

Depressão, Doença Cardiovascular e Sexo Feminino: Uma Tríade Subestimada

Depression, Cardiovascular Disease, and Female Gender: An Underestimated Triad

Walkiria Samuel Avila,¹ Maria Alayde Mendonça Rivera,² Ivan Romero Rivera²

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil
Universidade Federal de Alagoas – Faculdade de Medicina,² Maceió, AL – Brasil

Introdução

A depressão é uma doença global que acomete cerca de 330 milhões de pessoas, o que corresponde a 4,4% da população mundial, e a coloca como a segunda causa de incapacitação nos EUA.¹ No Brasil, estima-se que 5,8% da população, ou seja, 11 milhões de pessoas, sofram dessa doença, colocando o país como o primeiro na América Latina, e o segundo das Américas em número de casos.¹ Acrescentam-se os dados divulgados pela Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) realizada em 2013 em que se verificou que 78,8% dos brasileiros com sintomas depressivos importantes, não recebiam nenhum tipo de tratamento.²

Depressão, mulheres e risco cardiovascular

As mulheres, a partir da adolescência, apresentam duas vezes maior propensão a desenvolver depressão quando comparadas aos homens e, quanto mais precoce é o início da doença, mais grave é o prognóstico. Estima-se que cerca de 20 a 25% das mulheres sofrerão pelo menos um episódio de depressão ao longo da vida, com elevada taxa de recorrência da doença, que por sua vez, está associada a risco aumentado de doença cardiovascular (DCV).³

Nesse cenário, o mundo contemporâneo destaca a DCV como a principal causa de morte em ambos os sexos, representando 56% da mortalidade entre as mulheres.⁴ Vale destacar que a depressão é identificada com muita frequência entre pacientes que apresentam DCV, além de haver indícios que depressão e DCV apresentam uma relação bidirecional, o que equivale dizer, que ambas são preditivas “entre si”, e em conjunto deflagram eventos cardíacos mais graves (Figura 1).^{5,6}

Há evidências de que depressão e DCV compartilham uma patogenia relacionada ao sistema imunológico, com a

hipótese de que a persistência de um estado inflamatório crônico, com maior expressão de citocinas inflamatórias, proteínas de fase aguda e moléculas de adesão, quando associado à desregulação do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal, do sistema renina-angiotensina-aldosterona e vias serotonina-kynurenina⁷ contribuem para o desenvolvimento de ambas as doenças (Figura 1).⁷

As razões da predominância em mulheres ainda não estão esclarecidas, contudo admite-se que além da predisposição genética e de fatores biológicos, psicossociais e familiares, existe uma conexão da depressão com as flutuações hormonais, moduladas pelos níveis de estrogênio e progesterona, particularmente aquelas inerentes ao ciclo gravídico-puerperal e a menopausa (Figura 1).⁸

Depressão puerperal

Nesse contexto, vale ressaltar a importância da depressão puerperal, com prevalência no Brasil de cerca de 20,5%, que pode estar subestimada, em razão da falta de diagnóstico e omissão na notificação.⁹ É oportuno mencionar uma recente pesquisa que demonstrou uma proporção maior de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral entre mulheres que sofreram de depressão puerperal, tema que merece futuros estudos no rastreamento de um novo preditivo de risco cardiovascular na mulher.¹⁰

O quadro clínico da depressão puerperal, apresentado na tabela 1 não difere do clássico da população em geral e pode ter início na gestação ou em até quatro semanas após o parto.¹¹ Dentre os sintomas, destacam-se mudanças do humor, perda de interesse pela vida, sentimento de baixa estima e ideação suicida/homicida. Este quadro pode progredir para a psicose (agitação, confusão, delírios), e culminar com o suicídio.

