi et al., 2019), apresentando riscos a nível da condução elétrica cardíaca, da contratilidade, da FC e do ritmo cardíaco; vários estudos sugerem uma possível ligação entre as concentrações plasmáticas dos TCA e a ocorrência de eventos cardíacos adversos (J. H. Kim et al., 2020). Um cuidado que devemos ter quando prescrevemos um TCA é perceber qual é a medicação habitual que é tomada, uma vez que este tratamento psiquiátrico tem importantes interações medicamentosas com os bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos e β -bloqueantes. Os TCA podem provocar uma maior resposta destes fármacos, potenciando o efeito anti-hipertensor, o que pode originar um pronunciado efeito hipotensor. Alguns TCA demonstraram ainda ter um efeito antiarrítmico, surgindo então a preocupação de uma interação deletéria com outros fármacos antiarrítmicos (Carney et al., 1997).

Conclusão

Os mecanismos fisiopatológicos que fazem a ligação entre a doença coronária e a perturbação depressiva ainda não são totalmente conhecidos e, por isso, existe a necessidade de realização de mais estudos longitudinais para que possamos, de forma segura e sustentada, estabelecer esta conexão biológica entre a depressão e a doença arterial coronária.

Um dos dados que adquirimos com a realização e leitura deste trabalho é que a taxa de enfartes do miocárdio é superior nos doentes com diagnóstico de perturbação depressiva, comparativamente àqueles sem este. Posto isto, é de extrema importância a identificação de depressão na doença coronária, com especial atenção para aqueles que tenham sofrido um episódio de síndrome coronário agudo prévio e/ou recente, de forma a que possamos atuar e fazer uma boa gestão destes casos, uma vez que o seu tratamento altera, de forma positiva, o prognóstico destes doentes.

Bibliografia

- Almeida, O. P., Ford, A. H., Hankey, G. J., Golledge, J., Yeap, B. B., & Flicker, L. (2019). Depression, antidepressants and the risk of cardiovascular events and death in older men. *Maturitas*, *128*, 4–9. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.06.009
- Amadio, P., Colombo, G. I., Tarantino, E., Gianellini, S., Ieraci, A., Brioschi, M., Banfi, C., Werba, J. P., Parolari, A., Lee, F. S., Tremoli, E., & Barbieri, S. S. (2017). BDNFVal66met polymorphism: A potential bridge between depression and thrombosis. *European Heart Journal*, *38*(18), 1426–1435. doi: 10.1093/eurheartj/ehv655
- American Psychiatric Association., & American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*. American Psychiatric Association.
- Armitage, R., Hoffmann, R., Trivedi, M., & Rush, A. J. (2000). Slow-wave activity in NREM sleep: sex and age effects in depressed outpatients and healthy controls. In *Psychiatry Research* (Vol. 95).
- Bansal, N., Hudda, M., Payne, R. A., Smith, D. J., Kessler, D., & Wiles, N. (2022). Antidepressant use and risk of adverse outcomes: population-based cohort study. *BJPsych Open*, *8*(5). doi: 10.1192/bjo.2022.563
- Barefoot, J. C. (1997). Depression and coronary heart disease. In *Cardiologia* (Rome, Italy) (Vol. 42, Issue 12, pp. 1245–1250). doi: 10.5402/2012/743813
- Behlke, L. M., Lenze, E. J., & Carney, R. M. (2020). The Cardiovascular Effects of Newer Antidepressants in Older Adults and Those With or At High Risk for Cardiovascular Diseases. In *CNS Drugs* (Vol. 34, Issue 11, pp. 1133–1147). Adis. doi: 10.1007/s40263-020-00763-z
- Carney, R. M., Freedland, K. E., Sheline, Y. I., & Weiss, E. S. (1997). Depression and coronary heart disease: A review for cardiologists. In *Clinical Cardiology* (Vol. 20, Issue 3, pp. 196–200). John Wiley and Sons Inc. doi: 10.1002/clc.4960200304

