

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM REABILITAÇÃO  
FUNCIONAL**

**Aline Josiane Waclawovsky**

**ATIVIDADE FÍSICA COMO MODERADOR DA DISFUNÇÃO  
ENDOTELIAL EM PESSOAS COM TRANSTORNO DEPRESSIVO:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

**Santa Maria, RS**

**2020**

**Aline Josiane Waclawovsky**

**ATIVIDADE FÍSICA COMO MODERADOR DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL  
EM PESSOAS COM TRANSTORNO DEPRESSIVO: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Reabilitação Funcional, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Reabilitação Funcional**.

Orientador: Professor Dr. Felipe Barreto Schuch

Santa Maria, RS  
2020

Waclawovsky, Aline Josiane

Atividade física como moderador da disfunção endotelial em pessoas com transtorno depressivo: uma revisão sistemática com meta-análise / Aline Josiane Waclawovsky.- 2020.

52 f.; 30 cm

Orientador: Felipe Barreto Schuch

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Reabilitação Funcional, RS, 2020

1. Transtorno Depressivo Maior 2. Depressão 3. Endotélio 4. Disfunção Endotelial 5. Atividade Física I. Schuch, Felipe Barreto II. Título.

**Aline Josiane Waclawovsky**

**ATIVIDADE FÍSICA COMO MODERADOR DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL  
EM PESSOAS COM TRANSTORNO DEPRESSIVO: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Reabilitação Funcional, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Reabilitação Funcional**.

**Aprovada em 28 de julho de 2020:**

*Felipe Barreto Schuch*

---

**Felipe Barreto Schuch, Dr. (UFSM)**  
(Presidente/Orientador)

*Umpierre Moraes*

---

**Daniel Umpierre de Moraes, Dr. (UFRGS)**

*Cristiano Tschiedel Belem da Silva*

---

**Cristiano Tschiedel Belem da Silva, Dr.**

Santa Maria, RS  
2020

## AGRADECIMENTOS

*Se não fossem as minhas malas cheias de memórias, ou aquela história que faz mais de um ano, não fossem os danos, as marcas, os sorrisos, os prantos, não seria eu. Não seria meu trabalho, não seria minha história. Mas para que o trabalho, e, conseqüentemente essa história (chamada mestrado), chegasse ao fim, o auxílio de algumas pessoas foi extremamente necessário.*

*Agradeço ao meu orientador, Felipe, por todo apoio, por sanar as minhas dúvidas - que foram muitas - e por contribuir de maneira significativa na minha formação acadêmica e também pessoal. Obrigada por todo o seu tempo e disponibilidade dedicados ao trabalho e a mim. Obrigada pela paciência, preocupação e afeto em momentos de surtos, choro (risos de nervoso), e no momento tenso pelo qual passei, foi muito importante. Por estar sempre presente, acompanhando de perto o andamento do trabalho e por compartilhar do teu conhecimento comigo.*

*Ao professor Antônio Marcos Vargas da Silva, por disponibilizar seu tempo para compartilhar do seu conhecimento sobre FMD, para reuniões e pelas considerações na elaboração do artigo final.*

*À Edineia de Brito por auxiliar nas etapas iniciais da revisão, assim como em toda etapa de coleta de dados, teu auxílio foi fundamental.*

*Ao Grupo de Estudos e Pesquisa em Exercício e Saúde Mental (GEPESM), por oportunizar espaço para novas aprendizagens, amizades e compartilhamento de saberes.*

*Ao subgrupo, Andressa, Angel, Bruno e Gustavo, obrigada pela experiência de aprendizado e troca, foi incrível.*

*Aos alunos das turmas de docência orientada, pela oportunidade de vivenciar a docência, mesmo que brevemente. Foi uma das experiências mais enriquecedoras para mim.*

*À Ariadine, uma amiga que vou levar para vida. Obrigada por tudo! Por compartilhar do teu saber e por toda tua dedicação em fazê-lo. Por ouvir minhas lamentações, minhas frustrações, angústias, tristezas. Por todos os "memes" compartilhados e risadas que fazem a barriga doer. Por todo brilho, maravilinda! Mas acima de tudo, por todas as tuas palavras de carinho e afeto, pela motivação para que eu seguisse em frente e não desistisse.*

*Aos meus pais, Décio e Liane, por contribuírem na formação do ser humano que sou hoje, que busca ser melhor a cada dia e por acreditarem que eu sou capaz de vencer todos os meus desafios.*

*Ao meu marido, Luciano, por todo amor e companheirismo. Obrigada por segurar a minha mão quando foi preciso, nos momentos em que tudo era inquietação e tempestade, e, principalmente, por não soltá-la quando tudo era calma.*

*À minha sobrinha, minha doce Alice, por ser luz e aconchego nos momentos difíceis e por todas as ligações e chamadas de vídeo para dizer: - Tô com saudade! e: - Te amo! Obrigada meu pacotinho de amor e ternura!*

*Agradeço ainda às pedras no caminho, metaforicamente falando, considerando que muitas delas foram humanas. Acredito que somos seres em constante construção, desconstrução e reconstrução, e, por isso, obrigada a vocês, pedras no caminho, por me mostrarem o tipo de pessoa que eu não quero me tornar!*

*A todos, muito obrigada!*

*"N3o importa o que aconteça, continue a nadar! Continue a nadar!"  
(Graham Walters)*

## RESUMO

### ATIVIDADE FÍSICA COMO MODERADOR DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL EM PESSOAS COM TRANSTORNO DEPRESSIVO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE

AUTOR: Aline Josiane Waclawovsky

ORIENTADOR: Felipe Barreto Schuch

O transtorno depressivo maior, ou depressão, é um transtorno do humor altamente prevalente e associado a um risco aumentado de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A disfunção endotelial pode ser um indicador precoce de risco para doenças cardiovasculares. No entanto, ainda não há consistência na literatura sobre o quanto pessoas com depressão apresentam disfunção endotelial e nem o quanto a atividade física pode moderar essa associação. Os objetivos da dissertação foram revisar a literatura e sumarizar os estudos que compararam a presença da disfunção endotelial entre pessoas com depressão versus pessoas sem depressão e explorar se a atividade física é um moderador dessa associação. Realizou-se uma revisão sistemática com meta-análise comparativa. A busca por estudos que avaliaram a função endotelial pela técnica de dilatação mediada pelo fluxo (FMD) em pessoas com depressão e controles foi realizada em quatro bases de dados: PubMed, Embase, Web of Science e PsycINFO, do começo das bases de dados até 27 de fevereiro de 2020. Meta-análises de efeitos aleatórios foram realizadas e a heterogeneidade foi explorada através de metarregressões e análises de subgrupos. A busca resultou em um total de 5.188 estudos e desses 9 foram incluídos por atenderem os critérios de inclusão do presente estudo. Esses 9 estudos incluíram um total de 1.367 participantes, com mediana de idade de 39,8 anos, e compostos por uma média de 45,7% homens. Pessoas com depressão apresentam FMD 1,92% menor (N=9, MD= -1,92, IC 95% -3,12 a -0,72,  $p < 0,002$ ,  $I^2 = 93,31$ ) quando comparadas a controles. Não há diferença na vasodilatação endotélio-independente entre pessoas com e sem depressão (N=7, MD= -0,691, IC 95% -1,790 a 0,408,  $p = 0,218$ ,  $I^2 = 61,5\%$ ). Os níveis de HDL, explorados por metarregressão, explicaram 45% da diferença encontrada. Nas análises de subgrupo, pessoas que tiveram a depressão confirmada por instrumentos diagnósticos apresentaram função endotelial prejudicada quando comparadas a controles, com uma dilatação 3% menor (N= 4, MD= -3,339, IC= -5,415 a -1,264,  $p = 0,001$ ,  $I^2 = 89,3$ ). Pessoas com sintomas depressivos não apresentam diferença na FMD quando comparadas a controles. Ainda, nos estudos que avaliaram a FMD no primeiro minuto após liberação da oclusão houve diferença entre deprimidos e controles (N= 5, MD=-3,090, IC= -4,777 a -1,404,  $p = 0,000$ ,  $I^2 = 85,7$ ). Há diferença na função endotelial quando utilizada posição de oclusão no antebraço distal (N= 3, MD= -4,390, IC= -6,607 a -2,172,  $p = 0,000$ ,  $I^2 = 80,1$ ) e quando se utiliza pressão de oclusão entre 250 e 300 mmHg (N= 4, MD= -2,445, IC= -4,274 a -0,616,  $p = 0,008$ ,  $I^2 = 87,1$ ). Conclusão: Indivíduos com depressão apresentam disfunção endotelial quando comparados a controles. Estes achados podem ter implicação clínica, pois a redução da FMD é marcador precoce de risco cardiovascular e pode ser uma estratégia diagnóstica para potencializar o cuidado e a atenção à saúde cardiovascular de pessoas com depressão.

