

## **CAPÍTULO 25**

### **ENTENDENDO A RELAÇÃO ENTRE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DEPRESSÃO E: IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS**

Ana Raquel Okusu;  
Everton Rafael Barbosa da Silva;  
Hemerson Casado Gama;  
Joelson Freitas Leite;  
Magda de Souza Barbeiro Pedrosa;  
Marco Rodrigo Sáber;  
Michelle Moura de Sousa;  
Paula Cristiana Calamita Quiroga;  
Ubiraci Santiago Mariano Junior.

---

#### **RESUMO**

A depressão e as doenças cardiovasculares estão intrinsecamente ligadas por uma rede complexa de fatores biológicos, psicológicos e comportamentais. A depressão é um fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, aumentando a suscetibilidade a eventos como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. Além disso, pacientes com doenças cardiovasculares têm uma prevalência significativamente maior de depressão em comparação com a população em geral. Múltiplos mecanismos fisiopatológicos foram propostos para explicar a relação entre depressão e doenças cardiovasculares, incluindo inflamação crônica, disfunção autonômica, estresse oxidativo, alterações no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e modificação do comportamento de saúde, como tabagismo, má alimentação e sedentarismo. A inflamação tem emergido como um elo crucial entre a depressão e as doenças cardiovasculares, com citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), desencadeando respostas inflamatórias sistêmicas que contribuem para a progressão da aterosclerose e disfunção endotelial. Além disso, a depressão está associada a comportamentos de risco cardiovascular, como dieta inadequada, falta de exercício físico, tabagismo e aderência reduzida ao tratamento médico. Esses fatores comportamentais e psicossociais podem amplificar o impacto da depressão na saúde cardiovascular. Abordagens terapêuticas integradas, incluindo intervenções farmacológicas e psicossociais, são essenciais para gerenciar eficazmente a depressão em pacientes com doenças cardiovasculares. A identificação precoce e o tratamento adequado da depressão podem não apenas melhorar os

resultados psicológicos, mas também reduzir o risco de eventos cardiovasculares adversos e melhorar a qualidade de vida geral dos pacientes.

**Palavras-chave:** Depressão. Ansiedade. Doença cardiovascular. Inflamação. Qualidade de vida

## **1. PANORAMA ATUAL**

Estudos têm demonstrado que indivíduos diagnosticados com depressão apresentam uma maior suscetibilidade a doenças cardiovasculares (DCV). Por outro lado, pacientes com DCV tendem a apresentar depressão comórbida. Essas duas condições são mutuamente causadoras e exercem efeitos recíprocos uma sobre a outra, constituindo um problema de saúde significativo. Esse fenômeno é clinicamente conhecido como doença cardiovascular com doenças depressivas<sup>1</sup>. Há muito tempo sabe-se que as doenças mentais e as doenças cardiovasculares estão relacionadas. Porém, só recentemente foi reconhecido que a depressão é um fator de risco para DCV e que as DCV aumentam a prevalência da depressão<sup>2</sup>. Nesse caso, a ansiedade e a depressão são consideradas fatores de risco para o desenvolvimento de DCV, com respectivas taxas de prevalência de 21% e 13%, para ocorrência concomitante<sup>3</sup>.

O acúmulo gradual de aterosclerose ao longo de um período prolongado resulta em doença arterial coronariana (DAC), que se apresenta clinicamente como síndromes coronarianas agudas ou angina estável. A DAC estável abrange várias fisiopatologias coronarianas, incluindo DAC obstrutiva e não obstrutiva, resultando em angina e isquemia induzida<sup>4</sup>. A depressão, por sua vez, é um transtorno mental caracterizado por mau humor e falta de prazer, reduzindo a qualidade de vida de muitas pessoas. Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 5% das pessoas em todo o mundo sofrem de depressão. Estimativas consideram que o transtorno será o principal contribuinte para a carga de doenças até 2030<sup>5</sup>. Muitos ensaios clínicos e estudos epidemiológicos encontraram uma correlação definitiva entre DCV e depressão. Além disso, uma análise secundária de ensaios clínicos mostrou que quando a depressão melhora, o prognóstico para DCV também melhora<sup>2</sup>.

A depressão está correlacionada com a morbidade e mortalidade por DCV<sup>6</sup>, sendo a prevalência de pacientes deprimidos com DAC estabelecida entre 20 a 40%, muito superior à média de pessoas saudáveis<sup>7</sup>. Uma análise sobre morbidade e a persistência da depressão em pacientes que sofrem de infarto agudo do miocárdio (IAM) mostrou que o transtorno mental é comum e sustentado nessa população<sup>8</sup>. Para pacientes com DAC acometidos por ansiedade ou depressão, o tratamento clínico é baseado no tratamento convencional como trombólise/intervenção e prevenção secundária da DAC, com psicoterapia complementar<sup>9</sup>. O escitalopram também foi relatado para o tratamento de pacientes com DAC combinada com depressão<sup>10</sup>.

Dados de um ensaio clínico randomizado relevante, abrangendo 42 ensaios sobre o tratamento da depressão em pacientes com doenças cardíacas combinadas, indicaram que os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) parecem ser seguros em pacientes com DAC e rentáveis para pacientes com DAC e depressão. A psicoterapia, por sua vez, é considerada benéfica para a depressão na DAC e na insuficiência cardíaca (IC), embora tenha havido menos evidências de impacto terapêutico nessas condições<sup>11</sup>. A formonetina pode ser um tratamento promissor, uma vez que tem como alvo a GSK-3 para controlar a polarização macrófagos/microglia, o que melhora a função cardíaca e reduz o comportamento deprimido em ratos após depressão por IM<sup>12</sup>. Um estudo recente sugere que o Sestrin2 reduz a inflamação por meio da ativação da AMPK mediada por LKB1 em ratos com IM combinado com depressão, sendo um potencial alvo terapêutico<sup>13</sup>.

## **2. EPIDEMIOLOGIA**

Na década de 1930, dois estudos longitudinais sobre depressão descobriram que os pacientes deprimidos apresentavam uma taxa de mortalidade mais elevada por DCV, mas essa relação não foi considerada até a década de 1980, quando o interesse no papel da depressão nas DCV registrou um aumento. Desde então, estudos sobre DCV com depressão foram realizados mundialmente, confirmando a existência de uma relação entre as duas condições<sup>2</sup>.

Entre adultos chineses, a depressão está associada ao aumento da mortalidade por todas as causas e da mortalidade cardiovascular, especialmente nos homens<sup>14</sup>. Indivíduos com doença cardíaca isquêmica (DCI) frequentemente sentem depressão e, em comparação à população em geral, têm maior probabilidade de desenvolver aterosclerose e sofrer eventos cardiovasculares graves. As vias fisiopatológicas fundamentais dessas doenças estão intimamente relacionadas<sup>15</sup>.

Até 30% dos pacientes com IC sofrem de depressão, que está associada ao risco de IC, especialmente em grupos de alto risco, e está fortemente ligada a uma pior qualidade de vida e a resultados clínicos<sup>16</sup>. Além disso, foi relatado um aumento 3 vezes maior na letalidade de transtornos mentais em pacientes após IM<sup>17</sup>. Pacientes com DCV têm um risco aumentado de ansiedade em 26%<sup>18</sup>. Além disso, o transtorno mental leva a maior mortalidade por todas as causas e mortalidade cardíaca<sup>19</sup>.

Em estudo de coorte retrospectivo, a exposição prolongada à depressão está associada a um risco significativamente aumentado de doença cardiovascular. Os resultados mostraram que 1.306 (11,2%) dos 11.651 pacientes deprimidos tinham DCV. Além disso, quadros depressivos com duração de 2 a 5 anos correspondiam a um risco aumentado de DCV em comparação com aqueles que depressão há menos de 1 ano<sup>20</sup>. Em estudos randomizados e controlados em adultos com depressão e DCV, no entanto, não foi obtida nenhuma informação relacionada à ação benéfica dos

antidepressivos nos resultados cardiovasculares. Mas, independentemente da estratégia utilizada, a redução dos sintomas depressivos pode resultar na diminuição de eventos cardiovasculares posteriores<sup>21</sup>. Um estudo de randomização mendeliano sugere que a suscetibilidade genética à depressão pode ter um efeito causal positivo na DAC/IM e que o tabagismo e os níveis lipídicos podem mediar a via causal<sup>22</sup>.

Estudos clínicos indicaram que a prevalência de pacientes com DCV com depressão é alta, variando entre 17 e 27%, enquanto a taxa de tratamento é baixa, com menos de 20% dos pacientes com DCV sendo tratados adequadamente para sintomas depressivos<sup>23,24</sup>. Os fatores de risco incluem idade, sexo, estresse social, medicamentos, estilo de vida pouco saudável e doenças subjacentes<sup>25</sup>. O IM combinado com depressão está independentemente associado a um risco cerca de 2 a 4 vezes maior de eventos cardiovasculares subsequentes<sup>26</sup>. Uma meta-análise aponta que o exercício adequado não apenas reduz a mortalidade em pacientes com DCV e depressão, mas também aumenta o efeito terapêutico dos medicamentos<sup>27</sup>. Pacientes com DCV e depressão comórbida também apresentam pior desempenho prognóstico, mas um estudo relata que os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) exercem um impacto favorável<sup>28,29</sup>.