- Carney, R. M., Freedland, K. E., Veith, R. C., Cryer, P. E., Skala, J. A., Lynch, T., & Jaffe, A. S. (1999). Major Depression, Heart Rate, and Plasma Norepinephrine in Patients with Coronary Heart Disease. In *Biol Psychiatry* (Vol. 45).
- Chauvet-Gélinier, J. C., Trojak, B., Vergès-Patois, B., Cottin, Y., & Bonin, B. (2013). Review on depression and coronary heart disease. In *Archives of Cardiovascular Diseases* (Vol. 106, Issue 2, pp. 103–110). doi: 10.1016/j.acvd.2012.12.004
- Cohen, S., Schwartz, J. E., Epel, E., Kirschbaum, C., Sidney, S., & Seeman, T. (2006). Socioeconomic status, race, and diurnal cortisol decline in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Psychosomatic Medicine*, 68(1), 41–50. doi: 10.1097/01.psy.0000195967.51768.ea
- Collet, J. P., Thiele, H., Barbato, E., Bauersachs, J., Dendale, P., Edvardsen, T., Gale, C. P., Jobs, A., Lambrinou, E., Mehilli, J., Merkely, B., Roffi, M., Sibbing, D., Kastrati, A., Mamas, M. A., Aboyans, V., Angiolillo, D. J., Bueno, H., Bugiardini, R., ... Siontis, G. C. M. (2021). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. In *European Heart Journal* (Vol. 42, Issue 14, pp. 1289–1367). Oxford University Press. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575
- Correa-Rodríguez, M., Ejheisheh, M. A., Suleiman-Martos, N., Membrive-Jiménez, M. J., Velando-Soriano, A., Schmidt-Riovalle, J., & Gómez-Urquiza, J. L. (2020). Prevalence of depression in coronary artery bypass surgery: A systematic review and meta-analysis. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 9, Issue 4). MDPI. doi: 10.3390/jcm9040909
- de Heer, E. W., Palacios, J. E., Adèr, H. J., van Marwijk, H. W. J., Tylee, A., & van der Feltz-Cornelis, C. M. (2020). Chest pain, depression and anxiety in coronary heart disease: Consequence or cause? A prospective clinical study in primary care. *Journal of Psychosomatic Research*, 129. doi: 10.1016/j.jpsychores.2019.109891

- De Hert, M., Detraux, J., & Vancampfort, D. (2018). The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 20*(1), 31–40. doi: 10.31887/dcns.2018.20.1/mdehert
- Druss, B. G., Bradford, D. W., Rosenheck, R. A., Radford, M. J., & Krumholz, H. M. (n.d.). *Mental Disorders and Use of Cardiovascular Procedures After Myocardial Infarction*. Retrieved from <https://jamanetwork.com/>
- DSM-5 Criteria: Major Depressive Disorder DSM-5 Diagnosis: Major Depressive Disorder*. (n.d.).
- Freedland, K. E., Lustman, P. J., Carney, R. M., & Hong, B. A. (1992). Underdiagnosis of depression in patients with coronary artery disease: The role of nonspecific symptoms. *International Journal of Psychiatry in Medicine, 22*(3), 221–229. doi: 10.2190/YF10-H39R-NY6M-MT1G
- Gehi, A. K., Ali, S., Na, B., & Whooley, M. A. (n.d.). *Self-reported Medication Adherence and Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease The Heart and Soul Study*. Retrieved from <https://jamanetwork.com/>
- Gehi, A., Mangano, D., Pipkin, S., Browner, W. S., & Whooley, M. A. (n.d.). *Depression and Heart Rate Variability in Patients With Stable Coronary Heart Disease Findings From the Heart and Soul Study*.
- Ho, P. M., Spertus, J. A., Masoudi, F. A., Reid, K. J., Peterson, E. D., Magid, D. J., Krumholz, H. M., & Rumsfeld, J. S. (n.d.). *Impact of Medication Therapy Discontinuation on Mortality After Myocardial Infarction*. Retrieved from www.archinternmed.com
- Honig, A., Kuyper, A. M. G., Schene, A. H., Van Melle, J. P., De Jonge, P., Tulner, D. M., Schins, A., Crijns, H. J. G. M., Kuijpers, P. M. J. C., Vossen, H., Lousberg, R., & Ormel, J. (2007). Treatment of post-myocardial infarction depressive disorder: A randomized, placebo-controlled trial with mirtazapine. *Psychosomatic Medicine, 69*(7), 606–613. doi: 10.1097/PSY.0b013e31814b260d
- House, J. (1989). Lymphocyte mitogenesis, immunoglobulin and complement levels in depressed patients and normal controls. In *Acta Psychiatr Scand* (Vol. 80).

