

## Sintomas Depressivos Persistentes são Preditores Independentes de Início de Inflamação de Baixo Grau em Indivíduos Saudáveis

*Persistent Depressive Symptoms are Independent Predictors of Low-Grade Inflammation Onset Among Healthy Individuals*

Fábio Gazelato de Mello Franco,<sup>1</sup> Antonio Gabriele Laurinavicius,<sup>2</sup> Paulo A. Lotufo,<sup>3</sup> Raquel D. Conceição,<sup>2</sup> Fernando Morita,<sup>1</sup> Marcelo Katz,<sup>1</sup> Maurício Wajngarten,<sup>1</sup> José Antonio Maluf Carvalho,<sup>1</sup> Hayden B. Bosworth,<sup>5</sup> Raul Dias Santos<sup>2,4</sup>

Hospital Israelita Albert Einstein;<sup>1</sup> Centro de Medicina Preventiva e Programa de Cardiologia do Hospital Israelita Albert Einstein;<sup>2</sup> Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica da Universidade de São Paulo (USP);<sup>3</sup> Unidade Clínica de Lipídeos Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP;<sup>4</sup> São Paulo, SP – Brasil; Duke University Medical Center<sup>5</sup> – EUA

### Resumo

**Fundamento:** Sintomas depressivos estão associados de forma independente ao risco aumentado de doença cardiovascular (DCV) em indivíduos com DCV não diagnosticada. Os mecanismos subjacentes a essa associação, entretanto, não estão claros. Inflamação tem sido indicada como um possível elo mecanicista entre depressão e DCV.

**Objetivos:** Este estudo avaliou a associação entre sintomas depressivos persistentes e o início de inflamação de baixo grau.

**Métodos:** De um banco de dados de 1.508 indivíduos jovens (idade média: 41 anos) sem diagnóstico de DCV submetidos a pelo menos duas avaliações de saúde de rotina, 134 tinham sintomas depressivos persistentes (Inventário de Depressão de Beck - BDI  $\geq 10$ , BDI+) e 1.374 não apresentavam sintomas em nenhuma das ocasiões (BDI-). Todos os participantes foram submetidos a repetidas avaliações clínicas e laboratoriais em seguimento regular, cuja média foi de 26 meses desde a condição basal. Definiu-se inflamação de baixo grau como concentração plasmática de proteína C reativa (PCR) ultrasensível  $> 3$  mg/L. O desfecho foi a incidência de inflamação de baixo grau por ocasião da segunda avaliação clínica.

**Resultados:** A incidência de inflamação de baixo grau foi maior no grupo BDI+ em comparação ao grupo BDI- (20,9% vs. 11,4%;  $p = 0,001$ ). Após ajuste para sexo, idade, circunferência abdominal, índice de massa corporal, níveis de atividade física, tabagismo e prevalência de síndrome metabólica, os sintomas depressivos persistentes continuaram sendo um preditor independente de início de inflamação de baixo grau (OR = 1,76; IC 95%: 1,03–3,02;  $p = 0,04$ ).

**Conclusões:** Sintomas depressivos persistentes foram independentemente associados com início de inflamação de baixo grau em indivíduos saudáveis. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2):103-109)

**Palavras-chave:** Depressão; Doenças Cardiovasculares; Inflamação; Seleção de Pacientes.

### Abstract

**Background:** Depressive symptoms are independently associated with an increased risk of cardiovascular disease (CVD) among individuals with non-diagnosed CVD. The mechanisms underlying this association, however, remain unclear. Inflammation has been indicated as a possible mechanistic link between depression and CVD.

**Objectives:** This study evaluated the association between persistent depressive symptoms and the onset of low-grade inflammation.

**Methods:** From a database of 1,508 young (mean age: 41 years) individuals with no CVD diagnosis who underwent at least two routine health evaluations, 134 had persistent depressive symptoms (Beck Depression Inventory – BDI  $\geq 10$ , BDI+) and 1,374 had negative symptoms at both time points (BDI-). All participants had been submitted to repeated clinical and laboratory evaluations at a regular follow-up with an average of 26 months from baseline. Low-grade inflammation was defined as plasma high-sensitivity C-Reactive Protein (CRP) concentrations  $> 3$  mg/L. The outcome was the incidence of low-grade inflammation evaluated by the time of the second clinical evaluation.