### **3. DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DEPRESSÃO**

Com o tempo, vários estudos foram gerando evidências de disfunção autonômica cardiovascular em pacientes deprimidos. O aumento da mortalidade em doenças cardíacas, especialmente em setores específicos da população, como pacientes com IM, também está associado a múltiplos marcadores de desregulação autonômica do sistema cardiovascular. Eles incluem um aumento na frequência cardíaca em repouso e circadiana, aceleração ou desaceleração da frequência cardíaca em resposta a estressores físicos, variabilidade no ritmo e sensibilidade dos barorreceptores e alta variabilidade na repolarização ventricular<sup>30</sup>.

Em 2008, o Scientific Advisory Committee on Depression and Coronary Heart Disease of Americans, em parceria com a American Heart Association (AHA), solicitou o rastreamento da depressão em pacientes com diagnóstico de doença cardíaca<sup>31</sup>, fato que, em 2014, fez com que a AHA recomendasse que a depressão passasse a ser considerada um fator de risco para resultados adversos em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA)<sup>32</sup>. Mateus et al<sup>33</sup> identificaram em suas pesquisas a existência de uma relação entre a gravidade dos sintomas depressivos e a resistência vascular sistêmica (RVS). Na RVS, foi observado o efeito da interação entre a gravidade do episódio depressivo e o estresse, e o curso grave da depressão foi associado a uma RVS significativamente maior em repouso.

Whang et al<sup>34</sup>, por sua vez, conduziram um grande estudo prospectivo sobre a saúde de enfermeiros nos Estados Unidos e os resultados mostraram que os sintomas de depressão estão associados a uma maior probabilidade de eventos cardiovasculares subsequentes, além de

morte cardíaca súbita (MCS). Curiosamente, pacientes deprimidos tratados por um longo período com inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) tiveram um risco menor de IM do que pacientes deprimidos que não tomavam antidepressivos<sup>35</sup>.

### **3.1 DCV, DEPRESSÃO E OBESIDADE**

O sobrepeso e a obesidade são definidos como acúmulo anormal ou excessivo de gordura que apresenta risco à saúde. Um índice de massa corporal (IMC) acima de 25 é considerado sobrepeso e acima de 30 é obeso. O problema cresceu para proporções epidêmicas, com mais de 4 milhões de pessoas morrendo a cada ano como resultado de excesso de peso ou obesidade em 2017, de acordo com a Global Burden of Disease<sup>36</sup>. A obesidade é uma das principais causas de doenças relacionadas ao estilo de vida. Depressão e obesidade frequentemente coexistem e são doenças comuns com graves consequências para a saúde pública. A relação entre essas condições é bidirecional: a presença de uma aumenta o risco de desenvolver a outra<sup>37</sup>. Vários estudos demonstraram uma forte associação entre obesidade e o desenvolvimento de sintomas depressivos e depressão clínica, assim como estudos longitudinais, que também encontraram uma maior incidência de depressão entre indivíduos com obesidade<sup>38,39</sup>. A relação entre obesidade e depressão é complexa e multifacetada, influenciada por vários fatores biológicos, psicológicos e sociais<sup>40</sup>.

Fatores psicossociais desempenham um papel na relação entre obesidade e depressão. Estigmatização, discriminação e baixa autoestima relacionadas à obesidade podem contribuir para o desenvolvimento de sintomas depressivos<sup>41</sup>. É importante notar que nem todos os indivíduos obesos desenvolverão depressão e nem todos os indivíduos com depressão serão obesos. Mecanismos biológicos compartilhados podem contribuir para a relação entre obesidade e depressão. Inflamação crônica de baixo grau, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e sistemas neurotransmissores cerebrais alterados foram envolvidos em ambas as condições<sup>42,43</sup>.

Porém, a forte associação entre as duas condições destaca a necessidade de cuidados abrangentes, que abordem o bem-estar físico e mental no tratamento da obesidade e depressão. Abordagens de tratamento integradas, incluindo apoio psicológico, modificações no estilo de vida e intervenções médicas apropriadas, podem ajudar a melhorar os resultados para indivíduos que lidam com obesidade e depressão. A depressão também foi identificada como fator de risco para o desenvolvimento da obesidade. Os sintomas depressivos podem levar a comportamentos prejudiciais, como estilo de vida sedentário, escolhas alimentares inadequadas e alimentação emocional, que contribuem para o ganho de peso<sup>44</sup>. A obesidade pode complicar o tratamento da depressão. Estudos demonstraram que a obesidade está associada a uma pior resposta ao tratamento antidepressivo e a um maior risco de resistência ao tratamento<sup>45</sup>.

Além disso, os problemas de saúde relacionados com a obesidade e o desconforto físico podem contribuir com a redução da mobilidade e para a diminuição da autoestima, afetando o bem-estar geral dos indivíduos com depressão. A depressão pode dificultar os esforços de controle de peso em indivíduos com obesidade. Os sintomas depressivos podem levar à redução da motivação, baixos níveis de energia e diminuição da adesão a comportamentos de estilo de vida saudáveis, como atividade física e modificações dietéticas. Abordar a depressão subjacente é essencial para apoiar esforços bem-sucedidos de controle de peso<sup>46</sup>.

A obesidade não é apenas um fator de risco para depressão, mas também para DCV. O peso corporal excessivo – principalmente quando caracterizado pelo acúmulo excessivo de gordura – sobrecarrega o sistema cardiovascular e aumenta a probabilidade de desenvolver várias condições cardiovasculares<sup>47</sup>. A relação entre obesidade, depressão e DCV é complexa, com cada condição influenciando o desenvolvimento e progressão das demais. A obesidade aumenta o risco de DCV. Uma meta-análise realizada por Whitlock et al<sup>48</sup>, envolvendo mais de 900 mil participantes, mostrou que a obesidade estava relacionada a um maior risco de DAC, acidente vascular cerebral (AVC) e IC. Vários outros estudos demonstraram consistentemente o risco aumentado de hipertensão, dislipidemia, DAC e outras condições cardiovasculares em indivíduos com obesidade<sup>49,50</sup>.

Em estudo, Du et al<sup>51</sup> verificaram que a prevalência de depressão foi de 17,83% em pacientes com obesidade central e de 12,6% em pacientes não obesos. Assim, há uma diferença notável na incidência de depressão entre os dois grupos. Isso leva à conclusão de que a ocorrência de depressão está positivamente relacionada ao grau de obesidade<sup>52</sup>. Fox et al<sup>53</sup> constataram que a depressão e a ansiedade estavam associadas à obesidade mais grave entre adolescentes que procuravam tratamento.

A obesidade contribui para DCV por meio de vários mecanismos. O excesso de tecido adiposo leva à liberação de citocinas e adipocinas pró-inflamatórias, que promovem inflamação sistêmica e disfunção endotelial<sup>54</sup>. Também está associada à resistência à insulina, dislipidemia e anormalidades metabólicas, que contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose e risco cardiovascular<sup>55</sup>. Por um lado, a própria obesidade contribui para esse risco e, por outro lado, o risco também é afetado por doenças a ela associadas, como hipertensão, diabetes, resistência à insulina e apneia do sono<sup>56</sup>.

A obesidade afeta negativamente o sistema cardiovascular (CV) de diversas formas. Também pode depender da distribuição da gordura corporal. Essas questões complexas continuam a ser o maior desafio para profissionais de saúde que lidam com múltiplos fenótipos de obesidade. Devido à prevalência da obesidade, médicos e nutricionistas devem ter competências e ferramentas para reconhecer formas de obesidade de alto risco. É importante identificar pacientes com obesidade visceral e pacientes com obesidade grave. Estudos de imagem e cardiometabólicos

mostraram claramente que a redução do IMC também reduz o risco de DCV, pelo menos em pacientes com sobrepeso ou moderadamente obesos<sup>57</sup>.

No estudo conduzido por Rogge et al<sup>58</sup>, em pacientes com estenose aórtica inicialmente assintomática, o excesso de peso ou a obesidade não tiveram efeito na progressão da doença ou eventos cardiovasculares ou isquêmicos relacionados, mas ambos foram associados ao aumento da mortalidade. Pagidipati et al<sup>59</sup>, por sua vez, concluíram em seu estudo que indivíduos com sobrepeso ou obesidade classe I apresentavam menor risco cardiovascular do que aqueles com baixo peso/peso normal. Esses resultados sugerem a presença de um paradoxo da obesidade, capaz de refletir um artefato epidemiológico, em vez de uma verdadeira relação negativa entre o peso corporal normal e os resultados clínicos.