**Palavra-chave:** Transtorno Depressivo Maior. Depressão. Endotélio. Disfunção Endotelial.

## ABSTRACT

### PHYSICAL ACTIVITY AS A MODERATOR OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PEOPLE WITH DEPRESSIVE DISORDER: A SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS

AUTHOR: Aline Josiane Waclawovsky

ADVISOR: Felipe Barreto Schuch

Depressive disorder, or depression, is a highly prevalent mood disorder and associated with an increased risk of developing cardiovascular disease. Endothelial dysfunction can be an early indicator of cardiovascular disease risk. However, there is still no consistency in the literature on how much people with depression have endothelial dysfunction and how much physical activity can moderate this association. The objectives of the dissertation were to review the literature and summarize the studies that compared the presence of endothelial dysfunction between people with depression versus people without depression and to explore whether physical activity moderates this association. A systematic review with comparative meta-analysis was carried out. The search for studies that evaluated endothelial function using the flow-mediated dilation technique (FMD) in people with depression and controls was carried out in four databases: PubMed, Embase, Web of Science and PsycINFO, from the beginning of the databases to February 27, 2020. Meta-analyses of random effects were performed and heterogeneity was explored through meta-regressions and subgroup analyses. The search resulted in a total of 5,188 studies and of these 9 were included because they met the inclusion criteria of the present study. These 9 studies included a total of 1,367 participants, with a median age of 39.8 years, with a median of 44.9% men. People with depression have 1.92% lower FMD (N=9, MD= -1,92, IC 95% -3,12 a -0,72,  $p < 0,002$ ,  $I^2 = 93,31$ ) when compared to controls. There is no difference in endothelium-independent vasodilation (N=7, MD= -0,691, IC 95% -1,790 a 0,408,  $p = 0,218$ ,  $I^2 = 61,5\%$ ). HDL levels, explored by meta-regression, explained 45% of the difference found. In the subgroup analyses, people whose depression was confirmed by diagnostic instruments had impaired endothelial function when compared to controls, with a 3% less dilation (N= 4, MD= -3,339, IC= -5,415 a -1,264,  $p = 0,001$ ,  $I^2 = 89,3$ ). People with depressive symptoms have no difference in FMD when compared to controls. Still, in the studies that evaluated FMD in the first minute after release of the occlusion, there was a difference between depressed and controls (N= 5, MD=-3,090, IC= -4,777 a -1,404,  $p = 0,000$ ,  $I^2 = 85,7$ ). There is a difference in endothelial function when using the occlusion position in the distal forearm (N= 3, MD= -4,390, IC= -6,607 a -2,172,  $p = 0,000$ ,  $I^2 = 80,1$ ) and when using occlusion pressure between 250 to 300 mmHg (N= 4, MD= -2,445, IC= -4,274 a -0,616,  $p = 0,008$ ,  $I^2 = 87,1$ ). Conclusion: Individuals with depression have endothelial dysfunction when compared to controls. These findings may have clinical implications, as the reduction in FMD is an early marker of cardiovascular risk and can be a diagnostic strategy to enhance the care and attention to cardiovascular health of people with depression.

**Keywords:** Major Depressive Disorder. Depression. Endothelium. Endothelial Dysfunction.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>HIPÓTESES.....</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>14</b>
4.1	GERAL.....	14
4.2	ESPECÍFICOS.....	14
<b>5</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>15</b>
5.1	TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR OU DEPRESSÃO.....	15
5.2	FUNÇÃO ENDOTELIAL.....	15
5.3	DISFUNÇÃO ENDOTELIAL.....	16
5.4	ATIVIDADE FÍSICA.....	17
5.5	DEPRESSÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL.....	18
5.6	DEPRESSÃO E ATIVIDADE FÍSICA.....	18
5.7	DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E ATIVIDADE FÍSICA.....	19
<b>6</b>	<b>ARTIGO DA DISSERTAÇÃO.....</b>	<b>21</b>
6.1	PRIMEIRO OBJETIVO.....	21
6.2	SEGUNDO OBJETIVO.....	43
	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>44</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>45</b>
	<b>ANEXO A - NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NO THE LANCET PSYCHIATRY.....</b>	<b>49</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Caracterizada por tristeza, melancolia, desmotivação ou falta de interesse - fatores que levam a prejuízos no funcionamento neurovegetativo, psicomotor e cognitivo - a depressão é um transtorno do humor altamente prevalente (FU; FAN; DAVATZIKOS, 2019) afetando aproximadamente 5,8% dos brasileiros (WHO, 2017). Além da alta prevalência, a depressão é altamente incapacitante (KÖHLER et al., 2018). Por exemplo, de acordo com dados do Estudo Global de Carga de Doenças, é estimado que os transtornos mentais, dentre eles a depressão, foram responsáveis por 7,4% dos anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) em todo o mundo e por 22,9% dos anos vividos com incapacidade (YLDs) em todo o mundo (VOS et al., 2015).

A depressão está associada a maior incidência de doenças cardiovasculares e maior mortalidade por doenças cardiovasculares (CORRELL et al., 2017). Um dos fatores que pode estar associado a maior incidência de doenças cardiovasculares em pessoas com depressão pode ser a disfunção endotelial (ZHANG et al., 2019).

O endotélio é uma camada celular que reveste internamente os vasos sanguíneos (STORCH et al., 2017). Essa camada celular, quando sem alterações, controla a dilatação dos vasos sanguíneos, a adesão plaquetária, e a adesão leucocitária (OLIVEIRA et al., 2018). Diante disso, o endotélio tem como principal função regular a homeostase vascular (TEIXEIRA et al., 2014). A disfunção endotelial, por sua vez, é caracterizada por modificações no equilíbrio entre a produção de mediadores da regulação do tônus vascular, agregação plaquetária, coagulação e fibrinólise, consequentemente, há maior permeabilidade endotelial, que está associada a doenças cardiovasculares (OLIVEIRA et al., 2018).

Estudo de revisão sistemática e meta-análise prévio identificou uma associação fraca entre sintomas depressivos e disfunção endotelial ( $r=0.19$ ), no entanto, essa revisão incluiu informações de populações não deprimidas, bem como, incluiu pessoas com outras doenças cardiovasculares (COOPER et al., 2011). Dessa forma, não está claro o quanto pessoas com depressão apresentam disfunção endotelial quando comparadas a controles, bem como, qual a magnitude da diferença.

A inatividade física é um fator de risco comum para depressão (SCHUCH et al., 2018) e doenças cardiovasculares (ABDOSH et al., 2019). No entanto, nenhuma revisão sistemática avaliou o quanto a atividade física potencialmente modera a disfunção endotelial entre pessoas com ou sem depressão.

Diante do exposto, duas perguntas ficam em aberto: Pessoas com depressão apresentam disfunção endotelial quando comparadas a controles? A atividade física é um fator moderador dessa associação?

## 2 JUSTIFICATIVA

Em virtude da depressão ser uma condição muito prevalente em todo o mundo e pelo fato da disfunção endotelial ser um preditor independente de doenças cardiovasculares, faz-se necessário identificar se pessoas com depressão têm disfunção endotelial quando comparadas a controles sem depressão de maneira a se pensar a função endotelial como alvo terapêutico em potencial para pessoas com depressão.

Uma revisão sistemática prévia (COOPER et al., 2011) identificou que há uma associação entre sintomas depressivos e disfunção endotelial, porém, o estudo incluiu estudos com amostras de pessoas sem depressão e com doenças cardiovasculares. Ainda, os potenciais moderadores dessa associação foram pouco explorados dada a heterogeneidade dos estudos incluídos no estudo prévio. As limitações do estudo anterior abrangeram amostra pequena de estudos sobre o tema, diversidade nas populações amostradas e variações na técnica da FMD, o que pode ter comprometido os achados do estudo.

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo atualizar a literatura sobre o tema e explorar outros potenciais moderadores da associação entre depressão e disfunção endotelial que não foram contemplados no estudo prévio, de modo a tentar elucidar quais os possíveis mecanismos que estão envolvidos nessa associação.

### **3 HIPÓTESES**

- Pessoas com depressão apresentam disfunção endotelial quando comparadas a controles.

- Atividade física é um fator moderador (protetor) da disfunção endotelial em pessoas com depressão.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 GERAL**

Revisar a literatura e sumarizar os estudos sobre depressão e disfunção endotelial, bem como, explorar se a atividade física é um moderador dessa associação.

### **4.2 ESPECÍFICOS**

- Comparar, através de meta-análise, a função endotelial de pessoas com depressão com a de controles sem depressão.
- Avaliar se o exercício modera esta associação, através de uma análise de metarregressão.

## 5 REVISÃO DE LITERATURA

### 5.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR OU DEPRESSÃO

A depressão é uma das doenças mais prevalentes em todo o mundo (LOPEZ; KOS; TURECKI, 2018). É um transtorno do humor, que apresenta como sintomas a indisposição, fraqueza muscular, déficit de concentração, alterações no sono, alterações alimentares, redução nas atividades laborais e de vida diárias e humor deprimido (IGNÁCIO et al., 2019). Calcula-se que, em todo o mundo, mais de 300 milhões de pessoas sofram de depressão, o que faz com que ela seja responsável por um grande número de incapacitações (OPAS, 2018). Este transtorno corresponde a 20% dos transtornos mentais e, por ser extremamente incapacitante, representa um importante problema de saúde pública (OLIVEIRA; DUNNINGHAM, 2015).

Segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-5), o transtorno depressivo maior, tem como característica episódios distintos de alterações nas funções cognitivas, neurovegetativas e afetivas, que permanecem por no mínimo duas semanas, e com remissões interepisódicas (APA, 2013).

A primeira descrição clínica feita por Hipócrates no século IV a.C relacionava a depressão à melancolia (BECK; ALFORD, 2016). Atualmente, a depressão pode ser descrita como uma alteração específica do humor, que abrange conceitos negativos de si, associados a recriminações e acusações a si próprio (BECK; ALFORD, 2016). Além disso, compreende desejos regressivos e autopunitivos, alterações vegetativas (falta de interesse, inapetência, anorexia, distúrbios do sono, sedentarismo) e alterações no nível de atividade (letargia de movimentos, inquietação/agitação) (BECK; ALFORD, 2016).

As causas da depressão ainda são desconhecidas, mas acredita-se que um conjunto de fatores que envolvem aspectos psicossociais, biológicos, socioeconômicos, culturais, pode contribuir de forma significativa para a manifestação dos sintomas (KÖHLER et al., 2018).

### 5.2 FUNÇÃO ENDOTELIAL

O endotélio é uma camada celular encontrada no interior dos vasos sanguíneos, sendo uma camada protetora para o sangue circulante (STORCH et al., 2017). É o responsável pela regulação da função cardíaca e do tônus motor, estando diretamente

relacionado com a permeabilidade vascular, contribuindo de forma significativa na homeostase cardiovascular (TAVARES; BOCCHI; GUIMARÃES, 2017).

Em resposta a diversos estímulos o endotélio produz uma reação inflamatória que ativa as moléculas de adesão e atrai leucócitos para a parede vascular, causando redução da produção de óxido nítrico (NO), aumentando a atividade de endotelina, angiotensina, a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e o estresse oxidativo, o que está associado a disfunção endotelial (WITKOWSKI; SERVIENTE, 2018), enrijecimento da parede vascular e formação das placas de aterosclerose (STORCH et al., 2017).