A depressão puerperal prejudica a qualidade de vida, fragiliza o vínculo materno-infantil, favorece a discórdia conjugal e motiva o infanticídio, além do suicídio materno. Nesse aspecto, o fato mais alarmante é que a depressão puerperal é uma complicação psiquiátrica que aumenta em cinco vezes a tentativa de suicídio, e foi incluída como a causa entre 30 e 50% das gestantes que se suicidaram.¹² À vista das razões apresentadas, a perspicácia do profissional médico no diagnóstico da depressão na mulher, é de extrema importância, vez que 10 a 20% das pacientes negam a doença e omitem os sintomas.¹³

Palavras-chave

Depressão; Doenças Cardiovasculares; Sexo Feminino; Sistema Imunitário; Eixo Hipotálamo Hipófise Adrenal; Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

Correspondência: Walkiria Samuel Avila •
Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Dr. Eneas Carvalho Aguiar, 44.
CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: walkiria@incor.usp.br
Artigo recebido em 24/11/2022, revisado em 13/02/2023, aceito em 05/04/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220858>

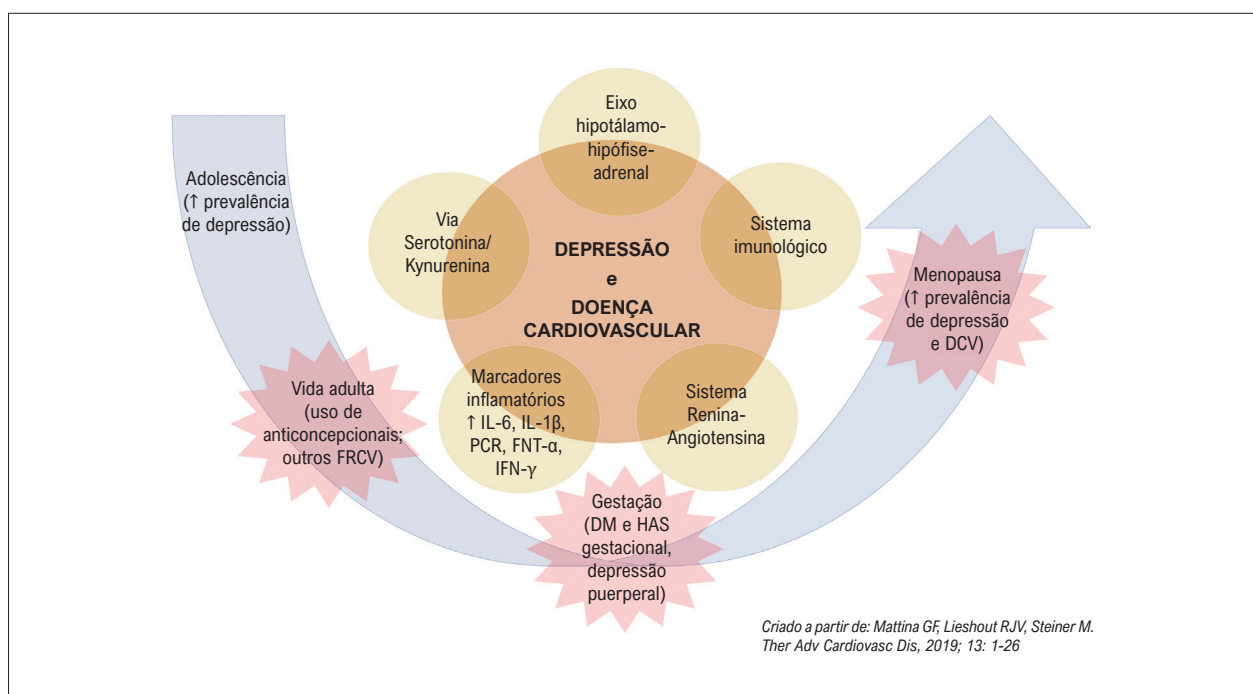


Figura 1 – Fisiopatologia da depressão e doença cardiovascular.

Depressão e perimenopausa

Ainda no ciclo biológico da mulher, a perimenopausa é uma janela de vulnerabilidade para o desenvolvimento da depressão, mesmo em mulheres sem histórico da doença.

Dentre os fatores de risco para a depressão na perimenopausa destacam-se aqueles relacionados à saúde mental, em particular a ansiedade e transtornos depressivos anteriores, e outras condições como a raça negra, obesidade, eventos trágicos no decorrer da vida e isolamento social.¹⁴ Os “gatilhos” da depressão na perimenopausa encontram-se nas mudanças de carreira ou de relacionamento, na conscientização do envelhecimento, na transformação da aparência física, doença pessoal ou familiar, além da conhecida síndrome do “ninho vazio”.