- Hu, H.-F., Sang, Y.-F., & Jiang, N. (n.d.). *Pharmacy management of a patient with coronary heart disease and mental disorders*.
- Huikuri, H. V, Jokinen, V., Syväne, M., Nieminen, M. S., Airaksinen, K. E. J., Ikaheimo, M. J., Koistinen, J. M., Kauma, H., Kesäniemi, A. Y., Majahalme, S., Niemelä, K. O., & Frick, M. H. (1999). Heart Rate Variability and Progression of Coronary Atherosclerosis. In *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (Vol. 19). Retrieved from <http://www.atvbaha.org>
- John, U., Meyer, C., Rumpf, H. J., & Hapke, U. (2005). Relationships of psychiatric disorders with sleep duration in an adult general population sample. *Journal of Psychiatric Research*, 39(6), 577–583. doi: 10.1016/j.jpsychires.2005.01.006
- Khandaker, G. M., Zuber, V., Rees, J. M. B., Carvalho, L., Mason, A. M., Foley, C. N., Gkatzionis, A., Jones, P. B., & Burgess, S. (2020). Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. *Molecular Psychiatry*, 25(7), 1477–1486. doi: 10.1038/s41380-019-0395-3
- Kim, J. H., Song, Y. K., Jang, H. Y., Shin, J. Y., Lee, H. Y., Ahn, Y. M., Oh, J. M., & Kim, I. W. (2020). Major Adverse Cardiovascular Events in Antidepressant Users within Patients with Ischemic Heart Diseases: A Nationwide Cohort Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 40(5), 475–481. doi: 10.1097/JCP.0000000000001252
- Kim, J. M., Stewart, R., Lee, Y. S., Lee, H. J., Kim, M. C., Kim, J. W., Kang, H. J., Bae, K. Y., Kim, S. W., Shin, I. S., Hong, Y. J., Kim, J. H., Ahn, Y., Jeong, M. H., & Yoon, J. S. (2018). Effect of escitalopram vs placebo treatment for depression on long-term cardiac outcomes in patients with acute coronary syndrome: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 320(4), 350–357. doi: 10.1001/jama.2018.9422
- Kimmel, S. E., Schelleman, H., Berlin, J. A., Oslin, D. W., Weinstein, R. B., Kinman, J. L., Sauer, W. H., & Lewis, J. D. (2011). The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on the risk of myocardial infarction in a cohort of patients

- with depression. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72(3), 514–517.
doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04008.x
- Kronish, I. M., Rieckmann, N., Halm, E. A., Shimbo, D., Vorchheimer, D., Haas, D. C., & Davidson, K. W. (2006). Persistent depression affects adherence to secondary prevention behaviors after acute coronary syndromes. *Journal of General Internal Medicine*, 21(11), 1178–1183. doi: 10.1111/j.1525-1497.2006.00586.x
- Kuhlmann, S. L., Arolt, V., Haverkamp, W., Martus, P., Ströhle, A., Waltenberger, J., Rieckmann, N., & Müller-Nordhorn, J. (2019). Prevalence, 12-Month Prognosis, and Clinical Management Need of Depression in Coronary Heart Disease Patients: A Prospective Cohort Study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 88(5), 300–311. doi: 10.1159/000501502
- Laghrissi-Thode, F., Wagner, W. R., Pollock, B. G., Johnson, P. C., & Finkel, M. S. (1997). *Elevated Platelet Factor 4 and [3-Thromboglobulin Plasma Levels in Depressed Patients with Ischemic Heart Disease.*
- Lichtman, J. H., Thomas Bigger, M. J., Blumenthal, J. A., Nancy Frasure-Smith, A., Kaufmann, P. G., Lespérance, F., Mark, D. B., David Sheps, M. S., Barr Taylor, M. C., & Sivarajan Froelicher, E. (2008). *Depression and Coronary Heart Disease: Recommendations for Screening, Referral, and Treatment: A Science Advisory From the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Psychiatric Association.*
- Neumann, F. J., Sechtem, U., Banning, A. P., Bonaros, N., Bueno, H., Bugiardini, R., Chieffo, A., Crea, F., Czerny, M., Delgado, V., Dendale, P., Knuuti, J., Wijns, W., Flachskampf, F. A., Gohlke, H., Grove, E. L., James, S., Katritsis, D., Landmesser, U., ... Clapp, B. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. In *European Heart Journal* (Vol. 41, Issue 3, pp. 407–477). Oxford University Press. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
- Nicholson, A., Kuper, H., & Hemingway, H. (2006). Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: A meta-analysis of 6362 events