### 5.3 DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

A disfunção endotelial pode ser descrita como alterações na função do endotélio sadio, que pode abranger reduções da vasodilatação e indução de um estado pró-inflamatório ou pró-trombótico (DAIBER et al., 2017). A deterioração na capacidade de relaxamento dependente do endotélio é ocasionada pela redução da biodisponibilidade de substâncias vasoativas, principalmente do NO, mas também do aumento de componentes vasoconstritores como angiotensinas e endotelina (OLIVEIRA et al., 2018; SILVA; FIGUEIREDO; RIOS, 2019).

A inflamação crônica dos vasos está diretamente relacionada com a secreção, pelo endotélio, de citocinas pró-inflamatórias que estimulam moléculas de adesão (CARBONI et al., 2019). Essa reação inflamatória pode facilitar a formação de trombos e contribuir para o aumento do risco cardiovascular (TEIXEIRA et al., 2014).

A dislipidemia, hipertensão arterial, síndrome metabólica, desequilíbrios dos hormônios sexuais, envelhecimento, entre outros são estímulos fisiopatológicos de risco para a disfunção endotelial, visto que levam a danos vasculares que contribuem para perda da função protetora do endotélio (GIMBRONE JR; GARCÍA-CARDEÑA, 2016).

Tanto homens como mulheres podem apresentar disfunção endotelial, porém a prevalência difere entre os sexos e de acordo com a idade (STANHEWICZ; WENNER; STACHENFELD, 2018). Essa diferença pode ocorrer em função dos hormônios sexuais (HOLDER et al., 2019), sendo que homens jovens têm predominância de um tônus vasoconstritor e pior dilatação dependente do endotélio quando comparados a mulheres jovens, o que acarreta em desenvolvimento precoce de doenças cardiovasculares em homens (STANHEWICZ; WENNER; STACHENFELD, 2018). Com o envelhecimento

e, conseqüentemente, com a menopausa, as mulheres acabam perdendo a cardioproteção em virtude da diminuição de hormônios sexuais circulantes, principalmente do estrogênio (HOLDER et al., 2019), e dessa forma, a prevalência de disfunção endotelial se assemelha entre os sexos (YAO et al., 2014).

A integridade funcional do endotélio é primordial para a saúde vascular (PARK; PARK, 2015), pois a disfunção endotelial leva a lesões da vasculatura arterial que contribuem na patogênese das doenças cardiovasculares (GIMBRONE JR; GARCÍA-CARDEÑA, 2016). Diante disso, a disfunção endotelial torna-se um alvo terapêutico importante na prática clínica (GKALIAGKOUSI et al., 2015).

#### 5.4 ATIVIDADE FÍSICA

Conforme Caspersen, Powell e Christenson (1985, p. 126) "atividade física é definida como qualquer movimento corporal produzido por músculos esqueléticos que resultam em gasto de energia" (CASPERSEN; POWELL; CHRISTENSON, 1985). A prática regular de atividade física reduz a morbidade e a mortalidade, pois contribui para melhora na qualidade de vida dos praticantes, tendo em vista que melhora o funcionamento cognitivo e a aptidão física (TASCI et al., 2019).

A atividade física colabora para o desenvolvimento físico e psicológico, porém, a manutenção da saúde está diretamente relacionada com a frequência e intensidade da atividade física na rotina diária dos indivíduos (KAZAZ et al., 2018). Pelo fato de a atividade física ser definida como qualquer atividade que resulte em gasto de energia, ela pode ser realizada em diversas situações do dia a dia, como por exemplo, durante o deslocamento para o trabalho, em uma atividade de lazer ou até mesmo durante as atividades domésticas (WHITE et al., 2017). Porém, considerando que a influência da atividade física na saúde pode variar de indivíduo para indivíduo, as diretrizes internacionais de atividade física recomendam 150 minutos de atividade de intensidade moderada a vigorosa por semana para que se tenham benefícios substanciais do exercício físico na saúde (PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE, 2018).

## 5.5 DEPRESSÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

A depressão está relacionada com maior morbimortalidade cardíaca (FIRTH et al., 2019) e pessoas com doença mental grave têm expectativa de vida reduzida em 10 a 17,5 anos em relação à população geral (CORRELL et al., 2017). Uma meta-análise identificou que o uso de medicações antipsicóticas, sobrepeso e/ou obesidade e a presença de doenças cardiovasculares prévias são moderadores importantes que contribuem para maior prevalência de doenças cardíacas em pessoas com doenças mentais graves (CORRELL et al., 2017).

A meta-análise de Correll et al. (2017), ao analisar 92 estudos que incluíram 3.211.768 pacientes com doença mental grave, evidenciou que 11,7% das pessoas com depressão apresentam pelo menos uma doença cardiovascular associada ao transtorno mental e que o transtorno depressivo foi significativamente associado a doenças cardiovasculares e a doença cardíaca coronária (CORRELL et al. 2017). Uma das potenciais causas para essa maior incidência de doenças cardiovasculares pode estar associada com a disfunção endotelial (GREANEY et al., 2019).

Os mecanismos envolvidos na depressão como fator de risco para eventos cardíacos abrangem a hipercortisolemia, a hiperatividade simpática, as anormalidades plaquetárias que ocasionam trombos, a resposta inflamatória, os fatores genéticos comuns e a associação entre a depressão e os maus hábitos que contribuem para as doenças cardíacas (NASSER et al., 2016).

Há uma relação bidirecional entre a depressão e as doenças cardiovasculares - e, consequentemente, a disfunção endotelial - visto que a depressão corresponde a fator de risco somático onde um estado inflamatório crônico tem sido encontrado (BAGHAI et al., 2018). Ainda não está bem elucidado quais são os mecanismos, mas evidências sugerem que os sintomas da depressão levam à secreção excessiva das citocinas pró-inflamatórias dos macrófagos (BAGHAI et al., 2018). Desta forma, uma correlação entre depressão e a resposta inflamatória parece aceitável (CARBONI et al., 2019).

## 5.6 DEPRESSÃO E ATIVIDADE FÍSICA

Pessoas com depressão são fisicamente menos ativas que indivíduos sem depressão (SCHUCH et al., 2017) e têm uma probabilidade 50% menor de atingir a recomendação de 150 minutos de atividade física moderada ou intensa por semana

quando comparadas a pessoas sem depressão (SCHUCH et al., 2017). Um estudo longitudinal encontrou associação inversamente proporcional entre sintomas depressivos e níveis de atividade física, onde o aumento da gravidade dos sintomas estava associado a uma redução significativa nos níveis de atividade física (HILES et al., 2017). Estes indivíduos são fisicamente menos ativos por experimentarem barreiras à prática de exercícios, como por exemplo a alta percepção de estresse, falta de apoio social e autoconfiança, além de desmotivação e falta de energia, característicos da depressão (VANCAMPFORT et al., 2017).

Uma meta-análise de estudos de coorte identificou que pessoas fisicamente ativas têm chances reduzidas (17% menos chances) de depressão incidente quando comparadas a pessoas fisicamente menos ativas (SCHUCH et al., 2018). Corroborando este achado, um estudo longitudinal observou uma redução significativa no risco de desenvolvimento de depressão em indivíduos que realizavam 300 minutos por semana ou mais de atividade física moderada a vigorosa quando comparados a indivíduos que não atingiam 150 minutos de atividade física por semana, em que uma prática de atividade física  $\geq 300$  minutos estava associada a uma redução de 25% no risco de desenvolver depressão quando comparada a uma prática menor que 150 minutos por semana (HALLGREN et al., 2019).

Meta-análise prévia identificou que a atividade física pode ser considerada uma forma de tratamento para pessoas com depressão, com um tamanho de efeito forte (SMD = 0,98, IC 95% 0,68) (SCHUCH et al., 2016), pois a atividade física, além de reduzir a gravidade dos sintomas depressivos, contribui para a melhora da aptidão física e da qualidade de vida de pessoas deprimidas (STUBBS et al., 2018).

## 5.7 DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E ATIVIDADE FÍSICA

A disfunção endotelial está associada a inatividade física (PHILLIPS et al., 2015). A atividade física pode minimizar a disfunção endotelial (PHILLIPS et al., 2015) não só em indivíduos saudáveis, mas também em pessoas que já têm fatores de risco cardiovasculares (PARK; PARK, 2015). Os mecanismos envolvidos na melhora da função endotelial por meio da atividade física são complexos e envolvem fatores locais e sistêmicos (PHILLIPS et al., 2015).

Um dos mecanismos envolvidos na melhora da função endotelial com a atividade física está relacionado aos efeitos no tônus vascular, aumentando a

biodisponibilidade do NO (WITKOWSKI; SERVIENTE, 2018). Além disso, a atividade física diminui o estresse oxidativo e, conseqüentemente, a produção das ERO, e ainda reduz a inflamação pela diminuição de marcadores inflamatórios como citocinas pró-inflamatórias e proteína C-reativa (PCR) (WITKOWSKI; SERVIENTE, 2018).

Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados identificou que todas as modalidades de atividade física (exercícios aeróbicos, resistidos ou combinados) melhoraram significativamente a função endotelial e observou ainda que há uma relação dose-resposta entre a intensidade do exercício aeróbico e a dilatação dependente do endotélio, em que um aumento de 10% na intensidade do exercício aeróbico contribuiu para melhora na função endotelial (ASHOR et al., 2014). Dessa forma, a atividade física regular pode ser uma intervenção eficaz na melhora da disfunção endotelial e conseqüentemente de uma função cardíaca saudável (RATAJCZAK et al., 2019).

## 6 ARTIGO DA DISSERTAÇÃO

### 6.1 PRIMEIRO OBJETIVO

O primeiro objetivo do estudo foi avaliar se pessoas com depressão apresentam disfunção endotelial quando comparados a controles. Para responder este objetivo, realizou-se uma revisão sistemática com meta-análise e identificou-se que pessoas com depressão apresentam disfunção endotelial quando comparadas a controles, conforme estudo abaixo. O artigo está formatado para ser submetido à revista *The Lancet Psychiatry*.