Os sintomas habituais da depressão são superpostos aos específicos da menopausa, tais como as ondas de calor, suores noturnos, distúrbios do sono e da libido, e alterações cognitivas, que dificultam o diagnóstico da doença. Nesse sentido, a aplicação de questionários convencionais¹³ (*Menopause Rating Scale* MRS, *Menopause Quality of Life Questionnaire*-MENQOL, *Greene Climacteric Scale*, *Utian Quality-of-Life Scale*) pode contribuir na interface de sintomas (menopausa, ansiedade e depressão), e direcionar para a abordagem segura e eficaz da doença.¹⁵

Depressão, COVID-19 e mulheres

Uma análise abrangente sobre a interação entre gênero, depressão, DCV e COVID-19, destacou uma prevalência combinada de 25% (95% IC: 18%-33%) de depressão na população geral, resultante dos efeitos da pandemia da COVID-19. Curiosamente, as mulheres parecem ter

complicações menos graves em curto prazo, quando comparadas aos homens, porém sofrem de complicações maiores da COVID-19 ao longo do tempo, incluindo a depressão e piora nos hábitos de vida, aumentando o risco cardiovascular.¹⁶

O sexo feminino tem sido o destaque significativo para a piora do estado de saúde mental e sintomas de depressão, provavelmente em razão da maior prevalência de transtornos depressivos e de ansiedade preexistentes, do estresse ambiental constante, e da violência doméstica, que intensificaram durante a pandemia pela COVID-19. Além do mais, as mulheres vivenciam situações de estresse relacionadas ao período reprodutivo, tais como problemas de fertilidade, gravidez, aborto espontâneo, depressão pós-parto e violência por parceiro íntimo.

Nesse cenário, um estudo multicêntrico que teve o objetivo de avaliar a saúde mental de mulheres no período gravídico-puerperal, durante a pandemia da COVID-19, mostrou uma prevalência de 15% de sintomas depressivos maiores entre 3.907 gestantes e de 13% entre 5.134 lactantes. Esse estudo destaca a importância de monitorar a condição mental perinatal durante pandemias e outras crises sociais, para a salvaguarda da saúde materno-infantil.¹⁷

Diagnóstico e tratamento da depressão nas mulheres

A recomendação usual para o diagnóstico da depressão é a aplicação do método conhecido como *Patient Health Questionnaire (PHQ)-2*, que inclui duas questões e, diante da suspeita da doença, utiliza-se o chamado *Patient Health Questionnaire (PHQ)-9*, que contém nove questões, para a confirmação do diagnóstico. A utilização de ambos os métodos

Tabela 1 – Características da depressão do gênero feminino e da depressão puerperal