**Results:** The incidence of low-grade inflammation was more frequently observed in the BDI+ group compared to the BDI- group (20.9% vs. 11.4%;  $p = 0.001$ ). After adjusting for sex, age, waist circumference, body mass index, levels of physical activity, smoking, and prevalence of metabolic syndrome, persistent depressive symptoms remained an independent predictor of low-grade inflammation onset (OR = 1.76; 95% CI: 1.03–3.02;  $p = 0.04$ ).

**Conclusions:** Persistent depressive symptoms were independently associated with low-grade inflammation onset among healthy individuals. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(2):103-109)

**Keywords:** Depression; Cardiovascular Diseases; Inflammation; Patient Selection.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Fábio Gazelato de Mello Franco •  
Rua Coronel Lisboa, 139, CEP 04020-040, Vila Mariana, SP – Brasil  
E-mails: ffranco@einstein.br, fabio.gazelato@gmail.com  
Artigo recebido em 19/09/2016, revisado em 09/03/2017, aceito em 09/03/2017

DOI: 10.5935/abc.20170080

## Introdução

Depressão é uma doença prevalente que eleva consideravelmente a carga global de doenças e a incapacidade.<sup>1</sup> A relação entre sintomas depressivos e doença cardiovascular (DCV) acha-se bem documentada, pois quase que se dobra o risco de doença arterial coronariana em pessoas com depressão diagnosticada.<sup>2,3</sup> Ainda que os tradicionais fatores de risco cardiovascular tendam a se agrupar em pacientes deprimidos como consequência de um estilo de vida pouco saudável (dieta pobre, falta de exercício), esses comportamentos podem não determinar diretamente o impacto da depressão na DCV.

A inflamação pode atuar como um possível elo mecanicista entre sintomas depressivos e DCV. A elevação nos níveis plasmáticos de proteína C reativa (PCR) ultrasensível é um marcador do estado inflamatório de baixo grau, que foi associado com incidência de DCV<sup>4</sup> e mortalidade por todas as causas.<sup>5</sup> Alguns estudos relataram uma associação entre sintomas depressivos e elevação dos níveis plasmáticos de PCR em análises transversais.<sup>6-8</sup>

Este estudo visou avaliar a associação de sintomas depressivos persistentes com o processo inflamatório de baixo grau, considerando-se possíveis fatores explanatórios, como atividade física, obesidade, sexo, entre outros, em um grupo de jovens saudáveis. Sendo a persistência de sintomas de depressão um preditor independente de inflamação de baixo grau em jovens saudáveis, tal condição deveria ser incluída em avaliações de saúde rotineiras para evitar futuros eventos cardiovasculares.

## Métodos

### Participantes

A partir de um banco de dados com 34.581 indivíduos, 4.222 com pelo menos dois exames anuais consecutivos foram selecionados. Conforme autorrelato, nenhum dos participantes tinha história de DCV. Desses, 1.508 indivíduos sem sinais de inflamação de baixo grau, definida como valores de PCR < 3 mg/L nas condições basais (momento 1), foram incluídos. Considerou-se que sintomas depressivos estavam presentes quando a aplicação do Inventário de Depressão de Beck (BDI) resultou em um escore  $\geq 10$  pontos nos momentos 1 e 2. Os indivíduos foram divididos em portadores de sintomas depressivos persistentes (BDI+, n = 134, 8,8%) ou não (BDI-, n = 1.374, 91,2%). Os critérios de exclusão foram a presença de doença inflamatória crônica ou aguda (definida como PCR > 10 mg/L em qualquer das ocasiões) ou DCV prévia (definida como infarto do miocárdio, angina, revascularização miocárdica, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica ou insuficiência cardíaca) conforme as condições de saúde autodeclaradas.