### **DISFUNÇÃO ENDOTELIAL EM PESSOAS COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Aline Josiane Waclawovsky, Edineia de Brito, Antônio Marcos Vargas da Silva, Felipe Barreto Schuch

Programa de Pós-graduação em Reabilitação Funcional – UFSM (AJW)

Mestre em Reabilitação Funcional – UFSM (ED)

Departamento de Fisioterapia e Reabilitação – UFSM (AMVS)

Departamento de Métodos e Técnicas Desportivas – UFSM (FBS)

Resumo

**Background** Pessoas com depressão têm maior morbimortalidade cardiovascular, sendo a disfunção endotelial um dos possíveis fatores etiológicos. O objetivo foi investigar se pessoas com depressão apresentam disfunção endotelial quando comparadas a controles sem depressão.

**Methods** Nesta Revisão sistemática com meta-análise pesquisamos nas bases PubMed, PsycINFO, Embase e Web of Science, do início dos bancos até 27 de fevereiro de 2020. Estudos observacionais e de intervenção que avaliaram a função endotelial, pela medida de dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial (FMD) de pessoas com depressão comparadas a controles. Excluímos estudos que avaliaram pessoas com outros

transtornos mentais, estudos de revisão e que avaliaram a função endotelial por outra técnica. O desfecho primário foi o percentual de mudança na FMD. Meta-análises comparativas de efeitos aleatórios, calculando a diferença média (MD) da FMD entre deprimidos e controles foram realizadas e os potenciais causadores de heterogeneidade foram explorados por metarregressões e análises de subgrupo. O protocolo do estudo foi registrado no PROSPERO, CRD42020192070.

**Findings** Incluímos nove estudos, que avaliaram 1.367 participantes (379 deprimidos e 988 controles) com mediana de idade de 39.8 anos, sendo em mediana 44.9% homens. Pessoas com depressão apresentam menor FMD, com uma dilatação 1.9% menor (N=9, MD= -1.92, IC 95% -3.12 a -0.72,  $I^2=93.31$ ), quando comparadas a controles.

**Interpretation** Indivíduos com depressão apresentam disfunção endotelial quando comparados a controles. Estes achados podem ter implicação clínica pois FMD reduzida é marcador precoce de risco cardiovascular, podendo ser um alvo terapêutico em potencial nas pessoas com depressão.

**Funding** Não há.

## Introdução

A depressão, ou transtorno depressivo maior, é um transtorno do humor que leva a prejuízos no funcionamento neurovegetativo, psicomotor e cognitivo,<sup>1</sup> é altamente prevalente, com uma prevalência ponto de aproximadamente 5%.<sup>2</sup> Está relacionada com maior morbimortalidade cardíaca e pessoas com doença mental grave têm expectativa de vida reduzida em 10 a 17.5 anos em relação à população geral.<sup>3</sup>

Um dos mecanismos que explicam o maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares é a disfunção endotelial, sendo um preditor independente de mortalidade.<sup>4</sup> A disfunção endotelial pode ser descrita como uma alteração na função do endotélio sadio, que pode abranger a perda do relaxamento dependente do endotélio e a indução de um estado pró-inflamatório ou pró-trombótico,<sup>5</sup> sendo um marcador precoce de aterosclerose.<sup>6</sup>

A dilatação mediada pelo fluxo (FMD) é uma técnica não invasiva para avaliar a disfunção endotelial e mensura as alterações na resposta vasodilatadora dependente do

endotélio após estresse de cisalhamento e a dilatação induzida pela liberação de óxido nítrico.<sup>4</sup> Os prejuízos da depressão na dilatação dependente do endotélio sugerem uma diminuição na biodisponibilidade do óxido nítrico porém, os mecanismos que determinam a relação entre a depressão e a disfunção endotelial ainda são incertos.<sup>7</sup>

Estudo de revisão sistemática e meta-análise identificou fraca associação entre sintomas depressivos e disfunção endotelial ( $r=0.19$ ).<sup>8</sup> A meta-análise de Wu et al.<sup>9</sup> identificou que pessoas com sintomas depressivos apresentam uma FMD menor quando comparadas a controles (WMD= -2.554, IC 95%= -3.709 a -1.399,  $p < 0.001$ ). No entanto, essas revisões incluíram populações com história passada de depressão, mas sem sintomas depressivos no momento da avaliação da FMD, e pessoas com doenças cardiovasculares já estabelecidas, que já poderiam apresentar disfunção endotelial em um estágio mais avançado.<sup>8,9</sup> Dessa forma, o objetivo deste estudo foi investigar se pessoas com depressão apresentam disfunção endotelial quando comparados a controles, bem como, explorar fatores moderadores e a presença de viés de publicação.

## **Métodos**

### **Estratégia de busca e critérios de elegibilidade**

A presente revisão sistemática com meta-análise foi elaborada de acordo com as diretrizes do PRISMA.<sup>10</sup> A pesquisa foi realizada nas seguintes bases: Embase, Pubmed, PsycINFO e Web of Science e utilizou palavras-chave envolvendo os termos relacionados a transtorno depressivo maior e disfunção endotelial, realizada desde o início dos bancos de dados até 27 de fevereiro de 2020. Uma pesquisa manual, na lista de referências dos artigos e outras revisões sobre o tema também foi realizada.<sup>8</sup>

Foram incluídos: 1) Ensaio clínico (somente os dados do *baseline*), coortes longitudinais, transversais e caso-controle, escritos em português, inglês ou espanhol; 2) Estudos com pessoas com Transtorno Depressivo Maior, diagnosticadas por questionários que utilizam os critérios do DSM IV ou V,<sup>11</sup> ou através de pontos de corte de instrumentos de *screening* estabelecidos na literatura (ex: Escala de Hamilton,<sup>12</sup> Inventário de depressão de Beck<sup>13</sup> ou outro; 3) Que tenham avaliado função endotelial pela ultrassonografia de alta resolução da artéria braquial para medida da FMD. Não foram incluídos no estudo os artigos que envolviam outros transtornos mentais (ex: transtorno do humor bipolar, esquizofrenia), que avaliaram indivíduos com doença cardiovascular, resumos de congressos, artigos de revisão ou que não estivessem

disponíveis na íntegra. O protocolo do estudo foi registrado PROSPERO (CRD42020192070).

Após a remoção dos duplicados, dois revisores independentes (A.J.W., E.B.) realizaram a seleção dos possíveis artigos a serem incluídos por meio da leitura dos títulos e resumos. Posteriormente foi realizada a leitura completa dos artigos pelos mesmos revisores independentes. Os casos de discordância entre estes revisores foram decididos por um terceiro revisor (F.B.S.).

### **Análise de dados**

Dois revisores (A.J.W., E.B.) realizaram a extração dos dados dos estudos, que incluíram primeiro autor, ano de publicação, país de realização, número de participantes do estudo, idade, índice de massa corporal (IMC), percentuais de: homens, hipertensos, dislipidêmicos, fumantes; níveis de triglicerídeos, colesterol total, lipoproteína de alta intensidade (HDL), glicemia, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), avaliação da depressão (diagnóstico clínico ou utilização de instrumentos de *screening*), percentual de mudança no diâmetro da artéria braquial em resposta à FMD, percentual de mudança no diâmetro da artéria braquial após nitroglicerina sublingual, pressão e posição de oclusão da artéria braquial e o tempo de medida da FMD após liberação da oclusão. Foi realizado contato com os autores em que os dados não estavam disponíveis no estudo.

A qualidade dos estudos foi avaliada por dois revisores independentes (A.J.W. e A.R.B.) com a utilização da escala New-Castle Ottawa<sup>14</sup> para casos e controles. A escala é composta por três domínios diferentes: Seleção dos participantes (quatro itens a serem avaliados: a definição do caso adequada, representatividade dos casos, seleção dos controles, definição dos controles); Comparabilidade (de casos e controles com base no projeto ou análise); Exposição (dois itens a serem avaliados: determinação da exposição e taxa de não-resposta). Cada item dos domínios seleção dos participantes e desfecho/exposição recebe um ponto. O domínio comparabilidade pode receber até dois pontos, sendo a pontuação máxima na escala nove pontos.<sup>14</sup> Estudos que obtiveram pontuações de zero a três foram considerados de baixa qualidade, de quatro a seis moderada qualidade e de sete a nove pontos alta qualidade, conforme utilizado em outros estudos.<sup>15</sup>

Foi realizada uma meta-análise comparativa de efeitos randômicos, entre pessoas deprimidas e controles, comparando as diferenças médias e desvio padrão de FMD e de vasodilatação endotélio-independente. Para tal foi calculada a diferença média (MD) e o intervalo de confiança (IC) de 95%. As análises foram realizadas no Comprehensive Meta-Analysis versão 3.0.

A heterogeneidade foi avaliada através da estatística  $I^2$  para cada análise,<sup>16</sup> o viés de publicação com o teste de Begg-Mazumdar Kendall,<sup>17</sup> o teste de Egger<sup>18</sup> e a técnica de Duval e Tweedie<sup>19</sup> para corrigir o viés. Foi aplicado o teste do *fail-safe N* para estimar quantos estudos seriam necessários para tornar o efeito não significativo.<sup>20</sup> Quando encontrada, a heterogeneidade foi explorada por meio de metarregressões, em que se investigaram os potenciais moderadores (idade, IMC, percentual de homens, percentual de hipertensos, percentual de fumantes, níveis de triglicerídeos, colesterol total, HDL, glicemia, PAS e PAD) da diferença da FMD entre pessoas deprimidas e controles. Além disso, análises de subgrupo investigando o método de avaliação do transtorno depressivo (diagnóstico clínico ou instrumentos de *screening*), a posição e a pressão de oclusão da artéria braquial e o tempo de medida da FMD de pessoas com depressão foram feitos.

### **Fonte de financiamento**

Não houve fonte de financiamento para este estudo.