Daumit et al<sup>60</sup>, em seu estudo, verificaram que o aconselhamento comportamental, a coordenação de cuidados e a intervenção de gestão de cuidados reduziram estatisticamente – e de forma significativa – o risco geral de DCV em adultos com problemas graves de transtorno mental. No estudo realizado por Faulconbridge et al<sup>61</sup>, foi avaliado se um tratamento combinado – direcionado à obesidade e à depressão ao mesmo tempo – resultaria em melhora no peso, no humor e nos fatores de risco de DCV do que um tratamento direcionado a cada doença individualmente. Os resultados indicaram que o controle comportamental do peso registrou melhorias de curto prazo no peso, no humor e no risco de DCV, comparável a um tratamento combinado de terapia cognitivo-comportamental para depressão.

Foi constatado que a perda de peso traz benefícios cardiovasculares significativos. Estudos destacaram que a perda de peso intencional – seja por meio de mudanças no estilo de vida ou cirurgia bariátrica – é capaz de melhorar vários fatores de risco cardiovascular, incluindo pressão arterial, perfis lipídicos e sensibilidade à insulina<sup>62,63</sup>. Intervenções para perda de peso também foram associadas a uma redução na incidência de eventos cardiovasculares<sup>64</sup>. A prevalência mundial crescente da obesidade tem implicações significativas na saúde pública. Abordar a obesidade com métodos de prevenção, mudanças no estilo de vida e intervenções visando a perda de peso é essencial para reduzir a incidência e o impacto das DCV<sup>65</sup>.

### **3.2 ATIVIDADE FÍSICA**

A inatividade física é um fator de risco conhecido para muitas doenças, incluindo doenças cardiovasculares. Está comprovado que a atividade física regular ajuda a prevenir e controlar doenças não transmissíveis (DNTs), como DVC, AVC, diabetes e vários tipos de câncer. Também ajuda a prevenir a hipertensão, manter um peso corporal saudável e pode melhorar a saúde mental e a qualidade de vida<sup>66</sup>. Como medida preventiva, recomenda-se praticar exercícios 3 vezes por semana durante pelo menos 30 minutos continuamente, com frequência cardíaca de pelo menos 130 batimentos por minuto. A atividade física também permite aliviar o estresse. O exercício é um estressor fisiológico que pode beneficiar

o sistema cardiovascular. Evidências consideram o exercício uma ferramenta essencial na prevenção de DCV, quando devidamente prescrito e supervisionado<sup>67</sup>.

A inatividade física se refere à falta de atividade física ou exercício regular. Envolve um estilo de vida sedentário e uma quantidade mínima de movimento ou envolvimento em atividades físicas. Estudos indicam que a inatividade física pode ser considerada um fator de risco para depressão<sup>68</sup>. O comportamento sedentário tem sido associado a um risco aumentado de desenvolvimento de depressão. Indivíduos com altos níveis de comportamento sedentário, como assistir TV ou usar computador excessivamente, apresentam taxas mais altas de depressão em comparação com aqueles com níveis mais baixos de comportamento sedentário<sup>69</sup>.

É importante notar que embora a inatividade física possa ser considerada um fator de risco para depressão, não é o único determinante da condição. A depressão é um distúrbio complexo influenciado por uma série de fatores genéticos, ambientais e psicológicos. Porém, incorporar a atividade física regular na rotina pode ser benéfico tanto para o bem-estar físico como mental, reduzindo potencialmente o risco de depressão e promovendo a saúde geral. O comportamento sedentário tem sido associado a efeitos negativos nos marcadores de saúde mental, como aumento dos níveis de estresse, ansiedade e sintomas de depressão. Permanecer sentado por muito tempo e inativo fisicamente pode perturbar a regulação dos neurotransmissores e prejudicar o funcionamento do cérebro, levando a distúrbios do humor<sup>70</sup>.

A falta de atividade física é um fator de risco bem estabelecido para DCV. É importante notar que a inatividade física é apenas um dos vários fatores de risco para DCV, e o seu impacto na saúde cardiovascular pode ser influenciado por outros fatores, como genética, dieta e tabagismo. No entanto, a adoção de um estilo de vida fisicamente ativo pode reduzir significativamente o risco de desenvolver DCV e melhorar a saúde cardiovascular geral<sup>71</sup>. O exercício é uma intervenção não farmacológica que pode retardar comorbidades relacionadas à obesidade, melhorar a aptidão cardiovascular e modular a inflamação, melhorando a resposta imunitária e reduzindo a inflamação crônica de baixo grau, caracterizada pela liberação de citocinas. Muitos estudos relatam que isso acontece pela redução da massa do tecido adiposo visceral, com subsequente diminuição na liberação de adipocinas do tecido adiposo e/ou pela indução de um ambiente anti-inflamatório [ [66](#) ].

Cattadori et al<sup>73</sup>, em estudo de revisão, avaliaram o impacto da aptidão física e da atividade física no risco, manejo e prognóstico da IC. O exercício é uma ferramenta preventiva básica em pacientes com IC, sendo o treinamento físico uma forma de terapia. Boa condição física, ou seja, capacidade normal de exercício, é um forte parâmetro prognóstico em pacientes com IC. No estudo de Lapmanee et al<sup>74</sup>, foi demonstrado que a corrida voluntária foi eficaz na redução da ansiedade e do comportamento



semelhante à depressão em ratos. O esforço intenso e o esforço forçado não geraram o mesmo resultado. Pelo contrário, causaram estresse ao intensificar os sintomas de ansiedade e depressão.

Em estudo randomizado, Danielsson et al<sup>75</sup>, por sua vez, constataram que o exercício físico em ambiente fisioterapêutico parece ter efeito na gravidade da depressão e no desempenho na depressão maior. A meta-análise de Schuch et al<sup>76</sup> comprovou o forte efeito antidepressivo do exercício. Em estudos com participantes com diagnóstico de transtorno depressivo maior, o efeito positivo do exercício foi maior. Esse efeito foi mais evidente em pacientes ambulatoriais que não apresentavam outras comorbidades e se exercitavam sob a supervisão de treinadores qualificados.

Em estudo, Soucy et al<sup>77</sup> observaram que atividades como ativação comportamental e atividade física podem reduzir a gravidade dos sintomas depressivos em adultos. A melhora pode persistir por até dois meses de acompanhamento. Ambos os tipos de atividade tiveram um efeito estatisticamente significativo. A atividade física foi mais eficaz no alívio dos sintomas. Essa descoberta sugere que várias formas de ativação, seja atividade física ou diária, reduzem os sintomas de depressão.

O comportamento sedentário tem sido consistentemente associado a um risco aumentado de desenvolvimento de DCV, incluindo doença coronariana, AVC e mortalidade cardiovascular. Indivíduos sedentários apresentam maior incidência dessas condições em comparação com aqueles que praticam atividade física regular<sup>78</sup>. Quando prolongado, o sedentarismo tem sido associado a efeitos prejudiciais nos marcadores de saúde cardiovascular, como aumento da pressão arterial, perfis lipídicos desfavoráveis – triglicerídeos elevados e redução do colesterol de lipoproteína de alta densidade –, comprometimento do metabolismo da glicose e aumento dos níveis de marcadores inflamatórios<sup>79</sup>.

Reed et al<sup>80</sup> observaram que, para pacientes com doença coronariana, os programas de exercícios eram seguros e benéficos para a melhora da saúde física e mental, enquanto Johansson et al<sup>81</sup> avaliaram os efeitos de um programa on-line de terapia cognitivo-comportamental de 9 semanas em comparação com um fórum de discussão on-line sobre sintomas depressivos em pacientes com doenças cardiovasculares, demonstrando que no grupo de terapia cognitivo-comportamental foi encontrada uma correlação significativa entre mudanças nos sintomas depressivos e mudanças na atividade física. O estudo conduzido por Peterson et al<sup>82</sup> verificaram que pacientes com sintomas depressivos graves tiveram taxas significativamente mais baixas de morbidade e mortalidade cardiovascular em 12 meses, após aumento na atividade física praticada semanalmente.

### **3.3 DIABETES**

O diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crônica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue, que causa, com o tempo, a sérios danos ao coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos. O

mais comum é o diabetes tipo 2 (DM2), geralmente em adultos, que ocorre quando o corpo se torna resistente à insulina ou não produz insulina suficiente. Nas últimas três décadas, a prevalência do DM2 aumentou dramaticamente em países de todos os níveis de renda<sup>83</sup>. A falta de manejo do diabetes e de comportamentos de autocuidado geram um pior controle glicêmico e elevam o risco de complicações. Por isso, atender às necessidades de saúde física e mental dos acometidos é essencial para promover o bem-estar geral e melhorar os resultados<sup>84</sup>.