### Variáveis independentes

Como previamente descrito, os indivíduos foram submetidos a avaliação de saúde de rotina e obrigatória, paga por seus empregadores.<sup>9</sup> Todas as condições incluídas nas avaliações que pudessem estar associadas

com futura inflamação de baixo grau, como características clínicas, tabagismo, atividade física, análises laboratoriais (colesterol, triglicerídeos, glicose, ácido úrico, creatinina, transaminases hepáticas) e a presença de esteatose hepática foram consideradas variáveis independentes. Os dados demográficos, de história médica e as medicações usadas foram registrados de maneira rotineira. Tabagismo foi classificado como: 'fumante atual' (pelo menos 1 cigarro nos últimos 30 dias) versus 'não fumante' atual. O Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)<sup>10</sup> foi usado para avaliar o nível de atividade física. A pressão arterial foi medida 3 vezes na posição sentada com um esfigmomanômetro aneróide conforme o método padrão recomendado pela *American Heart Association*.<sup>11</sup> Definiu-se hipertensão segundo as diretrizes atuais.<sup>12,13</sup> Altura (metro) e peso (quilograma) foram medidos com uma balança e um estadiômetro para calcular o índice de massa corporal (IMC, kg/m<sup>2</sup>). A circunferência abdominal foi medida como o menor diâmetro entre a crista ilíaca e o rebordo costal, usando uma fita métrica plástica mantida paralela ao piso.

As amostras de sangue foram coletadas após pelo menos 12 horas de jejum e processadas no Laboratório Central da Unidade Medicina Preventiva do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil. Colesterol total, triglicerídeos (TG), HDL-colesterol, glicose, ácido úrico, creatinina e transaminases hepáticas foram determinadas usando-se exames laboratoriais padronizados e automatizados (Vitros 5600, Johnson & Johnson Orthoclinical Diagnostics). Quando TG < 400 mg/dL, calculou-se o LDL-colesterol pela fórmula de Friedwald. Quando TG  $\geq 400$  mg/dL, os níveis de LDL-colesterol foram medidos diretamente. As concentrações de PCR ultrasensível foram determinadas com imunonefelometria (Dade-Behring). Identificou-se esteatose hepática pela presença de um padrão de ultrassom de fígado brilhante, com contraste evidente entre o parênquima hepático e o renal já previamente descrito.<sup>14</sup> Peso corporal excessivo foi definido como IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>, enquanto obesidade abdominal foi caracterizada por circunferência abdominal aumentada (> 88 cm em mulheres e > 102 cm em homens). Síndrome metabólica foi definida pelo consenso AHA/IDF.<sup>15</sup>

### Avaliação dos sintomas de depressão

O BDI<sup>16</sup> foi utilizado para avaliar os sintomas de depressão, sendo repetido cada vez que os indivíduos eram submetidos a nova avaliação. Em resumo, o BDI é uma escala autoadministrada de 21 itens, com 4 alternativas para cada item, que varia de 0 a 3 pontos, sendo o escore máximo de 63 pontos. À semelhança de outros estudos, os escores  $\geq 10$  foram sugestivos de depressão (BDI+), com maiores pontuações indicando crescente gravidade da depressão.<sup>17,18</sup> Indivíduos com escores < 10 foram considerados não portadores de sintomas depressivos (BDI-).

### Desfecho

O desfecho foi a incidência de novos casos de inflamação à medida que se elevaram as concentrações de PCR.

### Aprovação pelo Comitê de Revisão Institucional

O Comitê de Ética em Pesquisa Humana da instituição aprovou este estudo, e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e informado conforme a Declaração de Helsinki de 1975.

### Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média e desvio-padrão, e as contínuas com distribuição não normal foram expressas como mediana e intervalo interquartil. Para a hipótese de normalidade, adotou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram expressas como porcentagem, sendo comparadas pelo teste do qui-quadrado. Para as variáveis contínuas com distribuição normal, adotou-se o teste *t* de Student, sendo o teste de Mann-Whitney usado para as de distribuição não normal. Um escore do BDI  $\geq 10$  pontos identificou indivíduos com significativos sintomas depressivos.<sup>18</sup> Considerou-se a PCR uma variável dicotômica, sendo resultados  $> 3$  mg/L considerados positivos para inflamação de baixo grau e risco cardiovascular.<sup>19</sup> Utilizou-se o modelo do qui-quadrado para analisar a associação entre sintomas depressivos e PCR. Regressão logística foi usada para determinar o efeito dos sintomas depressivos na inflamação de baixo grau após ajuste para potenciais variáveis confundidoras, como idade, sexo, IMC, pressão arterial, colesterol total, tabagismo, diabetes, esteatose hepática, atividade física e síndrome metabólica. Inferiu-se significado estatístico para um

*p* bicaudal  $< 0,05$ . Todas as análises foram realizadas com o SPSS, versão 20.0 (SPSS, Inc, Armonk, NY, EUA).

### Resultados

Trata-se de população predominantemente jovem, caucasiana e masculina com baixo risco calculado de DCV. O tempo de seguimento médio (desvio-padrão) foi de  $26 \pm 10$  meses. A Tabela 1 mostra as características clínicas e laboratoriais dos indivíduos com e sem sintomas depressivos (BDI+ e BDI-) no momento 1. Houve maior prevalência de mulheres (30,6% vs 18,4%;  $p = 0,001$ ) e inatividade física (25,5% vs 16,2%;  $p = 0,015$ ) no grupo BDI+ em relação ao grupo BDI-. Além disso, indivíduos com sintomas depressivos tinham níveis plasmáticos mais altos de TG ( $p = 0,008$ ) e mais baixos de creatinina ( $p = 0,009$ ) do que aqueles sem sintomas depressivos. Importante notar a ausência de diferença quanto a idade, IMC, circunferência abdominal, tabagismo, prevalência de síndrome metabólica e níveis de PCR entre os grupos.

A Tabela 2 mostra as características clínicas e laboratoriais dos indivíduos com e sem inflamação de baixo grau no momento 2. Detectou-se inflamação de baixo grau em 20,9% e 11,4% dos participantes nos grupos BDI+ e BDI-, respectivamente (OR = 2,05; IC95%: 1,31–3,21;  $p < 0,001$ ). Na análise bivariada, atividade física ( $p = 0,049$ ), sintomas depressivos ( $p < 0,001$ ), síndrome metabólica ( $p = 0,017$ ), circunferência abdominal ( $p < 0,001$ ) e IMC ( $p < 0,001$ ) também se associaram com inflamação de baixo grau.

**Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais de indivíduos com (BDI+) e sem (BDI-) sintomas depressivos persistentes na condição basal**

	Sem sintomas depressivos (BDI-) n = 1.374	Com sintomas depressivos (BDI+) n = 134	Valor de p
Idade, média (DP)	41,4 (8)	40,4 (6,5)	0,081*
Sexo (% feminino)	18,4%	30,6%	0,001*
Tabagismo (%)	6,3%	8,9%	0,245*
Hipertensão (%)	9,5%	7,5%	0,432*
Diabetes (%)	2,3%	2,2%	0,999*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,1 (3,6)	26,6 (3,7)	0,114*
Circunferência abdominal, média (DP)	92,3 (11,1)	92,4 (12,2)	0,921*
Síndrome metabólica (%)	14,7	20	0,111*
Inatividade física (%)	16,2	25,5	0,015*
Hipolipemiantes (%)	11,9	10,4	0,627*
Antidiabéticos orais ou uso de insulina (%)	3,4	6,7	0,087*
Glicose, média (DP)	88 (12,8)	89 (14)	0,544*
LDL-C, média (DP)	126 (34,4)	127 (39,8)	0,749*
HDL-C, média (DP)	49 (12,7)	49 (12,5)	0,607*
Colesterol total, média (DP)	201 (37,3)	206 (42,5)	0,177*
Triglicérides, mediana (IIQ)	108 (79; 154)	129 (92; 208)	0,003 <sup>‡</sup>
Creatinina, média (DP)	0,87 (0,19)	0,82 (0,23)	0,009*
PCR, mediana (IIQ)	1,00 (0,5; 1,8)	1,15 (0,5; 2,3)	0,041 <sup>‡</sup>
Esteatose (%)	34,4	44,6	0,020*