### **Resultados**

A busca inicial resultou em 5.188 publicações e, após a remoção dos duplicados, 4.227 títulos e resumos foram analisados. Na etapa seguinte, 68 estudos foram lidos na íntegra e destes, 60 foram excluídos, restando para análise oito estudos que atenderam aos critérios de inclusão da presente revisão. A busca manual nas referências dos 8 estudos<sup>21-28</sup> incluídos e em outras revisões sobre o tema resultou na elegibilidade de mais um estudo<sup>29</sup> restando nove estudos incluídos, conforme apresentado na figura 1.

Os nove estudos incluídos nesta revisão incluíram um total de 1.367 participantes (379 deprimidos e 988 controles), com mediana de idade de 39.8 anos, sendo em mediana 44.9% homens. A caracterização de cada estudo, bem como do protocolo da FMD de cada estudo estão apresentados na tabela 1.

Dos nove estudos incluídos, cinco foram considerados de moderada qualidade<sup>23,26,27,28,29</sup> e quatro de alta qualidade.<sup>21,22,24,25</sup>

A sumarização dos nove estudos demonstrou que pessoas com depressão apresentam FMD prejudicada quando comparados a controles, com uma dilatação 1.9% menor (Figura 2). O teste de Begg-Mazumdar Kendall (Tau= -0.14, p=0.60) não identificou viés de publicação, porém o teste de Egger identificou (intercept= -2.64, p=0.04). A técnica de Duval e Tweedie corrigiu o gráfico de funil e estimou que faltavam dois estudos. O teste do *fail-safe N* demonstrou que seriam necessários 129 estudos com resultados negativos para tornar a diferença não significativa.

A sumarização dos sete estudos que avaliaram a vasodilatação endotélio-independente demonstrou que não há diferença entre pessoas com depressão e controles (Figura 3).

Idade, IMC, percentual de homens, percentual de fumantes, níveis de triglicerídeos, colesterol total, HDL, glicemia, PAS e PAD foram investigados, por meio de metarregressões, como potenciais moderadores da função endotelial em pessoas com depressão. Os níveis de HDL explicaram 45% da diferença encontrada entre deprimidos e controles com uma associação negativa (tabela 2).

Análises de subgrupos foram realizadas para explorar os fatores que poderiam explicar a diferença encontrada na função endotelial de pessoas deprimidas. Nestas análises, pessoas que tiveram a depressão confirmada através de instrumentos diagnósticos apresentaram função endotelial prejudicada, quando comparadas a pessoas sem depressão, com uma dilatação 3% menor. Pessoas com sintomas depressivos não apresentam diferença na FMD quando comparadas a controles. Ainda, nos estudos que avaliaram a FMD no primeiro minuto após liberação da oclusão houve diferença entre deprimidos e controles. Há diferença na função endotelial quando utilizada posição de oclusão no antebraço distal, e quando se utiliza uma pressão de oclusão entre 250 e 300 mmHg (tabela 3).

## **Discussão**

A meta-análise identificou que pessoas com depressão apresentam função endotelial, avaliada por FMD, prejudicada quando comparados a controles. Foi encontrada alta heterogeneidade entre os estudos, que foi explorada por metarregressões e análises de subgrupo. A FMD de pessoas com diagnóstico de depressão (estabelecido

por instrumentos diagnósticos) é significativamente diferente de pessoas sem depressão. Pessoas com sintomas depressivos, avaliados por instrumentos de *screening*, não apresentam diferença na função endotelial quando comparados a controles.

Identificamos que pessoas com depressão têm uma resposta dilatadora 1.9% menor quando comparadas aos controles. A magnitude do percentual de mudança na FMD pode variar substancialmente entre os indivíduos, e, sendo assim, os valores ideais ou esperados ainda não são claros na prática clínica.<sup>30</sup>

Os nossos achados corroboram estudos prévios que demonstraram uma associação entre sintomas depressivos e disfunção endotelial,<sup>8,9</sup> porém, nos estudos prévios foram incluídos indivíduos com história de depressão e com doenças cardiovasculares ou fatores de risco cardiovasculares já estabelecidos, o que pode ter influenciado os resultados encontrados. Ainda, somente um dos estudos estimou a magnitude da disfunção endotelial em pessoas com depressão. No presente estudo, foram incluídos somente estudos em que os indivíduos eram clinicamente deprimidos ou que apresentavam sintomas depressivos quando da medida da FMD. Além disso, fatores de risco cardiovascular, como níveis de triglicédeos, colesterol total, HDL, pressão arterial e o percentual de tabagistas foram explorados como potenciais moderadores da função endotelial em pessoas com depressão comparados a controles.

Uma hipótese para a disfunção endotelial seria a de que esta pode ser uma característica própria do transtorno depressivo,<sup>21</sup> com conseqüente aumento do risco cardiovascular.<sup>23</sup> Esse fenômeno em pessoas com depressão pode estar relacionado com a progressão da formação de lesões ateromatosas ou de ateromas nas paredes arteriais decorrentes da maior prevalência de fatores de risco cardiovasculares tradicionais como dislipidemia, obesidade e sedentarismo.<sup>31</sup> Além disso, pacientes depressivos, apresentam vias inflamatórias exacerbadas, com aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão e proteínas de fase aguda circulantes, o que contribui para o mau funcionamento de vários neurotransmissores e sistemas hormonais, resultando em doenças autoinflamatórias.<sup>32</sup> Ainda, este aumento do risco pode ser decorrente da não adesão dos pacientes com depressão ao tratamento farmacológico para as condições de risco cardiovasculares existentes.<sup>31</sup>

As metarregressões realizadas em nossa investigação identificaram uma associação inversa entre HDL e função endotelial, em que níveis mais elevados de HDL estavam associados a uma pior função endotelial. Os efeitos protetores do HDL nos vasos sanguíneos são bem estabelecidos na literatura e incluem o estímulo a liberação

de óxido nítrico, redução da resposta inflamatória e o estímulo ao reparo endotelial.<sup>33</sup> Um estudo transversal, ao avaliar uma amostra de homens japoneses, demonstrou que os indivíduos do grupo com níveis mais elevados de HDL apresentaram menor FMD.<sup>33</sup> Os autores sugeriram que os efeitos protetores do HDL podem ficar prejudicados em pessoas com diabetes, síndrome metabólica e doença arterial coronariana e que os fatores ambientais, como consumo de álcool, obesidade, tabagismo, entre outros, podem influenciar os níveis de HDL.<sup>33</sup>

Outra possível explicação para a diferença entre deprimidos e controles podem ser os hábitos de vida, pois pessoas com depressão tendem a apresentar um pior estilo de vida, com maus hábitos alimentares, tabagismo, obesidade, consumo excessivo de álcool<sup>34</sup> e menores níveis de atividade e aptidão física.<sup>15</sup> O comportamento sedentário é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares;<sup>35</sup> tabagismo e consumo excessivo de álcool estão associados a prejuízos na FMD e, conseqüentemente, à disfunção endotelial.<sup>36,37</sup>

Além de uma vasodilatação mediada pelo fluxo menor em pessoas com transtornos depressivos, um estudo<sup>22</sup> encontrou uma vasoconstrição transitória da artéria braquial avaliada por FMD, sugerindo que estes achados poderiam ser explicados por alterações na forma de execução da técnica de avaliação. Como a magnitude da FMD varia conforme a técnica utilizada, foram realizadas análises de subgrupos que demonstraram que quando a medida da FMD é realizada no primeiro minuto após liberação da oclusão há diferença na função endotelial de pessoas deprimidas quando comparadas a controles. A utilização de outros momentos (30 s, 45 s e outros) não demonstrou diferença na FMD entre deprimidos e controles. O uso do tempo de um minuto para estimar a FMD de pico foi considerada durante muitos anos, porém, sabe-se que este tempo pode subestimar o pico de dilatação e recomenda-se que a obtenção da FMD seja realizada com um exame contínuo do diâmetro da artéria braquial até 180 s após a liberação da oclusão.<sup>38</sup>

Houve diferença na função endotelial entre deprimidos e controles quando a oclusão da artéria braquial foi realizada na porção distal do antebraço, o que não foi observado quando a oclusão foi realizada na porção proximal do antebraço ou no antebraço sem especificar a porção. A posição de oclusão pode influenciar a magnitude, a duração e a natureza da resposta dilatadora, considerando que a oclusão proximal ou distal, comprimindo maior ou menor porção de tecido, pode atenuar ou aumentar a resposta ao estresse de cisalhamento.<sup>38</sup> Há algumas limitações na utilização da oclusão

proximal, pois nesta posição a artéria pode entrar em colapso ou a obtenção da imagem da artéria pode ficar comprometida em virtude da movimentação dos tecidos; e ainda, neste local (proximal), a resposta dilatadora pode ser mediada por outras substâncias que não o óxido nítrico.<sup>38</sup> Houve diferença na função endotelial de deprimidos e controles com a utilização de pressão de oclusão entre 250 a 300 mmHg. Apesar da ampla utilização de pressão de oclusão entre 200 mmHg e 300 mmHg, é recomendado que se utilize uma pressão de oclusão maior que 50 mmHg acima da PAS para que não ocorra influxo arterial.<sup>38</sup>

Os nossos dados não identificaram alteração na vasodilatação endotélio-independente em pessoas com depressão quando comparadas a controles. A resposta endotelial independente prejudicada pode refletir alterações funcionais das células musculares lisas ou alterações estruturais dos vasos sanguíneos, causando comprometimentos na dilatação destes vasos, o que pode estar relacionado com o aumento do desenvolvimento de aterosclerose e conseqüentemente o aumento do risco cardiovascular.<sup>4</sup>

Lesões endoteliais que acarretam em uma função endotelial prejudicada são uma das primeiras alterações encontradas na aterosclerose.<sup>39</sup> No estudo de Bradley et al.<sup>21</sup>, a vasodilatação endotélio-independente foi normal em pessoas com depressão comparadas a controles enquanto que a resposta endotelial dependente estava alterada. É possível que a redução da FMD, sem prejuízo na função do músculo liso vascular, seja condizente com um estágio inicial de aterosclerose nos indivíduos com depressão.<sup>39</sup> Este prejuízo da FMD, como marcador precoce e de avaliação subclínica da doença cardiovascular, pode ser preditor de risco mesmo na ausência de diagnóstico de doença cardíaca.<sup>6</sup>

O presente estudo tem algumas limitações. O pequeno número de estudos incluídos e a variabilidade na quantidade de informação disponível em cada estudo impossibilitou que explorássemos a heterogeneidade de mais formas. Ainda, não foi possível avaliar o quanto a cronicidade e a gravidade da depressão pode comprometer a função endotelial e também não foi possível explorar o quanto o estilo de vida de pessoas com depressão pode prejudicar a função endotelial. Ainda, devido ao desenho dos estudos (transversais), não é possível estabelecer causalidade.