Está bem estabelecido que o DM é um fator de risco significativo para DCV. Na realidade, diabéticos correm um risco muito maior de desenvolver doenças cardíacas em comparação com aqueles sem diabetes. O gerenciamento eficaz da doença pode ajudar a reduzir o risco de DCV. Controlar os níveis de açúcar no sangue com o uso de medicamentos, adotar uma dieta saudável, praticar atividade física regular, controlar a pressão arterial e os níveis de colesterol e evitar fumar são fundamentais para prevenir ou minimizar o impacto da DM2 na saúde cardiovascular. Check-ups regulares com profissionais de saúde são importantes para monitorar e abordar quaisquer riscos ou complicações potenciais<sup>85</sup>.

Em países desenvolvidos, como Estados Unidos e Reino Unido, muitos estudos epidemiológicos foram realizados sobre depressão e diabetes e suas comorbidades. Os relatórios indicam que a situação também é semelhante em outros países, embora não esteja tão bem documentada<sup>86</sup>. A prevalência de transtornos depressivos em diabéticos geralmente varia de 10 a 15%. Isso significa que há cerca de 2 vezes mais incidência de depressão em pessoas sem diabetes. A doença coexistente piora significativamente o prognóstico de ambas as doenças e aumenta sua mortalidade<sup>87</sup>.

Diabéticos correm maior risco de desenvolver depressão em comparação com a população em geral. Uma revisão sistemática e uma meta-análise descobriram que a prevalência de depressão em pessoas com DM era quase o dobro daquelas sem a doença<sup>88</sup>. Outros estudos relataram resultados semelhantes, destacando o aumento da vulnerabilidade à depressão entre indivíduos com DM<sup>89</sup>. Vários mecanismos biológicos e psicossociais contribuem para a associação entre DM e depressão. A inflamação crônica e o estresse oxidativo relacionados ao DM podem afetar a função cerebral e aumentar o risco de sintomas depressivos<sup>90</sup>.

Além disso, os estressores psicossociais relacionados ao controle do DM, como restrições alimentares, adesão à medicação e medo de complicações, podem levar ao sofrimento emocional e à depressão<sup>91</sup>. A depressão pode ter um efeito prejudicial no manejo e nos resultados do DM. Em meta-análise, Gonzalez et al<sup>92</sup> verificaram que a depressão estava associada a um pior controle glicêmico entre indivíduos com DM. A depressão pode prejudicar comportamentos de autocuidado, como adesão à medicação, atividade física regular e alimentação saudável, levando a um controle subótimo do DM e a um risco aumentado de complicações.

A presença de DM também pode complicar o tratamento da depressão. Diabéticos com depressão comórbida podem ter uma resposta pior aos medicamentos antidepressivos em comparação com aquelas sem DM<sup>93</sup>. Sintomas relacionados ao DM, como fadiga e diminuição da motivação, também podem se sobrepor aos sintomas depressivos, tornando difícil diferenciar e gerenciar ambas as condições de forma eficaz<sup>94</sup>. Diabetes e depressão compartilham vários fatores de risco comuns, incluindo obesidade, estilo de vida sedentário e predisposição genética<sup>95,96</sup>.

Joseph & Golden<sup>97</sup>, em seu estudo, levantaram a hipótese de que a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é uma importante ligação biológica entre estresse, depressão e DM. Uma curva de cortisol circadiana mais plana ou embotada que é relativamente mantida ao longo da vida está associada ao risco de desenvolver depressão. A supressão da curva circadiana de cortisol é um preditor específico de diabetes e níveis mais elevados de hemoglobina glicada em diabéticos. Essa variável é uma característica importante do risco cardiometabólico. Descobriu-se que a desregulação do eixo HPA é um elo crítico na alta incidência de depressão e diabetes comórbido<sup>97</sup>.

O DM aumenta significativamente o risco de desenvolver DCV. A meta-análise de Sarwar et al<sup>98</sup>, envolvendo mais de 450 mil indivíduos, identificou que indivíduos com DM têm aproximadamente o dobro de risco de desenvolver DCV em comparação com aqueles sem diabetes. Vários outros estudos confirmaram essa associação e mostraram que o DM é um fator de risco independente para o desenvolvimento de DCV<sup>99</sup>. A hiperglicemia crônica e a resistência à insulina, principais características do DM, contribuem para o desenvolvimento e progressão de DCV. A exposição prolongada a níveis elevados de glicose no sangue pode danificar os vasos sanguíneos, levando à aterosclerose e ao aumento do risco de DAC, IM e AVC<sup>100,101</sup>.

A resistência à insulina, comumente observada no DM2, também está associada à disfunção endotelial e ao comprometimento da função cardíaca<sup>102</sup>. Diabetes e DCV compartilham fatores de risco comuns, como obesidade, hipertensão, dislipidemia e estilo de vida sedentário. Esses fatores de risco geralmente se agrupam e contribuem para o desenvolvimento de ambas as condições<sup>103</sup>. A presença de DM pode estimular ainda mais o impacto desses fatores, ocasionando um maior risco cardiovascular. O DM também pode resultar em uma forma específica de doença cardíaca, conhecida como cardiomiopatia diabética, caracterizada por alterações estruturais e funcionais do músculo cardíaco, independentes de DAC ou hipertensão. A cardiomiopatia diabética está associada ao comprometimento da função cardíaca, disfunção diastólica e aumento do risco de IC<sup>104</sup>.

Medicamentos comumente usados para o controle de DCV, como betabloqueadores e diuréticos tiazídicos, podem afetar o controle glicêmico e a sensibilidade à insulina, exigindo ajustes no tratamento do diabetes<sup>105</sup>. Além disso, a presença de DCV pode complicar comportamentos de autocuidado, como atividade física, levando a dificuldades no controle

glicêmico e do DM<sup>106</sup>. Devido à forte associação entre DM e DCV, estratégias de gestão devem abordar ambas as condições simultaneamente. Mudanças no estilo de vida, incluindo alimentação saudável, atividade física regular e controle de peso, são essenciais para reduzir o risco cardiovascular em indivíduos com DM<sup>107</sup>. O manejo agressivo dos fatores de risco cardiovascular, como pressão arterial, colesterol e controle glicêmico, é outro diferencial na prevenção ou retardo de complicações da DCV<sup>108</sup>.

### **3.4 INFLAMAÇÃO**

A inflamação é uma resposta fisiológica complexa do sistema imunológico para proteger o corpo de estímulos prejudiciais, como patógenos, toxinas ou danos nos tecidos. Embora seja um mecanismo de defesa crucial, a inflamação crônica ou persistente pode ter efeitos negativos em vários aspectos da saúde, incluindo a saúde mental. Evidências crescentes sugerem que a inflamação desempenha um papel no desenvolvimento e progressão da depressão. A presença de inflamação crônica pode aumentar o risco de desenvolver depressão, principalmente em indivíduos que podem ser geneticamente predispostos ou ter outros fatores de risco. Compreender a relação entre inflamação e depressão pode potencialmente levar a novas abordagens de tratamento direcionadas à inflamação, como uma forma de controlar ou prevenir sintomas depressivos<sup>109</sup>.

A inflamação é cada vez mais reconhecida como um fator de risco significativo para DCV. Embora seja uma resposta natural do sistema imunitário a lesões ou infecções, quando crônica, a inflamação pode contribuir para o desenvolvimento e progressão de várias DCV. Também tem sido envolvida no desenvolvimento e progressão de outras condições cardiovasculares, como doença arterial periférica, doença das válvulas cardíacas e arritmias<sup>110</sup>. Gerenciar a inflamação é, portanto, essencial para reduzir o risco de DCV. Em alguns casos, anti-inflamatórios podem ser prescritos para controlar a inflamação crônica associada a condições específicas. A detecção e intervenção precoces são capazes de prevenir ou mitigar os processos inflamatórios que contribuem para as DCV. O papel das citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, moléculas de adesão e enzimas inflamatórias tem sido associado à inflamação crônica. Descobriu-se que a inflamação crônica medeia uma ampla variedade de doenças, incluindo DCV, câncer, DM, artrite, doença de Alzheimer, doenças pulmonares e autoimunes<sup>111</sup>.

Muitos estudos mostram que mesmo níveis baixos de inflamação crônica contribuem para a depressão. Do ponto de vista científico, a depressão é cada vez mais definida como uma condição fisiopatológica complexa associada a inflamação excessiva. Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias foram citados como evidência. Outro aspecto importante é a resposta celular do sistema imunológico. No organismo de pacientes depressivos ocorrem mecanismos relacionados à inflamação, o que resulta

no aumento da atividade dos fatores ativadores de plaquetas, estresse oxidativo e de nitrogênio e disfunção mitocondrial<sup>112</sup>.

O processo inflamatório e a ativação secundária do sistema imunológico na depressão são observados nos sistemas nervosos periférico e central. Isso explica a relação entre transtornos de humor imunológicos e inflamatórios<sup>113</sup>. Moludi et al<sup>114</sup> avaliaram o efeito anti-inflamatório e antidepressivo do *Lactobacillus Rhamnosus G*, uma cepa probiótica, isoladamente ou em combinação com o prebiótico inulina, em pacientes com DCI. Foi demonstrado que os efeitos dos simbióticos controlam a inflamação crônica e a depressão. Esses resultados sugerem que um probiótico mais um prebiótico podem exercer pelo menos parte de seu efeito sobre a depressão por meio de citocinas inflamatórias.