Dados expressos como média (SD) ou mediana (IIQ) para distribuição normal e não normal, respectivamente. IIQ: intervalo interquartil; DP: desvio-padrão; IMC: índice de massa corporal, em kg/m<sup>2</sup>; idade- em anos; circunferência abdominal- em cm; níveis plasmáticos de lipídeos, glicose e creatinina- em mg/dL; proteína C reativa- em mg/L; \* teste *t* de Student; <sup>‡</sup> teste do qui-quadrado; <sup>‡</sup> teste de Mann-Whitney.

**Tabela 2 – Características clínicas e laboratoriais bivariadas associadas com a presença ou ausência de inflamação de baixo grau (PCR > 3mg/L) por ocasião da segunda avaliação**

Parâmetro	PCR ≤ 3	PCR > 3 mg/L	Valor de p
Idade, média (DP)	41,4 (7,9)	40,8 (7,6)	0,395*
<b>Sexo, n (%)</b>			
Feminino	248 (84,7)	45 (15,3)	0,077*
Masculino	1074 (88,5)	140 (11,5)	
<b>Tabagismo, n (%)</b>			
Não	1234 (87,8)	172 (12,2)	0,793*
Sim	86 (86,9)	13 (13,1)	
<b>Atividade física, n (%)</b>			
Sim	876 (88,8)	111 (11,2)	0,049*
Não	171 (83,8)	33 (16,2)	
<b>Sintomas depressivos, n (%)</b>			
BDI+	1217 (88,6)	157 (11,4)	0,001*
BDI-	106 (79,1)	28 (20,9)	
<b>Síndrome metabólica, n (%)</b>			
Não	1097 (88,6)	141 (11,4)	0,017*
Sim	184 (82,9)	38 (17,1)	
<b>Hipertensão, n (%)</b>			
Não	1197 (87,6)	170 (12,4)	0,536*
Sim	126 (89,4)	15 (10,6)	
<b>Diabetes, n (%)</b>			
Não	1293 (87,7)	181 (12,3)	0,999*
Sim	30 (88,2)	4 (11,8)	
<b>Esteatose hepática, n (%)</b>			
Não	839 (88,7)	107 (11,3)	0,115*
Sim	443 (85,9)	73 (14,1)	
<b>Hipolipemiantes, n (%)</b>			
Não	1166 (87,6)	165 (12,4)	0,676*
Sim	157 (88,7)	20 (11,3)	
<b>Antidiabéticos ou insulina, n (%)</b>			
Não	1277 (87,9)	175 (12,1)	0,194*
Sim	46 (82,1)	10 (17,9)	
IMC, média (DP)	25,9 (3,5)	27,4 (3,9)	< 0,001*
Circunferência abdominal, média (DP)	91,9 (11,1)	95,2 (11,2)	< 0,001*
Colesterol total, média (DP)	201,3 (37,6)	204,4 (39,1)	0,291*
LDL-C, média (DP)	126 (34,6)	128,5 (36,6)	0,372*
HDL-C, média (DP)	49,3 (12,7)	48,4 (12)	0,368*
Triglicerídeos, mediana (IIQ)	108 (80;154)	118 (95;174)	0,019 <sup>‡</sup>
Glicose, média (DP)	87,9 (12,8)	88,3 (13,4)	0,677*
Creatinina, média (DP)	0,87 (0,19)	0,86 (0,18)	0,692*

IIQ: intervalo interquartil; DP: desvio-padrão; IMC: índice de massa corporal, em kg/m<sup>2</sup>; idade- em anos; circunferência abdominal- em cm; níveis plasmáticos de lipídeos, glicose e creatinina- em mg/dL; proteína C reativa- em mg/L; \* teste t de Student; \* teste do qui-quadrado; <sup>‡</sup> teste de Mann-Whitney.