Em conclusão, indivíduos com depressão apresentam disfunção endotelial quando comparados a controles sem depressão. Os mecanismos responsáveis por esta alteração são incertos. Os nossos achados podem ter implicação clínica, pois sugerem a

necessidade da implementação do cuidado e da atenção à saúde cardiovascular de pessoas com depressão.

### **Contribuições**

AJW e FSB foram responsáveis pela elaboração do projeto e realizaram as buscas nas bases de dados, fizeram as análises. AJW e EB realizaram a seleção dos estudos e a coleta dos dados. AJW, AMVS, e FBS regiram o manuscrito final. FBS forneceu supervisão geral para o projeto.

### **Declaração de interesses**

Declaramos não haver conflitos de interesse.

### **Agradecimentos**

Agradecemos os seguintes autores que gentilmente nos forneceram dados adicionais ou informações de seus estudos: Dr. Ronald G García (Departamento de Psiquiatria do Hospital Geral de Massachusetts) e Dr. Thomas van Sloten (Maastricht University Medical Centre).

### **Referências**

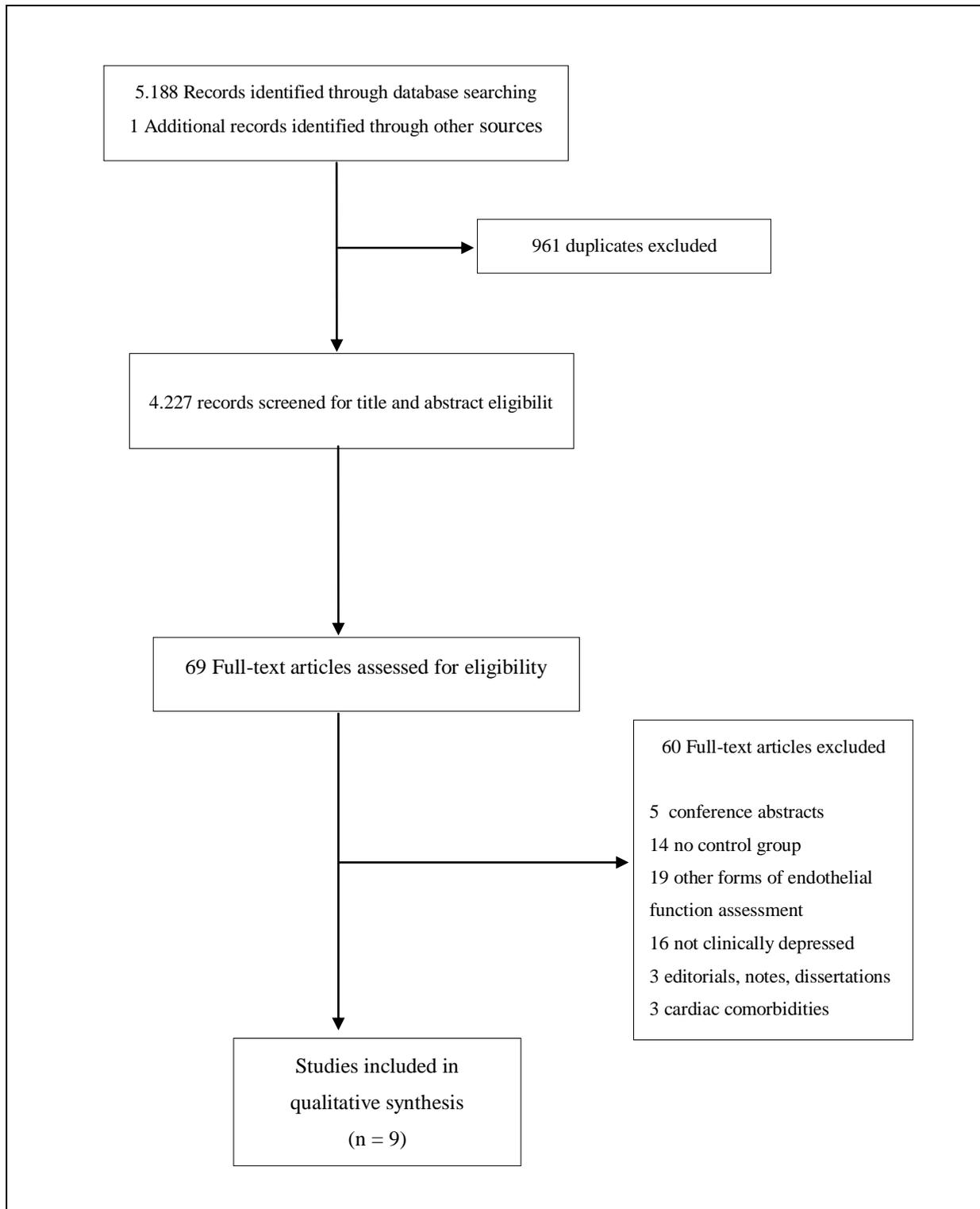
- 1 Fu C, Fan Y, Davatzikos C. Addressing heterogeneity (and homogeneity) in treatment mechanisms in depression and the potential to develop diagnostic and predictive biomarkers. *NeuroImage: Clinical* 2019; **24**: 101997.
- 2 Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *British Dental Journal*. 2015; **219**: 329-329.
- 3 Correll C, Solmi M, Veronese N et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017; **16**: 163-180.

- 4 Maruhashi T, Iwamoto Y, Kajikawa M, Oda N, Kishimoto S, Matsui S et al. Interrelationships Among Flow-Mediated Vasodilation, Nitroglycerine-Induced Vasodilation, Baseline Brachial Artery Diameter, Hyperemic Shear Stress, and Cardiovascular Risk Factors. *Journal of the American Heart Association*. 2018; **7**: e006797.
- 5 Daiber A, Steven S, Weber A et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *British Journal of Pharmacology* 2016; **174**: 1591-1619.
- 6 Changal K, Khan M, Bashir R, Sheikh M. Curcumin Preparations Can Improve Flow-Mediated Dilation and Endothelial Function: A Meta-Analysis. *Complementary Medicine Research* 2020; **27**: 272-281.
- 7 Greaney J, Saunders E, Santhanam L, Alexander L. Oxidative Stress Contributes to Microvascular Endothelial Dysfunction in Men and Women With Major Depressive Disorder. *Circulation Research* 2019; **124**: 564-574.
- 8 Cooper D, Tomfohr L, Milic M et al. Depressed Mood and Flow-Mediated Dilation. *Psychosomatic Medicine* 2011; **73**: 360-369.
- 9 Wu Y, Sun D, Wang B, Li Y, Ma Y. The relationship of depressive symptoms and functional and structural markers of subclinical atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology* 2018; **25**: 706-716.
- 10 Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati AD, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 2015; **349**: g7647.
- 11 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Arlington: American Psychiatric Pub, 2013.
- 12 Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; **6**: 278-296.
- 13 Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 1961; **4**: 561-571.
- 14 Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2014. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) (accessed March 30, 2020).

- 15 Schuch F, Stubbs B, Meyer J et al. Physical activity protects from incident anxiety: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Psychiatry* 2018; **175**: 631-648.
- 16 Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: John Wiley & Sons, 2011.
- 17 Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; **50**: 1088–1101.
- 18 Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in metaanalysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; **315**: 629–34.
- 19 Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000; **56**: 455–63.
- 20 Rosenberg MS. The file-drawer problem revisited: a general weighted method for calculating fail-safe numbers in meta-analysis. *Evolution* 2005; **59**: 464–468.
- 21 Broadley A, Korszun A, Jones C, Frenneaux M. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. *Heart* 2002; **88**: 521-523.
- 22 Broadley A, Korszun A, Abdelaal E et al. Metyrapone Improves Endothelial Dysfunction in Patients With Treated Depression. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; **48**: 170-175.
- 23 Chen H, Yiu K, Tse H. Relationships between vascular dysfunction, circulating endothelial progenitor cells, and psychological status in healthy subjects. *Depression and Anxiety*. 2011; **28**: 719-727.
- 24 García R, Zarruk J, Barrera C et al. Plasma Nitrate Levels and Flow-Mediated Vasodilation in Untreated Major Depression. *Psychosomatic Medicine* 2011; **73**: 344-349.
- 25 Pizzi C, Manzoli L, Mancini S, Costa G. Analysis of potential predictors of depression among coronary heart disease risk factors including heart rate variability, markers of inflammation, and endothelial function. *European Heart Journal*. 2008; **29**: 1110-1117.
- 26 Rajagopalan S, Brook R, Rubenfire M, Pitt E, Young E, Pitt B. Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression. *The American Journal of Cardiology* 2001; **88**: 196-198.
- 27 van Sloten T, Schram M, Adriaanse M et al. Endothelial dysfunction is associated with a greater depressive symptom score in a general elderly population: the Hoorn Study. *Psychological Medicine* 2013; **44**: 1403-1416.