	Depressão	Depressão pós-parto
Fatores de Risco	<p>História familiar de depressão</p> <p>Desequilíbrio em neurotransmissores cerebrais</p> <p>Doenças crônicas (esclerose múltipla, diabetes mellitus, câncer)</p> <p>Dor crônica, alterações do sono</p> <p>Flutuações hormonais (pré-menstrual, gestação, perimenopausa)</p> <p>Alterações do ritmo circadiano</p> <p>Deficiência nutricional</p> <p>Estresse, Perda, luto</p> <p>Medicamentos (anticonvulsivantes, benzodiazepínicos, corticoides)</p> <p>Abuso de álcool e outras drogas</p>	<p>Depressão durante a gestação</p> <p>Múltiparas (≥ 3 partos)</p> <p>Estresse grave durante a gravidez</p> <p>Abuso sexual atual ou anterior</p> <p>Insatisfação conjugal ou do parceiro</p> <p>Complicações referentes ao parto ou ao recém-nascido</p> <p>Sentimentos mistos sobre a gravidez (planejada ou não)</p> <p>Falta de apoio emocional do cônjuge, parceiro, família/amigos</p> <p>FATORES DE PROTEÇÃO</p> <p>Maior escolaridade materna e paterna</p> <p>Presença do cônjuge ou companheiro</p> <p>Apoio do pai da criança e da família durante a gravidez</p>
Sintomas observados	<p>Humor deprimido;</p> <p>Perda de interesse ou prazer pelas atividades habituais;</p> <p>Insônia ou hipersonia;</p> <p>Perda ou ganho de peso significativo ($> 5\%$ /mês), diminuição ou aumento do apetite</p> <p>Retardo psicomotor ou agitação</p> <p>Fadiga e baixa estima;</p> <p>Diminuição da capacidade de concentração ou tomar decisões</p> <p>Pensamentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada</p> <p>Pensamentos recorrentes de morte, ou ideação suicida, ou tentativa de suicídio</p>	<p>Mudanças no apetite e hábitos alimentares</p> <p>Fadiga extrema, Insônia</p> <p>Mudanças de humor (irritabilidade, raiva e tristeza)</p> <p>Falta de interesse em atividades prazerosas ou favoritas</p> <p>Baixa estima ou capacidade de concentração</p> <p>Isolamento social, incluindo o bebê, associado a sentimento de culpa/vergonha</p> <p>Sentimentos de tristeza, inquietação, ansiedade ou desesperança</p> <p>Queixas persistentes (dor de cabeça, estomago ou outras)</p> <p>Pensamentos sobre ferir a si mesmo ou ao seu bebê (ideação suicida/homicida)</p>
Ferramenta Diagnóstica	<p>Questionário de Saúde do Paciente de 2 Perguntas (PHQ-2).</p> <p>Questionário de Saúde do Paciente de 9 Perguntas (PHQ-9).</p>	<p>Escala de Depressão Pós-natal de Edimburgo (EPDS).</p>
Tratamento	<p>Psicoterapia (terapia cognitivo-comportamental; terapia interpessoal; grupos de suporte);</p> <p>Antidepressivos: inibidores seletivos da recaptção de serotonina; inibidores da recaptção da serotonina /norepinefrina (exceto fluoxetina e paroxetina, que inibem o efeito do tamoxifeno, não devendo ser usados em pacientes com câncer de mama); inibidores seletivos da recaptção da norepinefrina/dopamina; antagonistas do receptor alfa-1; moduladores da serotonina.</p> <p>Antidepressivos tricíclicos devem ser evitados em pacientes com doença cardiovascular estrutural pelos seus efeitos na condução do estímulo cardíaco.</p> <p>Exercícios físicos</p> <p>Eletroconvulsoterapia (depressão grave)</p> <p>Orientação para a busca de fatores psicológicos positivos</p>	<p>Psicoterapia (terapia cognitivo-comportamental; terapia interpessoal; grupos de suporte).</p> <p>Antidepressivos: inibidores seletivos da recaptção de serotonina no tratamento inicial (sertralina é a droga preferencial, por sua baixa concentração no leite materno);</p> <p>Outras drogas indicadas: paroxetina, duloxetine, nortriptilina e imipramina;</p> <p>Antidepressivos tricíclicos podem ser considerados o tratamento de primeira escolha, caso haja história de tratamento prévio com sucesso e não existam contraindicações para seu uso, como a probabilidade de suicídio; doxepina é contraindicada (depressão respiratória; sedação; hipotonia)</p> <p>Brexanolona IV em casos graves (disponível nos EUA)</p> <p>Exercícios físicos</p> <p>Outras terapias (yoga; massagens; técnicas de relaxamento; meditação)</p> <p>Eletroconvulsoterapia (depressão grave, com alucinações, ilusões, pensamentos suicidas)</p> <p>A lactação deve ser incentivada pelos benefícios na relação mãe e filho; devem ser discutidos os riscos do tratamento para o bebê e os riscos para a dinâmica familiar de não tratar a depressão.</p>
Prognóstico	<p>O não reconhecimento/tratamento da depressão pode causar:</p> <p>a) impacto negativo no reconhecimento e controle dos fatores de riscos da doença cardiovascular;</p> <p>b) aumento na incidência de eventos agudos</p>	<p>O não reconhecimento/tratamento da depressão puerperal pode causar:</p> <p>a) aumento do risco de suicídio e infanticídio;</p> <p>b) ruptura do vínculo mãe-filho, com danos físicos/emocionais de impacto negativo no crescimento e desenvolvimento da criança (tendência à obesidade; dificuldades nas interações sociais)</p>

de investigação da depressão na prática clínica tem demonstrado boa sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo. Ambos os métodos estão respectivamente disponíveis nos sites <https://bit.ly/2VvPHIG> (PHQ-2) e <https://bit.ly/2PY3INz> (PHQ-9).