Fatores confundidores e resultados obtidos na análise bivariada foram incluídos na análise multivariada. Nessa análise, a associação de sintomas depressivos e de inflamação de baixo grau foi ajustada por idade, sexo, circunferência abdominal, IMC, níveis de atividade física, tabagismo, presença de esteatose hepática e prevalência de síndrome metabólica. Novos casos de inflamação foram associados com sintomas depressivos a despeito das variáveis acima mencionadas (OR = 1,76; IC 95%: 1,03–3,02;  $p = 0,04$ ). O poder estatístico para inferir diferença no grupo BDI+ em comparação ao BDI- foi de 56,5%, com nível de significância bicaudal de 0,05.

### Discussão

Observou-se associação positiva entre persistência de sintomas depressivos e inflamação de baixo grau após seguimento médio de 2 anos. Os achados mantiveram-se robustos mesmo após ajuste para fatores de riscos associados com elevação dos níveis plasmáticos de PCR, como obesidade abdominal e síndrome metabólica.

Aterosclerose, o principal substrato patológico de DCV, é um distúrbio crônico degenerativo com um componente inflamatório de baixo grau. A persistência de sintomas depressivos por pelo menos 2 anos foi prospectivamente associada com calcificação coronariana detectada por tomografia computadorizada,<sup>20</sup> um marcador alternativo de carga de aterosclerose e marcador robusto de risco de evento cardiovascular.<sup>21</sup> Evidências fortes de estudos prospectivos mostram uma associação clara e independente de níveis elevados de PCR com eventos cardiovasculares e mortalidade.<sup>4,5</sup> Na verdade, observou-se que níveis elevados de PCR melhoravam de maneira modesta, mas significativa, a capacidade de reclassificação de risco em relação aos marcadores de risco tradicionais em indivíduos assintomáticos.<sup>22</sup> Os resultados desse estudo sugerem que sintomas depressivos estão associados não apenas com a carga da placa aterosclerótica, como previamente demonstrado,<sup>20,23</sup> mas também com o componente inflamatório de baixo grau da aterosclerose. Logo, a detecção de sintomas depressivos pode trazer informação prognóstica para a avaliação de risco de DCV.

Este é um dos maiores estudos longitudinais examinando a persistência de sintomas depressivos e subsequente início de inflamação em uma população jovem sem DCV. A força deste estudo reside nos abrangentes fatores clínicos, laboratoriais e comportamentais que podem estar associados com a relação depressão-inflamação. Tais fatores incluem inatividade física, obesidade e tabagismo. Outro ponto forte desta análise foi o inclusão de uma população pouco estudada, composta de indivíduos sem DCV pregressa. Ainda que a amostra deste estudo fosse constituída por indivíduos sem DCV, houve associação dos sintomas depressivos persistentes com inflamação subsequente. Tal achado reforça a importância da depressão na prevenção cardiovascular primária em uma população jovem.

Como já descrito, sintomas depressivos associaram-se com características clínicas relacionadas a elevados níveis plasmáticos de PCR, como sexo feminino e aumento da adiposidade.<sup>9,22</sup>

Entretanto, há controvérsia se o sexo feminino pode estar associado ao processo inflamatório de baixo grau como resultado de depressão.<sup>24-26</sup> Enquanto um estudo observou que mulheres brancas deprimidas eram mais suscetíveis a inflamação,<sup>24</sup> outros<sup>25,26</sup> mostraram uma associação entre depressão e inflamação apenas em homens. Em contraste, neste estudo, a associação de sintomas depressivos e elevados níveis de PCR persistiu mesmo após ajuste para sexo.