- 28 Zhuo C, Wang Y, Tian H, Wang X, Chen Y, Mao F. Impairment of endothelial protection by ischemic postconditioning in patients with major depressive disorder. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2011; **89**: 647-653.
- 29 Taylor C, Conrad A, Wilhelm F et al. Psychophysiological and Cortisol Responses to Psychological Stress in Depressed and Nondepressed Older Men and Women With Elevated Cardiovascular Disease Risk. *Psychosomatic Medicine* 2006; **68**: 538-546.
- 30 Atkinson G, Batterham A. The Clinical Relevance of the Percentage Flow-Mediated Dilatation Index. *Current Hypertension Reports* 2015; **17**.
- 31 Polanka B, Berntson J, Vraney E, Stewart J. Are Cardiovascular Risk Factors Stronger Predictors of Incident Cardiovascular Disease in U.S. Adults With Versus Without a History of Clinical Depression?. *Annals of Behavioral Medicine* 2018; **52**: 1036-1045.
- 32 Gazal M, Jansen K, Souza LD, Oses JP, Magalhães PV, Pinheiro R et al. Association of interleukin-10 levels with age of onset and duration of illness in patients with major depressive disorder. *Rev. Bras. Psiquiatr* 2015; **37**: 296-302.
- 33 Takaeko Y, Matsui S, Kajikawa M et al. Association of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol with endothelial dysfunction in men. *Journal of Clinical Lipidology* 2019; **13**: 664-672.e1.
- 34 Rahe C, Khil L, Wellmann J, Baunec B, Arolt V, Berger K. Impact of major depressive disorder, distinct subtypes, and symptom severity on lifestyle in the BiDirect Study. *Psychiatry Res* 2016; **245**: 164-171.
- 35 Restaino R, Walsh L, Morishima T et al. Endothelial dysfunction following prolonged sitting is mediated by a reduction in shear stress. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2016; **310**: H648-H653.
- 36 Cui M, Cui R, Liu K et al. Associations of Tobacco Smoking with Impaired Endothelial Function: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2018; **25**: 836-845.
- 37 Oda N, Kajikawa M, Maruhashi T et al. Endothelial function is impaired in relation to alcohol intake even in the case of light alcohol consumption in Asian men; Flow-mediated Dilatation Japan (FMD-J) Study. *International Journal of Cardiology* 2017; **230**: 523-528.

- 38 Thijssen D, Bruno R, van Mil A et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *European Heart Journal* 2019; **40**: 2534-2547.
- 39 Narita K, Murata T, Hamada T et al. Interactions among higher trait anxiety, sympathetic activity, and endothelial function in the elderly. *Journal of Psychiatric Research* 2007; **41**: 418-427.



**Figura 1: Seleção dos estudos**

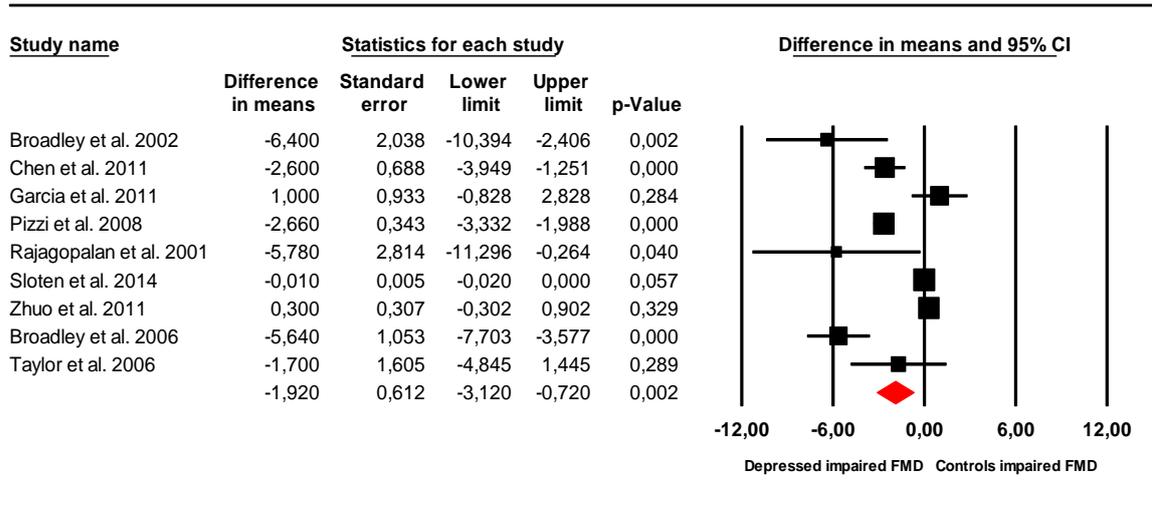
Estudo	País	Tipo de estudo	Tamanho da Amostra		Percentual de homens		Idade média		Potenciais Moderadores	Diagnóstico / <i>screening</i>	Parâmetros da FMD			
			Casos (N)	Controles (N)	Casos (%)	Controles (%)	Casos	Controles			Posição oclusão	Pressão oclusão	Obtenção imagem	Tempo FMD
Broadley et al. 2002	Reino Unido	Caso-controle	12	10	50	80	39	35	IMC; Colesterol total; PAS; PAD	Diagnóstico (DSM-IV)	Antebraço (distal)	? acima da PAS	Acima da bifurcação do cotovelo	60 s
Broadley et al. 2006	Inglaterra	ECR	30	36	27	47	40.1	39.5	IMC; Triglicédeos; Colesterol total; HDL; Glicemia; Percentual de fumantes; PAS; PAD	Diagnóstico (DSM-IV + CID-10)	Antebraço (distal)	250 mmHg a 300 mmHg	Acima da bifurcação cotovelo	60 s
Chen et al. 2011	China	Caso-controle	41	88	46	40	55	54	IMC; Triglicédeos; Colesterol total; HDL; Glicemia; Percentual de fumantes; PAS; PAD	<i>Screening</i> (DASS 21)	Antebraço	250 mmHg	Acima da bifurcação do cotovelo	60 s
Garcia et al. 2011	Colômbia	Caso-controle	50	50	32	32	22.6	23.4	IMC; Triglicédeos; Colesterol total; HDL; Glicemia; Percentual de fumantes; PAS; PAD	Diagnóstico (DSM-IV) + Zung	Antebraço (proximal)	300 mmHg	4 a 10 cm acima da fossa antecubital	60 s

Pizzi et al. 2008	Itália	Caso-control	96	319	49	51.7	57.1	57.7	IMC; Triglicerídeos; Colesterol total; HDL; Glicemia; Percentual de hipertensos; Percentual de fumantes; PAS; PAD	Screening (BDI $\geq$ 10)	Antebraço (distal)	300 mmHg	Braço	De 10 a 120 s
Rajagopalan et al. 2001	EUA	Caso-control	15	15	27	27	29	31	IMC; Triglicerídeos; HDL; Percentual de fumantes; Glicemia; PAS; PAD	Diagnóstico (DSM-IV)	Antebraço (proximal)	200 mmHg	2 a 15 cm acima do cotovelo	60 s
Sloten et al. 2014	Holanda	Cross-Sectional	63	430	38.1	51.9	71.1	69.2	IMC; Triglicerídeos; Colesterol total; HDL; Percentual de hipertensos; Percentual de fumantes; PAS; PAD	Screening (CES-D $\geq$ 16)	Antebraço	100 mmHg acima da PAS	20 mm proximal a fossa antecubital	45, 90, 180 e 300 s

Taylor et al. 2006	EUA	Caso- controle	48	20	33	60	62.3	62.5	IMC; Triglicérides; Colesterol total; HDL; Percentual de hipertensos; Percentual de fumantes; PAS; PAD	Screening (BDI + Hamilton)	Antebraço	50 mmHg acima da PAS	Acima da fossa antecubital	30, 45 e 60 s
Zhuo et al. 2011	China	Caso- controle	24	20	62.5	70	31.6	27.8	IMC; Triglicérides, Colesterol total; HDL; Glicemia; Percentual de fumantes	Screening (BDI + HDRS)	Antebraço (proximal)	50 mmHg acima da PAS	5 a 10 cm acima da fossa antecubital	30 s a 120 s

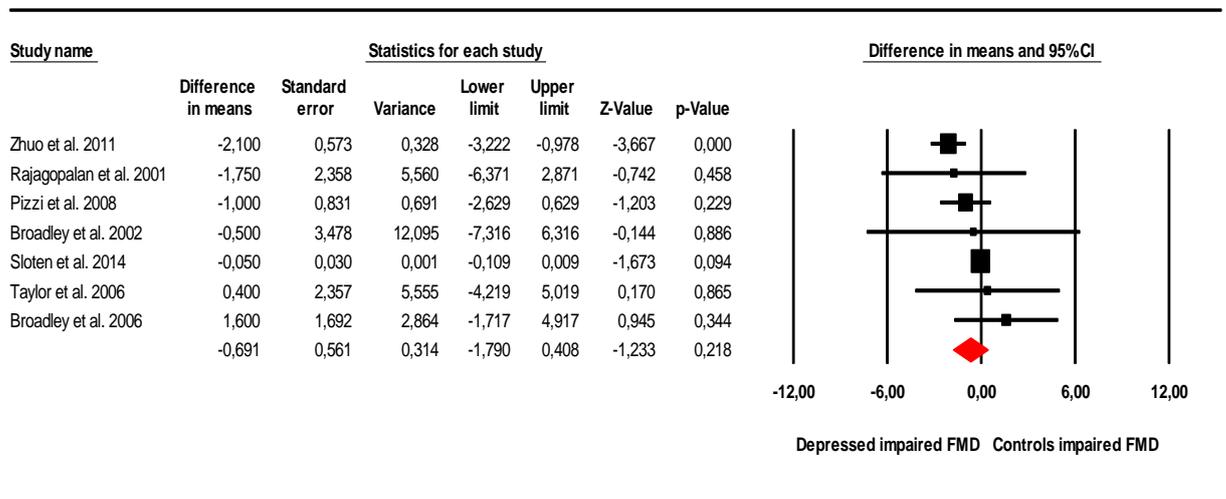
IMC: Índice de massa corporal; HDL: Lipoproteína de alta densidade; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; BDI: Inventário de Depressão de Beck; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; CES-D: Escala do Center for Epidemiological Studies - Depression.