Para a investigação da depressão puerperal recomenda-se a aplicação da Escala de Depressão Pós-Natal de Edimburgo (EPDS), considerado bom método de triagem,¹³ que compreende um questionário com dez perguntas, pontuadas numa escala de risco, que classifica a doença desde a forma leve àquela de alta gravidade.

No que diz respeito ao tratamento da depressão, o uso de antidepressivos melhora os sintomas da doença,¹⁸ favorece a aderência às demais terapêuticas e demonstra tendência na redução de eventos cardiovasculares maiores, no entanto, sem evidências na redução da mortalidade geral ou cardiovascular. Os melhores resultados do tratamento são potencializados com a psicoterapia, especialmente a terapia cognitivo-comportamental, e a prática de exercícios físicos (Tabela 1).

Os inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS) são os antidepressivos considerados como de primeira linha, inclusive no tratamento da depressão puerperal, destacando-se o uso da sertralina, nas mulheres lactantes, pela baixa concentração no leite materno e boa eficácia no tratamento não inferior ao tempo de 6 a 12 meses após o diagnóstico. Nos casos moderados a graves, tem sido indicada a brexanolona, recentemente aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) como fármaco bem tolerado, eficaz e específico para depressão puerperal.¹⁸

Quanto aos efeitos do uso prolongado de antidepressivos, um estudo de coorte recente demonstrou que a utilização de ISRS ao longo de dez anos promoveu a redução de 32% do risco de diabetes e de 23% de hipertensão arterial.¹⁹ O estudo também evidenciou aumento do risco de doença coronariana e de mortalidade geral e cardiovascular, particularmente associados ao uso de outros antidepressivos (mirtazapina, venlafaxina, duloxetina, trazodona),¹⁸ chamando a atenção para o fato de que algumas classes de antidepressivos podem oferecer melhores benefícios que outras, no cuidado à saúde cardiovascular.

É oportuno mencionar que a serotonina, conhecida como 5-hidroxitriptamina (5-HT), além de neurotransmissor do sistema nervoso central, também desempenha um papel significativo nos tecidos periféricos. Há crescentes indícios sugerindo que a serotonina interfere nas respostas das células imunes e, contribui para o desenvolvimento da doença cardiovascular

e outras doenças consequentes da hiperatividade do sistema imunológico. Admite-se que a serotonina deflagra processos inflamatórios em condições fisiológicas normais e intensifica o estado pró-inflamatório em condições patológicas que envolvem inflamação, como a aterosclerose.²⁰

Por último, é importante reforçar que a busca de convicções psicológicas positivas, tais como otimismo, senso de propósito, afetos positivos, sentimentos de gratidão e resiliência, e não apenas o controle dos fatores negativos, determinam a redução dos eventos agudos e o melhor controle dos fatores de riscos da DCV em mulheres que sofrem de depressão (Tabela 1).^{21,22}

Conclusões

As crescentes evidências estabelecem a depressão como um fator de risco modificável para a DCV, e diante do reconhecimento da sua alta prevalência entre as mulheres, é imprescindível que o aprimoramento da investigação e o implemento de estratégias efetivas de abordagem das distintas formas de depressão devam ser reforçadas em diretrizes de prevenção da DCV na mulher.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Avila WS, Mendonça MA, Rivera IR; Obtenção de dados: Avila WS; Análise e interpretação dos dados: Avila WS, Mendonça MA.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. World Health Organization (WHO). Depression and other common mental disorders: Global Health Estimates. Geneva;2017. Licence:CC BY-NC-SA 3.0 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1>
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado da saúde, estilos de vida e doenças crônicas – Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. 2014. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv91110.pdf>.
3. Bucciarelli V, Caterino AL, Bianco F, Caputi CG, Salerni S, Scionmer S, et al. Depression and cardiovascular disease: the deep blue sea of women's heart. *Trends Cardiovasc Med*. 2020; 30(3):170-6. doi: 10.1016/j.tcm.2019.05.001
4. Oliveira GM, Brant LC, Polanczyk CA, Malta DC, Bilal A, Nascimento BR, et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(1):115-373. doi: 10.36660/abc.20211012
5. 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. doi: 10.1161/CIR.0000000000000019
6. Rivera MA, Rivera IR, Avila W, Santos CM, Costa FA, Ferro CR, et al. Depression and cardiovascular disease in women. *Int J Cardiovasc Sci*. 2022; 35(4):537-45. doi: 10.36660/ijcs.20200416