Alguns comportamentos não saudáveis são associados com depressão, podendo interferir com a relação inflamação-depressão. Em uma coorte de 667 pacientes não hospitalizados e com doença coronariana estabelecida do *Heart and Soul Study*, sintomas depressivos foram preditores de inflamação após 5 anos de seguimento.<sup>27</sup> Entretanto, tal associação deixou de ser significativa após ajuste para inatividade física, tabagismo e maior IMC, sugerindo que outros fatores comportamentais possam ser importantes moduladores do processo de depressão-inflamação. A essa mesma conclusão chegaram os autores de um estudo prospectivo com 289 pacientes com fibrilação atrial,<sup>28</sup> nos quais a obesidade foi o único preditor mais forte de inflamação, eliminando a associação entre depressão e inflamação em análises multivariadas. Por outro lado, em um grupo de 3.609 homens e mulheres com idade média de 60,5 do *English Longitudinal Study of Ageing*, Hamer et al. relataram que depressão basal se associou com inflamação 2 anos mais tarde, mesmo após considerar outros fatores comportamentais.<sup>29</sup> Aquele estudo corrobora os nossos resultados, em que se observou uma persistente relação entre sintomas depressivos e inflamação após ajuste para idade, sexo, tabagismo, inatividade física, síndrome metabólica, esteatose hepática e excesso de peso corporal. Na verdade, o ajuste para fígado esteatótico é muito importante, pois já havíamos mostrado uma associação independente e forte de esteatose hepática, um depósito de gordura visceral altamente ativo, com elevação dos níveis plasmáticos de PCR independentemente de marcadores de obesidade em indivíduos aparentemente saudáveis.<sup>9</sup> Outro ponto de interesse neste estudo foi o fato de que a maioria dos indivíduos tinha sintomas depressivos leves. Entretanto, mesmo essa carga de sintomas depressivos pode levar a futura inflamação de baixo grau.

### Limitações

Os achados foram limitados à inclusão de uma população predominantemente caucasiana e jovem. Entretanto, observamos que os efeitos foram robustos nos dois sexos. Pacientes com sintomas depressivos podem apresentar menor adesão aos exames subsequentes, aumentando a evasão de indivíduos BDI+ após o primeiro momento de avaliação. Tal falta de adesão durante seguimento teria impacto no poder estatístico da análise do estudo. Finalmente, os níveis plasmáticos de PCR foram medidos apenas duas vezes neste estudo; entretanto, na ausência de doenças inflamatórias claras, os ensaios de PCR ultrasensíveis mostraram boa reprodutibilidade e baixa variabilidade.<sup>30</sup>

### Conclusões

Nossos resultados demonstram que sintomas depressivos persistentes são um preditor independente de início de

inflamação de baixo grau nessa população. Tais achados sugerem que sintomas depressivos deveriam ser considerados importantes fatores que contribuem para problemas subsequentes de saúde, devendo, portanto, ser rastreados, mesmo em indivíduos aparentemente saudáveis submetidos a avaliações de saúde rotineiras.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mello Franco FG, Laurinavicius AG; Obtenção de dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Mello Franco FG; Análise e interpretação dos dados: Mello Franco FG, Laurinavicius AG, Lotufo PA, Conceição RD, Morita F, Katz M, Wajngarten M, Carvalho JAM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Laurinavicius AG, Lotufo PA, Conceição RD, Morita F, Katz M, Wajngarten M, Carvalho JAM, Bosworth HB, Santos RD.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

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

### Errata

#### Arq Bras Cardiol. 2017; [online].ahead print, PP.0-0

Considerar correta as afiliações dos autores Fábio Gazelato de Mello Franco,<sup>1</sup> Antonio Gabriele Laurinavicius,<sup>2</sup> Paulo A. Lotufo,<sup>3</sup> Raquel D. Conceição,<sup>2</sup> Fernando Morita,<sup>1</sup> Marcelo Katz,<sup>1</sup> Maurício Wajngarten,<sup>1</sup> José Antonio Maluf Carvalho,<sup>1</sup> Hayden B. Bosworth,<sup>5</sup> Raul Dias Santos<sup>2,4</sup> referente as instituições: Hospital Israelita Albert Einstein;<sup>1</sup> Centro de Medicina Preventiva e Programa de Cardiologia do Hospital Israelita Albert Einstein;<sup>2</sup> Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica da Universidade de São Paulo (USP);<sup>3</sup> Unidade Clínica de Lipídes Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP;<sup>4</sup> São Paulo, SP - Brasil; Duke University Medical Center<sup>5</sup> - EUA para o artigo "Sintomas Depressivos Persistentes são Preditores Independentes de Início de Inflamação de Baixo Grau em Indivíduos Saudáveis" publicado em ahead of print.