Kiecolt-Glaser et al<sup>115</sup> decidiram investigar o aumento da permeabilidade intestinal como uma via mecanicista potencial desde o sofrimento conjugal e a depressão até o aumento da inflamação. Dois biomarcadores de endotoxina, proteína de ligação a LPS (LBP) e CD14 solúvel (sCD14), assim como proteína C reativa (PCR), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), foram usados para avaliar inflamação. Os participantes com interações conjugais mais hostis demonstraram ter lombalgia mais elevada do que aqueles que eram menos hostis. Esses resultados indicam que, entre outros fatores, um histórico de transtornos de humor pode promover um ambiente pró-inflamatório com o aumento da permeabilidade intestinal, estimulando assim distúrbios relacionados à inflamação.

O estudo de Vaccarino et al<sup>116</sup> mostrou uma forte relação entre depressão e biomarcadores de inflamação e explicam parcialmente a ligação entre depressão e DCV. A saúde cardiovascular se deteriora com a idade, que é um dos fatores de risco mais fortes para complicações cardiovasculares, incluindo IM, IC, arritmias e morte relacionada com o coração. A expressão de citocinas pró-inflamatórias aumenta ao longo da vida humana. Suas concentrações elevadas não são apenas marcadores de inflamação crônica de baixo grau, mas também afetam o sistema cardiovascular. Promovem desequilíbrio do sistema nervoso autônomo e simpático, aumentam a instabilidade elétrica miocárdica, estimulam a remodelação e inibem a função cardíaca, aceleram a disfunção endotelial, a vasoconstrição e a progressão da aterosclerose. Além disso, prejudicam a função renal. Por meio desses mecanismos, o sistema cardiovascular envelhece mais rapidamente e, conseqüentemente, aumenta sua suscetibilidade à morbidade e morte cardiovascular<sup>117</sup>.

Zhou et al<sup>118</sup> sugerem que a inflamação sistêmica em pacientes com IC está causalmente relacionada à função das mitocôndrias nas células mononucleares do sangue periférico, enquanto Ridker et al<sup>119</sup> conduziram uma análise conjunta de pacientes com alto risco de doença aterosclerótica que estavam recebendo estatinas e participaram de ensaios internacionais. Foi demonstrado que entre os pacientes que receberam

estatinas, a inflamação avaliada pela PCR de alta sensibilidade foi um preditor mais forte do risco de eventos cardiovasculares futuros e morte do que o colesterol avaliado pelo LDLC. Esses dados influenciam a escolha da terapia adjuvante, além da terapia com estatinas, e indicam que a combinação de terapias hipolipemiantes e anti-inflamatórias pode ser necessária para reduzir ainda mais o risco de aterosclerose.

Um ensaio imunorradiométrico sensível foi realizado para investigar a associação da PCR sérica com a taxa do primeiro evento cardíaco isquêmico maior. Houve uma relação não ajustada positiva e estatisticamente significativa entre os valores de PCR e a incidência de eventos de doença coronariana. Estes resultados confirmam a importância prognóstica da PCR para o risco de DCV, mostrando que a inflamação de baixo grau, e especialmente suas complicações trombo-oclusivas, estão envolvidas na patogênese da aterosclerose<sup>120</sup>. Em uma revisão de estudos sobre a causa subjacente da aterosclerose, foi observado que a aterosclerose não foi inicialmente considerada uma doença inflamatória. Muitos autores posteriormente consideraram que se trata de uma condição inflamatória crônica de baixo grau. Existem agora evidências de que a formação de aterosclerose se assemelha mais às variantes clássicas da inflamação produtiva envolvendo vários vetores de resposta imune<sup>121</sup>.

Garcia-Arellano et al<sup>122</sup> utilizaram o índice inflamatório dietético (IID) para avaliar o potencial inflamatório de nutrientes e alimentos no contexto do padrão alimentar, analisando prospectivamente a relação entre IID e DCV. Os resultados fornecem evidências prospectivas diretas de que uma dieta pró-inflamatória está associada a um maior risco de eventos cardiovasculares clínicos. Em estudo, Sandoo et al<sup>123</sup> mostraram que o risco clássico de DCV pode afetar mais a função endotelial do que os marcadores inflamatórios relacionados à doença na artrite reumatoide. Os fatores de risco clássicos de DCV e os medicamentos anti-TNF- $\alpha$  têm efeitos diferentes na função endotelial microvascular e macrovascular, revelando que estratégias combinadas de prevenção de DCV podem ser necessárias.

Micróglia são células imunológicas especializadas que constituem 5–10% de todas as células cerebrais e desempenham funções semelhantes aos macrófagos e outras células especializadas<sup>124</sup>. Consiste em células macrófagas que residem no sistema nervoso central e têm a capacidade de migrar para todas as áreas do sistema nervoso central por meio do parênquima cerebral. Elas desenvolvem um fenótipo morfológico específico e ramificado conhecido como micróglia em repouso<sup>125</sup>.

Muitas vias de sinalização permitem a comunicação com a macroglia, assim como com neurônios e células do sistema imunológico. As células micróglia são os sensores mais sensíveis da patologia cerebral, sendo são ativadas quando são detectados sinais de dano cerebral ou disfunção do sistema nervoso. Quando ativadas, têm a capacidade de liberar um grande número de substâncias que podem ser prejudiciais ou benéficas às células

vizinhas. Também são capazes de migrar para o local de dano, proliferação e fagocitose de células e compartimentos celulares<sup>125</sup>.

Esses processos resultam na produção de citocinas pró-inflamatórias, sendo divididos em 2 etapas com tempos diferentes: a ativação de uma via neural aferente rápida e a propagação mais lenta da mensagem de citocinas no cérebro. É provável que isso sensibilize as estruturas cerebrais alvo para a produção e ação de citocinas, que se espalham dos órgãos periventriculares e do plexo coroide para o cérebro. A resposta imune inata periférica do cérebro é semelhante em muitos aspectos à resposta periférica. A diferença é que essa resposta cerebral não envolve a invasão de células imunes no parênquima e não é distorcida por danos nos tecidos no local da infecção<sup>126</sup>.

Os macrófagos desempenham um papel funcional fundamental na patogênese de várias DCV, como aterosclerose e aneurismas da aorta. Seu acúmulo na parede vascular leva a uma resposta inflamatória local persistente caracterizada pela secreção de quimiocinas, citocinas e enzimas que degradam as proteínas da matriz<sup>127</sup>. A minociclina, que inibe a ativação microglial, é promissora para o tratamento da depressão resistente ao tratamento – uma teoria foi testada por Hellmann-Regen et al<sup>128</sup>. Nesse caso, 200 mg/d de minociclina foi adicionada ao tratamento antidepressivo durante 6 semanas. A minociclina foi bem tolerada, mas não melhor que um placebo na redução dos sintomas depressivos. Os resultados destacam a necessidade não atendida de abordagens terapêuticas e biomarcadores preditivos em transtornos depressivos resistentes a medicamentos.

Com o objetivo investigar o efeito do tratamento adjuvante com minociclina nos marcadores inflamatórios e de neurogênese no transtorno depressivo maior (TDM), Hasebe et al<sup>129</sup> coletaram amostras de soro para um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo de 12 semanas de minociclina (200 mg/dia) em adultos com TDM para determinar alterações na interleucina-6 (IL-6), proteína de ligação a lipopolissacarídeos (LBP) e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Não houve diferença entre os grupos de minociclina adjuvante ou placebo no início do estudo ou na 12ª semana nos níveis de IL-6, LBP ou BDNF. Os níveis mais elevados de IL-6 no início do estudo foram preditivos de maior melhoria clínica. Análises exploratórias constataram que uma mudança nos níveis de IL-6 estava associada a sintomas de ansiedade e qualidade de vida.

A barreira hematoencefálica (BHE), por sua vez, é uma espécie de ligação entre o plasma e o cérebro. Sua tarefa é impedir a entrada de componentes neurotóxicos do plasma, células sanguíneas e patógenos no cérebro e regular o transporte de moléculas de e para o sistema nervoso central (SNC), que mantém uma composição química estritamente controlada de todo o sistema nervoso e um ambiente que é necessário para o bom funcionamento dos neurônios<sup>130,131</sup>.