- among 146 538 participants in 54 observational studies. *European Heart Journal*, 27(23), 2763–2774. doi: 10.1093/eurheartj/ehl338
- Ostuzzi, G., Turrini, G., Gastaldon, C., Papola, D., Rayner, L., Caruso, R., Grassi, L., Hotopf, M., & Barbui, C. (2019). Efficacy and acceptability of antidepressants in patients with ischemic heart disease: Systematic review and meta-analysis. In *International Clinical Psychopharmacology* (Vol. 34, Issue 2, pp. 65–75). Lippincott Williams and Wilkins. doi: 10.1097/YIC.0000000000000248
- Pary, R., Tobias, C. R., & Lippmann, S. (1989). Antidepressants and the cardiac patient. Selecting an appropriate medication. *Postgraduate Medicine*, 85(1), 267–276. doi: 10.1080/00325481.1989.11700552
- Richards, S. H., Anderson, L., Jenkinson, C. E., Whalley, B., Rees, K., Davies, P., Bennett, P., Liu, Z., West, R., Thompson, D. R., & Taylor, R. S. (2018). Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. In *European Journal of Preventive Cardiology* (Vol. 25, Issue 3, pp. 247–259). SAGE Publications Inc. doi: 10.1177/2047487317739978
- Rieckmann, N., Gerin, W., Kronish, I. M., Burg, M. M., Chaplin, W. F., Kong, G., Lespérance, F., & Davidson, K. W. (2006). Course of Depressive Symptoms and Medication Adherence After Acute Coronary Syndromes. An Electronic Medication Monitoring Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(11), 2218–2222. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.063
- Rubin, R. T., Poland, R. E., Lesser, I. M., Martin, D. J., Nelson Blodgett, A. L., & Winston, R. A. (1987). Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression III. Cortisol secretion in relation to diagnosis and symptom patterns. In *Psychological Medicine* (Vol. 17).
- Rutledge, T., Redwine, L. S., Linke, S. E., & Mills, P. J. (2013). A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. In *Psychosomatic Medicine* (Vol. 75, Issue 4, pp. 335–349). Lippincott Williams and Wilkins. doi: 10.1097/PSY.0b013e318291d798