### Referências

1. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*. 2007;370(9590):851-8.
2. Rosanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):637-51.
3. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med*. 2003;65(2):201-10.
4. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000;321(7255):199-204.
5. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-40.
6. Danner M, Kasl SV, Abramson JL, Vaccarino V. Association between depression and elevated C-reactive protein. *Psychosom Med*. 2003;65(3):347-56.
7. van den Biggelaar AH, Gussekloo J, de Craen AJ, Frölich M, Stek ML, van der Mast RC, et al. Inflammation and interleukin-1 signaling network contribute to depressive symptoms but not cognitive decline in old age. *Exp Gerontol*. 2007;42(7):693-701.
8. Gimeno D, Kivimäki M, Brunner EJ, Elovainio M, De Vogli R, Steptoe A, et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med*. 2009;39(3):413-23.
9. Ndumele CE, Nasir K, Conceicao RD, Carvalho JA, Blumenthal RS, Santos RD. Hepatic steatosis, obesity, and the metabolic syndrome are independently and additively associated with increased systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(8):1972-32.
10. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-95.
11. Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation*. 1993;88(5 Pt 1):2460-70.
12. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl):1-51. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):553.
13. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
14. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082-90.
15. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World

- Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
16. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
  17. Gottlieb SS, Khatta M, Friedmann E, Einbinder L, Katzen S, Baker B, et al. The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(9):1542-9.
  18. Vaccarino V, McClure C, Johnson BD, Sheps DS, Bittner V, Rutledge T, et al. Depression, the metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Psychosom Med*. 2008;70(1):40-8.
  19. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
  20. Stewart JC, Zielke DJ, Hawkins MA, Williams DR, Carnethon MR, Knox SS, et al. Depressive symptom clusters and 5-year incidence of coronary artery calcification: the coronary artery risk development in young adults study. *Circulation*. 2012;126(4):410-7.
  21. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308(8):788-95.
  22. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1310-20.
  23. Hamer M, Kivimäki M, Lahiri A, Marmot MG, Steptoe A. Persistent cognitive depressive symptoms are associated with coronary artery calcification. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):209-13.
  24. Morris AA, Zhao L, Ahmed Y, Stoyanova N, De Staercke C, Hooper WC, et al. Association between depression and inflammation-differences by race and sex: the META-Health study. *Psychosom Med*. 2011;73(6):462-8.
  25. Elovainio M, Aalto AM, Kivimäki M, Pirkola S, Sundvall J, Lönnqvist J, et al. Depression and C-reactive protein: population-based health 2000 study. *Psychosom Med*. 2009;71(4):423-30.
  26. Vetter ML, Wadden TA, Vinnard C, Moore RH, Khan Z, Volger S, et al. Gender differences in the relationship between symptoms of depression and high-sensitivity CRP. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(Suppl 1):S38-43.
  27. Duivis HE, Jonge P, Penninx BW, Na BY, Cohen BE, Whooley MA. Depressive symptoms, health behaviors, and subsequent inflammation in patients with coronary heart disease: prospective findings from the Heart and Soul Study. *Am J Psychiatry*. 2011;168(9):913-20.
  28. Rommel J, Simpson R, Mounsey JP, Chung E, Schwartz J, Pursell I, et al. Effect of body mass index, physical activity, depression, and educational attainment on high-sensitivity C-reactive protein in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111(2):208-12.
  29. Hamer M, Molloy GJ, Oliveira C, Damatkos P. Persistent depressive symptomatology and inflammation: to what extent do health behaviours and weight control mediate this relationship. *Brain Behav Immun*. 2009;23(4):413-8.
  30. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem*. 2001;47(3):444-50.