O transporte BHE é seletivo. Algumas das substâncias transportadas também são citocinas, incluindo interleucina (IL)-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , antagonista do

receptor de IL-1 (IL-1ra), IL-6, fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF), fator inibitório de leucemia (LIF) e fator neurotrófico ciliado, além de adipocinas, que desempenham um papel importante na resposta fisiológica à inflamação e à neuro-regeneração. Considera-se que as citocinas estão associadas a doenças autoimunes, infecções, inflamação relacionada a traumas, isquemia, hemorragia, neurodegeneração e distúrbios genéticos e causam um impacto na fisiologia do cérebro, incluindo comportamento alimentar, sono, termorregulação, emoções e memória<sup>132</sup>. Citocinas como IL-1, IL-6, IL-10 e TNF-alfa também têm um papel importante nos processos inflamatórios subjacentes às doenças cardiovasculares<sup>133</sup>.

Kruse et al<sup>134</sup> buscaram avaliar se a IL-8 prediz uma resposta depressiva à cetamina e se isso depende do sexo dos participantes. Os níveis plasmáticos de IL-8 foram analisados no início e no pós-tratamento. A alteração nos níveis de IL-8 desde o início até ao pós-tratamento diferiu significativamente por estado de resposta –definido como uma diminuição  $\geq 50\%$  na escala de avaliação de depressão de Hamilton (HAM-D) por gênero. O aumento de IL-8 foi associado a uma diminuição na pontuação HAM-D em mulheres, enquanto o oposto foi encontrado em homens. Posteriormente, foi investigado se níveis mais elevados de IL-8 atenuavam o aumento do humor deprimido em resposta a um modelo experimental de depressão induzida por inflamação. Devido às associações epidemiológicas identificadas entre IL-6, fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$  e depressão, os níveis dessas citocinas pró-inflamatórias também foram estudados como potenciais moderadores da resposta do humor deprimido às endotoxinas. Os resultados indicam que a IL-8 pode ser um agente biológico que reduz o risco de depressão relacionada à inflamação<sup>134</sup>.

Para verificar se o nível de citocinas pró-inflamatórias no soro está correlacionado com o desenvolvimento de depressão pós-AVC, Yang et al<sup>135</sup> analisaram a concentração de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-18 e TNF-alfa) no soro de todos os pacientes no 1<sup>o</sup> e 7<sup>o</sup> dias após a admissão. A concentração sérica de IL-18 no dia 7 foi significativamente maior em pacientes com depressão pós-AVC do que em pacientes sem depressão pós-AVC, o que pode sugerir que a determinação sérica de IL-18 no 7<sup>o</sup> dia após a admissão é capaz de prever o risco de depressão pós-AVC, tanto na fase aguda do AVC como 6 meses após o AVC.

#### **4. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DO MECANISMO COMPARTILHADO**

Ao encontrar mecanismos comuns de DCV e depressão, a prevenção do desenvolvimento de ambas as condições pode ser alcançada mais facilmente. Os mecanismos bioquímicos que causam e reduzem a inflamação são multifacetados e complexos, mas existem abordagens eficazes para manter os níveis de cortisol dentro dos limites normais e para gerir o estresse<sup>136</sup>.

Uma estratégia para uma gestão eficaz do estresse, por exemplo, é adotar uma dieta anti-inflamatória para diminuir a inflamação. Com base em



diversas propriedades dos alimentos, uma dieta de baixa inflamação é geralmente caracterizada por maximizar a quantidade de alimentos anti-inflamatórios ingeridos e diminuir a ingestão de alimentos com propriedades pró-inflamatórias. Como também se acredita que o estilo de vida é um dos contribuintes mais significativos para a inflamação, um estilo de vida saudável também pode ajudar na prevenção da comorbidade dessas duas condições<sup>136</sup>.

#### **4.1 INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS COM ALIMENTOS E SUPLEMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS**

Descobriu-se que vários alimentos e suplementos, incluindo ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 ( $\omega$ -3), coenzima Q10 (CoQ10), açafraão, pimenta preta e vitaminas antioxidantes suprimem a formação e o nível final de IL-6. Por exemplo, os ácidos graxos poli-insaturados  $\omega$ -3, ácido docosaenoico (DHA) e ácido eicosapentaenoico (EPA), foram bem documentados para suprimir a formação de IL-6 e reduzir os níveis de PCR<sup>137</sup>. Assim, vários estudos apoiam a hipótese de que a suplementação de uma dieta com ácidos graxos poli-insaturados  $\omega$ -3, como DHA e EPA, pode atenuar a produção de IL-6<sup>136,137</sup>. Os estudos também mostraram que os ácidos graxos  $\omega$ -3, quando administrados em pacientes com DCV, reduzem significativamente os níveis de IL-6. Além disso, a suplementação antioxidante pode eliminar os radicais livres, como as espécies reativas de oxigênio, e assim reduzir a produção de IL-6 e PCR<sup>136-138</sup>.

#### **4.2 PRÁTICAS DE RELAXAMENTO**

A mudança do estilo de vida utilizando uma estratégia como a melhoria da gestão do estresse por meio de práticas mente-corpo, como ioga e meditação, pode ajudar a reduzir os níveis de IL-6. Essa intervenção merece atenção, pois a ioga, por exemplo, demonstrou reduzir significativamente os níveis de IL-6 em 41% dos participantes de um estudo comparando indivíduos que praticam e não praticam o método. Assim como a ioga, qualquer prática de relaxamento pode ser útil para reduzir os níveis de IL-6 e, conseqüentemente, o risco de depressão concomitante e DCV<sup>139</sup>.

#### **4.3 MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS ESPECÍFICOS**

O anti-inflamatório canakinumabe, que tem como alvo a IL-1 $\beta$ , mostrou resultados promissores na redução do risco de ataques cardíacos recorrentes e mortes associadas a DCV entre pacientes com altos níveis de inflamação. Essas descobertas também podem ter implicações como um novo tratamento para DCV com várias comorbidades de transtornos mentais, incluindo depressão, ansiedade, transtornos bipolares. Deve-se observar que o canakinumabe apresenta risco de infecção e que os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados. Além disso, como é usado para tratar pacientes que já tiveram um ataque cardíaco e apresentam alto risco de eventos recorrentes, devido a níveis elevados de inflamação, é recomendável

que sejam realizados testes apropriados para detecção de inflamação e que o histórico médico seja considerado ao desenvolver um plano de tratamento. Embora essa descoberta possa revelar uma nova intervenção, são necessários mais estudos clínicos no futuro para confirmar os resultados para o tratamento de DCV comórbida em pacientes com depressão<sup>140</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. You Y, Shou X, Zhang X, Fan S, Chai R, Xue W, et al. Psycho-cardiological disease: a bibliometric review from 2001 to 2021. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:890329.
2. Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(3):145–55.
3. Daniel M, Agewall S, Berglund F, Caidahl K, Collste O, Ekenbäck C, et al. Prevalence of anxiety and depression symptoms in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Am J Med.* 2018;131(9):1118–24.
4. Fox KAA, Metra M, Morais J, Atar D. The myth of “stable” coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(1):9–21.
5. Harsanyi S, Kupcova I, Danisovic L, Klein M. Selected biomarkers of depression: what are the effects of cytokines and inflammation? *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):578.
6. Zhang Y, Chen Y, Ma L. Depression and cardiovascular disease in elderly: current understanding. *J Clin Neurosci.* 2018;47:1–5.
7. Dickens C. Depression in people with coronary heart disease: prognostic significance and mechanisms. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(10):83.
8. Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med.* 2006;21(1):30–8.
9. Chen X, Zeng M, Chen C, Zhu D, Chen L, Jiang Z. Efficacy of psycho-cardiology therapy in patients with acute myocardial infarction complicated with mild anxiety and depression. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1031255.
10. Jiang W, Velazquez EJ, Kuchibhatla M, Samad Z, Boyle SH, Kuhn C, et al. Effect of escitalopram on mental stress-induced myocardial ischemia: results of the remit trial. *JAMA.* 2013;309(20):2139–49.
11. Zambrano J, Celano CM, Januzzi JL, Massey CN, Chung WJ, Millstein RA, et al. Psychiatric and psychological interventions for depression in patients with heart disease: a scoping review. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(22):e018686.
12. Yang Y, Huang T, Zhang H, Li X, Shi S, Tian X, et al. Formononetin improves cardiac function and depressive behaviours in myocardial infarction with depression by targeting gsk-3 $\beta$  to regulate macrophage/microglial polarization. *Phytomedicine.* 2023;109:154602.
13. Qian Y, Chen L, Gao B, Ye X. Sestrin2 levels in patients with anxiety and depression myocardial infarction was up-regulated and suppressed