- Ryder, A. L., & Cohen, B. E. (2021). Evidence for depression and anxiety as risk factors for heart disease and stroke: implications for primary care. In *Family Practice* (Vol. 38, Issue 3, pp. 365–367). Oxford University Press. doi: 10.1093/fampra/cmab031
- Salvi, V., Grua, I., Cerveri, G., Mencacci, C., & Barone-Adesi, F. (2017). The risk of new-onset diabetes in antidepressant users – A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, *12*(7). doi: 10.1371/journal.pone.0182088
- Scherf-Clavel, M., Hommers, L., Wurst, C., Stonawski, S., Deckert, J., Domschke, K., Unterecker, S., & Menke, A. (2020). Higher venlafaxine serum concentrations necessary for clinical improvement? Time to re-evaluate the therapeutic reference range of venlafaxine. *Journal of Psychopharmacology*, *34*(10), 1105–1111. doi: 10.1177/0269881120936509
- Shimbo, D., Rieckmann, N., Paulino, R., Davidson, K. W., & Shimbo, D. (2006). Relation between C reactive protein and depression remission status in patients presenting with acute coronary syndrome [1]. In *Heart* (Vol. 92, Issue 9, pp. 1316–1318). doi: 10.1136/hrt.2005.075861
- Shin, J. Y., Suls, J., & Martin, R. (2008). Are cholesterol and depression inversely related? A meta-analysis of the association between two cardiac risk factors. *Annals of Behavioral Medicine*, *36*(1), 33–43. doi: 10.1007/s12160-008-9045-8
- Smolderen, K. G., Buchanan, D. M., Gosch, K., Whooley, M., Chan, P. S., Vaccarino, V., Parashar, S., Shah, A. J., Ho, P. M., & Spertus, J. A. (2017). Depression Treatment and 1-Year Mortality after Acute Myocardial Infarction: Insights from the TRIUMPH Registry (Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status). *Circulation*, *135*(18), 1681–1689. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025140
- Stoetzer, C., Papenberg, B., Doll, T., Völker, M., Heineke, J., Stoetzer, M., Wegner, F., & Leffler, A. (2016). Differential inhibition of cardiac and neuronal Na⁺ channels by the selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors duloxetine and venlafaxine. *European Journal of Pharmacology*, *783*, 1–10. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.04.051

- Surendran, A., Atefi, N., Zhang, H., Aliani, M., & Ravandi, A. (2021). Defining acute coronary syndrome through metabolomics. In *Metabolites* (Vol. 11, Issue 10). MDPI. doi: 10.3390/metabo11100685
- Taylor, V., Mckinnon, M. C., Macdonald, K., Jaswal, G., & Macqueen, G. M. (n.d.). *Adults With Mood Disorders Have an Increased Risk Profile for Cardiovascular Disease Within the First 2 Years of Treatment*.
- Taylor, W. D., Aizenstein, H. J., & Alexopoulos, G. S. (2013). The vascular depression hypothesis: Mechanisms linking vascular disease with depression. In *Molecular Psychiatry* (Vol. 18, Issue 9, pp. 963–974). doi: 10.1038/mp.2013.20
- Vaccarino, V., Badimon, L., Bremner, J. D., Cenko, E., Cubedo, J., Dorobantu, M., Duncker, D. J., Koller, A., Manfrini, O., Milicic, D., Padro, T., Pries, A. R., Quyyumi, A. A., Tousoulis, D., Trifunovic, D., Vasiljevic, Z., De Wit, C., Bugiardini, R., Lancellotti, P., & Carneiro, A. V. (2020). Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. In *European Heart Journal* (Vol. 41, Issue 17, pp. 1687–1696). Oxford University Press. doi: 10.1093/eurheartj/ehy913
- Van Niekerk, J. K., Huppert, F. A., & Herbert, J. (2001). Salivary cortisol and DHEA: association with measures of cognition and well-being in normal older men, and effects of three months of DHEA supplementation. In *Psychoneuroendocrinology* (Vol. 26). Retrieved from www.elsevier.com/locate/psyneuen
- Woroń, J., Siwek, M., & Gorostowicz, A. (2019). Adverse effects of interactions between antidepressants and medications used in treatment of cardiovascular disorders. *Psychiatria Polska*, 53(5), 977–995. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/96286
- Wu, Y., Zhu, B., Chen, Z., Duan, J., Luo, A., Yang, L., & Yang, C. (2021). New Insights Into the Comorbidity of Coronary Heart Disease and Depression. In *Current Problems in Cardiology* (Vol. 46, Issue 3). Mosby Inc. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2019.03.002

Yary, T., Soleimannejad, K., Abd Rahim, F., Kandiah, M., Aazami, S., Poor, S. J., Wee, W. T., & Aazami, G. (2010). Contribution of diet and major depression to incidence of acute myocardial infarction (AMI). *Lipids in Health and Disease*, 9. doi: 10.1186/1476-511X-9-133