7. Mingjing S, Xiaodong L, Deguo J, Hongjun T, Yong X, Lina W, et al. Depression and cardiovascular disease: Shared molecular mechanisms and clinical implications. *Psychiat Res.* 2020;285:112802 doi: 10.1016/j.psychres.2020.112802
8. Mattina GF, Van Lieshout RJ, Steiner M. Inflammation, depression and cardiovascular disease in women: the role of the immune system across critical reproductive events. *Ther Adv Cardiovas Dis.* 2019;13(4):1-26. doi: 10.1177/1753944719851950.
9. Santos IS, Munhoz TN, Blumenberg C, Barcelos R, Bortolotto CC, Matijasevich A, et al. Post-partum depression: a cross-sectional study of women enrolled in a conditional cash transfer program in 30 Brazilian cities. *J Affect Disord.* 2021; 281:510-6. doi: 10.1016/j.jad.2020.12.042
10. Divangi P, Divangi D, Arnaout R, Albert M, Epel E, Nah G, et al. Abstract 14334, Postpartum depression: A novel predictor of cardiovascular disease risk in women.[abstract] *Circulation.* 2018;138(Suppl 1):A14334.
11. Smorti M, Ponti L, Pancetti F. A comprehensive analysis of post-partum depression risk factors: the role of socio-demographic, individual, relational, and delivery characteristics. *Front Public Health.* Oct 24 2019;7:295. doi: 10.3389/fpubh.2019.00295
12. Chin K, Wendt A, Bennett IA, Bhat A. Suicide and maternal mortality. *Current Psychiatry Reports.* 2022;24(4):239-75. doi: 10.1007/s11920-022-01334-3
13. Moraes GP, Lorenzo L, Pontes GA, Montenegro MC, Cantilino A. Screening and diagnosing postpartum depression: when and how? *Trends Psychiatry Psychother.* 2017;39(1):54-61. doi: 10.1590/2237-6089-2016-0034
14. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, Athappily G, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. *Menopause.* 2018;25(10):1069-85. doi: 10.1097/GME.0000000000001174
15. Martin CM, Larroy C, Picado AL, Arias IF. Accuracy of the menopause rating scale and the menopause quality of life questionnaire to discriminate menopausal women with anxiety and depression. *Menopause.* 2019;26(8):856-62. doi: 10.1097/GME.0000000000001338
16. Bucciarelli V, Nasi M, Bianco F, Seferovic J, Ivkovic V, Gallina S, et al. Depression pandemic and cardiovascular risk in the COVID-19 era and long COVID syndrome: Gender makes a difference. *Trends Cardiovasc Med.* 2022; 32(1):12-7. doi: 10.1016/j.tcm.2021.09.009
17. Ceulemans M, Foulon V, Ngo E, Panchaud A, Winterfeld U, Pomar L, et al. Mental health status of pregnant and breastfeeding women during the COVID-19 pandemic-A multinational cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(7):1219-29. doi: 10.1111/aogs.14092.
18. Silva TG, Vasconcelos PF, Moura IG. Uma abordagem atual da utilização de antidepressivos no manejo da depressão pós-parto. *SMAD. Rev Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog.* 2021;17(1):101-8. DOI: 10.11606/issn.1806-6976.smad.2021.159781
19. Bansal N, Hudda M, Payne RA, Smith DJ, Kessler D, Wiles N. Antidepressant use and risk of adverse outcomes: population-based cohort study. *BJPsychOpen.* 2022;8(5):e164. doi: 10.1192/bjo.2022.563
20. Imamdin A, Vorst EP. Exploring the role of serotonin as an immune modulatory component in cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1549. doi: 10.3390/ijms24021549.
21. Levine GN, Cohen BE, Mensah Y, Fleury J, Huffman JC, Khalid U, et al. Psychological health, well-being, and the mind-heart-body connection: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021; 143(10):e763-83. doi: 10.1161/CIR.0000000000000947
22. Del Sueldo M, Rivera MA, Zambrano MB, Zilberman J, Echeverri A, Paniagua M, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Interamericana de Cardiología sobre prevención primaria de enfermedad cardiovascular en la mujer. *Arch Cardiol Mex.* 2022;92(Supl 2):1-68. doi: 10.24875/ACM.22000071