- inflammation and ferroptosis by Lkb1-mediated ampk activation. *Clin Exp Hypertens*. 2023;45(1):2205049.
14. Meng R, Yu C, Liu N, He M, Lv J, Guo Y, et al. Association of depression with all-cause and cardiovascular disease mortality among adults in China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2):e1921043.
15. Pivato CA, Chandiramani R, Petrovic M, Nicolas J, Spirito A, Cao D, et al. Depression and ischemic heart disease. *Int J Cardiol*. 2022;364:9–15.
16. Sbolli M, Fiuzat M, Cani D, O'Connor CM. Depression and heart failure: the lonely comorbidity. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):2007–17.
17. Lippi G, Montagnana M, Favaloro EJ, Franchini M. Mental depression and cardiovascular disease: a multifaceted, bidirectional association. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(3):325–36.
18. Shang X, Peng W, Hill E, Szoeki C, He M, Zhang L. Incidence of medication-treated depression and anxiety associated with long-term cancer, cardiovascular disease, diabetes and osteoarthritis in community-dwelling women and men. *EClinicalMedicine*. 2019;15:23–32.
19. Zhang L, Bao Y, Tao S, Zhao Y, Liu M. The association between cardiovascular drugs and depression/anxiety in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2022;175:106024.
20. Zhang Y, Li X, Chan VKY, Luo H, Chan SSM, Wong GHY, et al. Depression duration and risk of incident cardiovascular disease: a population-based six-year cohort study. *J Affect Disord*. 2022;305:188–95.
21. Shiga T. Depression and cardiovascular diseases. *J Cardiol*. 2023;81(5):485–90.
22. Li GH, Cheung CL, Chung AK, Cheung BM, Wong IC, Fok MLY, et al. Evaluation of bi-directional causal association between depression and cardiovascular diseases: a Mendelian randomization study. *Psychol Med*. 2022;52(9):1765–76.
23. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2014;129(12):1350–69.
24. Huffman JC, Smith FA, Blais MA, Beiser ME, Januzzi JL, Fricchione GL. Recognition and treatment of depression and anxiety in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006;98(3):319–24.
25. Carney RM, Freedland KE, Steinmeyer BC, Rich MW. Symptoms that remain after depression treatment in patients with coronary heart disease. *J Psychosom Res*. 2023;165:111122.
26. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(3):203–16.

27. Knapen J, Vancampfort D, Moriën Y, Marchal Y. Exercise therapy improves both mental and physical health in patients with Major depression. *Disabil Rehabil.* 2015;37(16):1490–5.
28. Blatch Armon D, Buhayer A, Dobretz K, Meinlschmidt G, Battegay E. Clinical practice guidelines for cardiovascular disease: how is depression addressed? Protocol for a systematic review. *BMJ Open.* 2023;13(5):e071940.
29. Akosile W, Tiyatiye B, Colquhoun D, Young R. Management of depression in patients with coronary artery disease: a systematic review. *Asian J Psychiatr.* 2023;83:103534.
30. Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the Autonomic Nervous System, and Coronary Heart Disease. *Psychosom Med.* 2005;67:S29–S33.
31. Surma S, Szyndler A, Narkiewicz K. Świadomośc wybranych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji młodych osób. *Choroby Serca i Naczyń.* 2017;14:186–193.
32. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, et al. Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients with Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129:1350–1369.
33. Matthews SC, Nelesen RA, Dimsdale JE. Depressive Symptoms Are Associated with Increased Systemic Vascular Resistance to Stress. *Psychosom Med.* 2005;67:509–513.
34. Whang W, Kubzansky LD, Kawachi I, Rexrode KM, Kroenke CH, Glynn RJ, et al. Depression and Risk of Sudden Cardiac Death and Coronary Heart Disease in Women: Results from the Nurses' Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:950–958.
35. Kimmel SE, Schelleman H, Berlin JA, Oslin DW, Weinstein RB, Kinman JL, et al. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on the risk of myocardial infarction in a cohort of patients with depression. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:514–517.
36. World Health Organization. [Internet]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1).
37. Milaneschi Y, Simmons WK, Van Rossum EFC, Penninx BW. Depression and obesity: Evidence of shared biological mechanisms. *Mol Psychiatry.* 2019;24:18–33.
38. Atlantis E, Baker M. Obesity effects on depression: Systematic review of epidemiological studies. *Int J Obes.* 2008;32:881–891.
39. Garipey G, Nitka D, Schmitz N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: A systematic review and meta-analysis. *Int J Obes.* 2010;34:407–419.
40. Jantaratnotai N, Mosikanon K, Lee Y, McIntyre RS. The interface of depression and obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2017;11:1–10.
41. Puhl RM, Heuer CA. Obesity Stigma: Important Considerations for Public Health. *Am J Public Health.* 2010;100:1019–1028.

42. Wardle J, Steptoe A, Oliver G, Lipsey Z. Stress, dietary restraint and food intake. *J Psychosom Res.* 2000;48:195–202.
43. Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Front Neurosci.* 2013;7:177.
44. Ma J, Xiao L. Obesity and Depression in US Women: Results from the 2005–2006 National Health and Nutritional Examination Survey. *Obesity.* 2010;18:347–353.
45. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The Prevalence of Comorbid Depression in Adults with Diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:1069–1078.
46. Pagoto S, Schneider K, Appelhans BM, Curtin C, Hajduk A. Psychological Co-morbidities of Obesity. *Psychosomatics.* 2012;53:1–72.
47. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res.* 2017;122:1–7.
48. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373:1083–1096.
49. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: A case-control study. *Lancet.* 2005;366:1640–1649.
50. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2006;113:898–918.
51. Du F-M, Kuang H-Y, Duan B-H, Liu D-N, Yu X-Y. Effects of thyroid hormone and depression on common components of central obesity. *J Int Med Res.* 2019;47:3040–3049.
52. Fox CK, Gross AC, Rudser KD, Foy AM, Kelly AS. Depression, Anxiety, and Severity of Obesity in Adolescents: Is Emotional Eating the Link? *Clin Pediatr.* 2016;55:1120–1125.
53. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17:4–12.
54. Després J-P, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006;444:881–887.
55. Grundy SM. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2595–2600.
56. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lóricz I, Paragh G, Harangi M, et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res.* 2018;2018:3407306.

57. Piché M-E, Poirier P, Lemieux I, Després J-P. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61:103–113.
58. Rogge BP, Cramariuc D, Lønnebakken MT, Gohlke-Bärwolf C, Chambers JB, Boman K, et al. Effect of overweight and obesity on cardiovascular events in asymptomatic aortic stenosis: A SEAS substudy (Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1683–1690.
59. Pagidipati NJ, Zheng Y, Green JB, McGuire DK, Mentz RJ, Shah S, et al. Association of obesity with cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: Insights from TECOS. *Am Heart J*. 2020;219:47–57.
60. Daumit GL, Dalcin AT, Dickerson FB, Miller ER, Evins AE, Cather C, et al. Effect of a Comprehensive Cardiovascular Risk Reduction Intervention in Persons with Serious Mental Illness: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e207247.
61. Faulconbridge LF, Driscoll CFB, Hopkins CM, Benforado BB, Bishop-Gilyard C, Carvajal R, et al. Combined Treatment for Obesity and Depression: A Pilot Study. *Obesity*. 2018;26:1144–1152.
62. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393–403.
63. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2683–2693.
64. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): An open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;391:541–551.
65. Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, Thompson PD, Sugerman HJ, Burke LE, et al. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: A science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;120:86–95.
66. World Health Organization. [Internet]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/physical-activity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/physical-activity#tab=tab_1)
67. Villella M, Villella A. Exercise and Cardiovascular Diseases. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39:147–153.
68. Wang X, Li Y, Fan H. The associations between screen time-based sedentary behavior and depression: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2019;19:1524.
69. Teychenne M, Ball K, Salmon J. Sedentary Behavior and Depression Among Adults: A Review. *Int J Behav Med*. 2010;17:246–254.
70. Vancampfort D, Stubbs B, Firth J, Van Damme T, Koyanagi A. Sedentary behavior and depressive symptoms among 67,077 adolescents aged 12–15 years from 30 low- and middle-income countries. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2018;15:73.

71. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circ Res.* 2019;124:799–815.
72. Calcaterra V, Vandoni M, Rossi V, Berardo C, Grazi R, Cordaro E, et al. Use of Physical Activity and Exercise to Reduce Inflammation in Children and Adolescents with Obesity. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:6908.
73. Cattadori G, Segurini C, Picozzi A, Padeletti L, Anzà C. Exercise and heart failure: An update. *ESC Heart Fail.* 2017;5:222–232.
74. Lapmanee S, Charoenphandhu J, Charoenphandhu N. Beneficial effects of fluoxetine, reboxetine, venlafaxine, and voluntary running exercise in stressed male rats with anxiety- and depression-like behaviors. *Behav Brain Res.* 2013;250:316–325.
75. Danielsson L, Papoulias I, Petersson E-L, Carlsson J, Waern M. Exercise or basic body awareness therapy as add-on treatment for major depression: A controlled study. *J Affect Disord.* 2014;168:98–106.
76. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. *J Psychiatr Res.* 2016;77:42–51.
77. Soucy I, Provencher M, Fortier M, McFadden T. Efficacy of guided self-help behavioural activation and physical activity for depression: A randomized controlled trial. *Cogn Behav Ther.* 2017;46:493–506.
78. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;162:123–132.
79. Thorp AA, Owen N, Neuhaus M, Dunstan DW. Sedentary Behaviors and Subsequent Health Outcomes in Adults: A Systematic Review of Longitudinal Studies, 1996–2011. *Am J Prev Med.* 2011;41:207–215.
80. Reed JL, Terada T, Cotie LM, Tulloch HE, Leenen FH, Mistura M, et al. The effects of high-intensity interval training, Nordic walking and moderate-to-  
v  
igorous intensity continuous training on functional capacity, depression and quality of life in patients with coronary artery disease enrolled in cardiac rehabilitation: A randomized controlled trial (CRX study). *Prog Cardiovasc Dis.* 2021;70:73–83.
81. Johansson P, Svensson E, Andersson G, Lundgren J. Trajectories and associations between depression and physical activity in patients with cardiovascular disease during participation in an internet-based cognitive behavioural therapy programme. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2020;20:124–131.
82. Peterson JC, Charlson ME, Wells MT, Altemus M. Depression, Coronary Artery Disease, and Physical Activity: How Much Exercise Is Enough? *Clin Ther.* 2014;36:1518–1530.
83. World Health Organization. [Internet]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1)
84. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: A systematic review. *J Affect Disord.* 2012;142:S8–S21.

85. Strain, W.D.; Paldanius, P.M. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018, 17, 57.
86. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388:1545–1602.
87. Sartorius N. Depression and diabetes. *Dialog-Clin Neurosci.* 2018;20:47–52.
88. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of comorbid depression in adults with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2006;23:1165–1173.
89. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2010;53:2480–2486.
90. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BW. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;51:164–175.
91. Fisher L, Skaff MM, Mullan JT, Arian P, Mohr D, Masharani U, et al. Clinical depression versus distress among patients with type 2 diabetes: Not just a question of semantics. *Diabetes Care.* 2007;30:542–548.
92. Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ, et al. Depression and Diabetes Treatment Nonadherence: A Meta-Analysis. *Diabetes Care.* 2008;31:2398–2403.
93. Fisher L, Gonzalez JS, Polonsky WH. The confusing tale of depression and distress in patients with diabetes: A call for greater clarity and precision. *Diabet Med.* 2014;31:764–772.
94. Lustman PJ, Clouse RE, Nix BD, Freedland KE, Rubin EH, McGill JB, et al. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:521–529.
95. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: A meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care.* 2000;23:934–942.
96. Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia.* 2006;49:837–845.
97. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: The bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1391:20–34.
98. The Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215–2222.
99. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic



- Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229–234.
100. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications: A unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54:1615–1625.
101. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA.* 2002;287:2570–2581.
102. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D’agostino RB, Wilson PW. Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Incident Cardiovascular Events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes.* 2005;54:3252–3257.
103. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: Challenge for treatment and prevention. *J Intern Med.* 2001;249:225–235.
104. Jia G, Hill MA, Sowers J.R. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res.* 2018;122:624–638.
105. Patti G, Cavallari I, Andreotti F, Calabrò P, Cirillo P, Denas G, et al. Prevention of atherothrombotic events in patients with diabetes mellitus: From antithrombotic therapies to new-generation glucose-lowering drugs. *Nat Rev Cardiol.* 2018;16:113–130.
106. Morrish NJ, Wang S-L, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia.* 2001;44(Suppl. 2):S14–S21.
107. American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl. 1):S53–S72.
108. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and Cardiovascular Disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1999;100:1134–1146.
109. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron.* 2020;107:234–256.
110. Soysal P, Arik F, Smith L, Jackson SE, Isik AT. Inflammation, Frailty and Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1216:55–64.
111. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med.* 2019;18:121–126.
112. Liu CS, Adibfar A, Herrmann N, Gallagher D, Lanctôt KL. Evidence for Inflammation-Associated Depression. *Curr Top Behav Neurosci.* 2017;31:3–30.
113. Gałeczki P. Teoria zapalna depresji—Podstawowe fakty. *Psychiatria.* 2012;9:68–75.
114. Moludi J, Khedmatgozar H, Nachvak SM, Abdollahzad H, Moradinazar M, Tabaei AS. The effects of co-administration of probiotics and prebiotics on chronic inflammation, and depression symptoms in patients with coronary artery diseases: A randomized clinical trial. *Nutr Neurosci.* 2022;25:1659–1668.

115. Kiecolt-Glaser JK, Wilson SJ, Bailey ML, Andridge R, Peng J, Jaremka LM, et al. Marital distress, depression, and a leaky gut: Translocation of bacterial endotoxin as a pathway to inflammation. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;98:52–60.
116. Vaccarino V, Johnson BD, Sheps DS, Reis SE, Kelsey SF, Bittner V, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute. Depression, inflammation, and incident cardiovascular disease in women with suspected coronary ischemia: The National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2044–2050.
117. Smykiewicz P, Segiet A, Keag M, Z' era T. Proinflammatory cytokines and ageing of the cardiovascular-renal system. *Mech Ageing Dev*. 2018;175:35–45.
118. Zhou B, Wang DD-H, Qiu Y, Airhart S, Liu Y, Stempien-Otero A, et al. Boosting NAD level suppresses inflammatory activation of PBMCs in heart failure. *J Clin Invest*. 2020;130:6054–6063.
119. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE; PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH Investigators. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: A collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet*. 2023;401:1293–1301.
120. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer H-G, Löwel H, Döring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99:237–242.
121. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. *Int J Mol Sci*. 2023;24:7910.
122. Garcia-Arellano A, Ramallal R, Ruiz-Canela M, Salas-Salvadó J, Corella D, Shivappa N, et al. Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the PREDIMED Study. *Nutrients*. 2015;7:4124–4138.
123. Sandoo A, Kitas GD, Carroll D, van Zanten JJV. The role of inflammation and cardiovascular disease risk on microvascular and macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional and longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R117.
124. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:676–692.
125. Gałecki P, Gałecka E, Maes M, Chamielec M, Orzechowska A, Bobińska K, et al. The expression of genes encoding for COX-2, MPO, iNOS, and sPLA2-IIA in patients with recurrent depressive disorder. *J Affect Disord*. 2012;138:360–366.
126. Kim SU, de Vellis J. Microglia in health and disease. *J Neurosci Res*. 2005;81:302–313.

127. Khoury MK, Yang H, Liu B. Macrophage Biology in Cardiovascular Diseases. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2021;41:e77–e81.
128. Hellmann-Regen J, Clemens V, Grözinger M, Kornhuber J, Reif A, Prvulovic D, et al. Effect of Minocycline on Depressive Symptoms in Patients with Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2230367.
129. Hasebe K, Mohebbi M, Gray L, Walker AJ, Bortolaschi CC, Turner A, et al. Exploring interleukin-6, lipopolysaccharide-binding protein and brain-derived neurotrophic factor following 12 weeks of adjunctive minocycline treatment for depression. *Acta Neuropsychiatr.* 2021;34:220–227.
130. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9:46–56.
131. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev.* 2019;99:21–78.
132. Blińewska-Kowalska K, Szewczyk B, Gałęcka M, Su K-P, Maes M, Szemraj J, et al. Is Interleukin 17 (IL-17) Expression A Common Point in the Pathogenesis of Depression and Obesity? *J Clin Med.* 2020;9:4018.
133. Liberale L, Ministrini S, Carbone F, Camici GG, Montecucco F. Cytokines as therapeutic targets for cardio- and cerebrovascular diseases. *Basic Res Cardiol.* 2021;116:23.
134. Kruse JL, Vasavada MM, Olmstead R, Hellemann G, Wade B, Breen EC, et al. Depression treatment response to ketamine: Sex-specific role of interleukin-8, but not other inflammatory markers. *Transl Psychiatry.* 2021;11:167.
135. Yang L, Zhang Z, Sun D, Xu Z, Zhang X, Li L. The serum interleukin-18 is a potential marker for development of post-stroke depression. *Neurol Res.* 2010;32:340–346.
136. Bersch-Ferreira ÂC, Sampaio GR, Gehringer MO, Ross-Fernandes MB, Kovacs C, Alves R, et al. Association between polyunsaturated fatty acids and inflammatory markers in patients in secondary prevention of cardiovascular disease. *Nutrition.* 2017;37:30–36.
137. Khalfoun B, Thibault F, Watier H, Bardos P, Lebranchu Y. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit in vitro human endothelial cell production of interleukin-6. *Adv Exp Med Biol.* 1997;400B:589–597.
138. Zhang J, Wang C, Li L, Man Q, Meng L, Song P, et al. Dietary inclusion of salmon, herring and pompano as oily fish reduces CVD risk markers in dyslipidaemic middle-aged and elderly Chinese women. *Br J Nutrition.* 2012;108:1455–1465.
139. Kiecolt-Glaser JK, Christian L, Preston H, Houts CR, Malarkey WB, Emery CF, et al. Stress, inflammation, and yoga practice. *Psychosom Med.* 2010;72:113–121.

140. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119–1131.