**Tabela 1: Caracterização dos estudos**



**Meta Analysis**

**Figura 2: Florest plot da meta-análise comparativa da FMD em pessoas com ou sem depressão.**



**Meta Analysis**

**Figura 3: Florest plot da meta-análise comparativa da vasodilatação endotélio-independente em pessoas com ou sem depressão.**

<b>Moderador</b>	<b>N</b>	<b>MD</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p valor</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
Idade	9	0.007	-0.108 a 0.123	0.900	0.00
% de Homens	9	-0.013	-0.135 a 0.109	0.833	0.00
IMC	9	0.061	-0.728 a 0.851	0.878	0.00
% Fumantes	8	0.024	-0.120 a 0.169	0.741	0.00
Triglicerídeos	8	0.027	-0.030 a 0.084	0.351	0.00
Colesterol Total	8	-0.007	-0.090 a 0.076	0.866	0.00
<b>HDL</b>	<b>8</b>	<b>-0.408</b>	<b>-0.776 a -0.040</b>	<b>0.029</b>	<b>0.45</b>
Glicemia	6	0.042	-0.374 a 0.459	0.841	0.00
PAS	8	0.042	-0.089 a 0.175	0.525	0.00
PAD	8	0.008	-0.360 a 0.376	0.966	0.00

MD: Diferença média; IC: Intervalo de confiança; IMC: Índice de massa corporal; HDL: Lipoproteína de alta intensidade; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica.

**Tabela 2: Metarregressões dos potenciais moderadores da FMD em pessoas com depressão**

Variável	N	MD	IC 95%	<i>P</i> valor	I <sup>2</sup>
<b>Diagnóstico ou <i>Screening</i></b>					
<b>Diagnóstico</b>	<b>4</b>	<b>-3.33</b>	<b>-5.415 a -1.264</b>	<b>0.001</b>	<b>89.3</b>
<i>Screening</i>	5	-1.232	-2.643 a 0.179	0.087	94.7
<b>Pressão de oclusão</b>					
50 mmHg acima da PAS	2	-0.406	-3.126 a 2.314	0.770	33.3
100 mmHg acima da PAS	1	-0.01	-3.337 a 3.317	0.995	0
200 mmHg	1	-5.78	-12.222 a 0.662	0.079	0
<b>250 a 300 mmHg</b>	<b>4</b>	<b>-2.445</b>	<b>-4.274 a -0.616</b>	<b>0.008</b>	<b>87.1</b>
<b>Tempo da FMD</b>					
<b>1 minuto</b>	<b>5</b>	<b>-3.090</b>	<b>-4.777 a -1.404</b>	<b>&lt;0.000</b>	<b>85.7</b>
Outros momentos	4	-0.892	-2.399 a 0.615	0.246	95.1
<b>Posição da oclusão</b>					
Antebraço (sem especificação)	3	-1.305	-3.375 a 0.764	0.216	86.9
<b>Antebraço (distal)</b>	<b>3</b>	<b>-4.390</b>	<b>-6.607 a -2.172</b>	<b>&lt;0.000</b>	<b>80.1</b>
Antebraço (proximal)	3	-0.202	-2.466 a 2.062	0.861	61.8

MD: Diferença média; IC: Intervalo de confiança; Tempo da FMD: tempo da medida de FMD após liberação da oclusão.

**Tabela 3: Análises de subgrupos**

## Pesquisa no contexto

### Evidências antes deste estudo

Pesquisamos em quatro bancos de dados (PubMed, Embase, Web of Science, e PsycINFO) estudos que avaliaram a função endotelial de pessoas com depressão comparando com a função endotelial de pessoas sem depressão, que foram publicados desde o início do banco de dados até 27 de fevereiro de 2020.

As estratégias de busca foram as seguintes:

- Pubmed: (Vascular dysfunction OR endothelial function OR flow-mediated vasodilation OR Endothelium[mesh] OR Vasodilation[mesh] OR Endothelium-Dependent Relaxing Factors[mesh]) AND (Depression[mesh] OR Depressive Disorder, Major[mesh] OR mood disorder[mesh]).
- Embase: ('vascular dysfunction'/exp OR 'vascular dysfunction' OR 'endothelial function'/exp OR 'endothelial function' OR 'flow-mediated vasodilation' OR 'endothelium'/exp OR endothelium OR 'vasodilation'/exp OR vasodilation OR 'endothelium-dependent relaxing factors'/exp OR 'endothelium-dependent relaxing factors') AND ('depression'/exp OR depression OR 'depressive disorder, major'/exp OR 'depressive disorder, major' OR 'mood disorder'/exp OR 'mood disorder').
- Web of science: ("Vascular dysfunction" OR "endothelial function" OR "flowmediated vasodilation" OR endothelium OR vasodilation OR "Endothelium-Dependent Relaxing Factors") AND TÓPICO: (Depression OR "major depression" OR "mood disorder").
- Psycinfo: "endothelial function" OR Any Field: "flow-mediated vasodilation" OR Any Field: Endothelium OR Any Field: Vasodilation OR Any Field: "EndotheliumDependent Relaxing Factors") AND (Any Field: Depression OR Any Field: "Depressive Disorder, Major" OR Any Field: "mood disorder").

### Valor agregado deste estudo

Identificamos duas meta-análises que abordavam a temática em questão. Porém, nos estudos prévios foram incluídos indivíduos com história de depressão e com doenças cardiovasculares ou fatores de risco cardiovasculares já estabelecidos, o que pode ter influenciado os resultados encontrados. Ainda, somente um dos estudos estimou a magnitude da disfunção endotelial em pessoas com depressão. Na presente meta-análise, foram incluídos somente estudos em que os indivíduos eram clinicamente deprimidos ou que apresentavam sintomas depressivos quando da medida da FMD. Além disso, fatores de risco cardiovascular, como níveis de triglicerídeos, colesterol total, HDL, pressão arterial e o percentual de tabagistas foram explorados como potenciais moderadores da função endotelial em pessoas com depressão comparados a controles. Os níveis de triglicerídeos explicaram 45% da associação entre depressão e disfunção endotelial. As variações no protocolo de avaliação da FMD demonstraram que pessoas que tiveram a depressão confirmada através de instrumentos diagnósticos apresentaram função endotelial prejudicada, quando comparadas a pessoas sem depressão, com uma dilatação 3% menor. Pessoas com sintomas depressivos não apresentam diferença na FMD quando comparadas a controles. Ainda, nos estudos que avaliaram a FMD no primeiro minuto após liberação da oclusão houve diferença entre deprimidos e controles. Há diferença na função endotelial quando utilizada posição de oclusão no antebraço distal, e quando se utiliza uma pressão de oclusão entre 250 e 300 mmHg

### Implicações de todas as evidências disponíveis

Pessoas com depressão apresentam menor FMD quando comparadas a controles sem depressão.

## 6.2 SEGUNDO OBJETIVO

O segundo objetivo do estudo era analisar se atividade física é um fator moderador da associação entre função endotelial em pessoas com transtorno depressivo. O intuito era avaliar a atividade física como moderadora por meio de metarregressões, porém, não foi possível alcançar este objetivo pois a literatura não possibilitou, em virtude do tamanho pequeno da amostra.

Dos artigos incluídos, somente três estudos trouxeram informações sobre nível de atividade física dos participantes. Além disso, as unidades de medida em que o nível de atividade física foi apresentado foram diferentes nos três estudos (d/wk (dias por semana); kcal.kg<sup>-1</sup>.day<sup>-1</sup>(quilocaloria por quilograma por dia); MET h/week (MET hora por semana), não sendo possível convertê-las em uma unidade comum, e dessa forma, não permitindo que se realizasse as análises.

Ainda, somente um dos estudos (SLOTEN et al., 2014) realizou ajustes para avaliar o nível de atividade física como possível moderador da associação entre depressão e disfunção endotelial. O estudo identificou que a associação entre a depressão e a disfunção endotelial é independente de outras variáveis como idade, sexo e atividade física (SLOTEN et al., 2014). Porém, por ser um estudo transversal não é possível fazer inferências sobre causalidade (SLOTEN et al., 2014).

## CONCLUSÃO

O estudo identificou que, quando comparadas a controles sem depressão, pessoas com transtorno depressivo maior, apresentam disfunção endotelial. Por a disfunção endotelial ser um preditor independente de mortalidade cardiovascular, avaliar a função endotelial de pessoas com depressão pode ser uma estratégia diagnóstica para potencializar o cuidado e a atenção à saúde cardiovascular desses indivíduos, considerando que estes apresentam maior risco de desenvolver outras comorbidades e têm menor expectativa de vida em relação à população geral.

Não foi possível avaliar se a atividade física modera a associação entre depressão e disfunção endotelial pois apenas três estudos trouxeram dados sobre níveis de atividade física dos participantes. Ainda, os dados sobre atividade física foram apresentados em unidades de medidas diferentes não sendo possível a conversão para uma unidade comum, impossibilitando a análise.

## REFERÊNCIAS

- ABDOSH, T. et al. Cardiovascular diseases risk factors among adult diabetic patients in eastern Ethiopia. **JRSM Cardiovasc Dis**, Londres, v. 8, n. 1, p. 1-7, jan., 2019.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- ASHOR, A. W. et al. Exercise modalities and endothelial function: A Systematic Review and dose–response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Sports Med**, [S.l.] v. 45, n. 2, p. 279-296, feb., 2014.
- BAGHAI, T. et al. Classical risk factors and inflammatory biomarkers: one of the missing biological links between cardiovascular disease and major depressive disorder. **Int J Mol Sci.**, Basel, v. 19, n. 6, p. 1740, jun., 2018.
- BECK, A. T.; ALFORD, B. A. **Depressão: causas e tratamento**. Porto Alegre: Artmed, 2016.
- CARBONI, L. et al. Biomarkers for response in major depression: comparing paroxetine and venlafaxine from two randomised placebo-controlled clinical studies. **Transl Psychiatry**, New York, v. 9, n. 1, p. 182-194, aug., 2019.
- CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E.; CHRISTENSON, G. M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Public health reports**, [S.l.], v. 100, n. 2, p. 126, 1985.
- COOPER, D. C. et al. Depressed mood and flow-mediated dilation: a systematic review and meta-analysis. **Psychosom Med.**, [S.l.], v. 73, n. 5, p. 360-369, jun., 2011.
- CORRELL, C. U. et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. **World Psychiatry**, Nápoles, v. 16, n. 2, p. 163-180, jun., 2017.
- DAIBER, A. et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. **Br J Pharmacol**, Chichester, v. 174, n. 12, p. 1591-1619, jun., 2017.
- FIRTH, J. et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. **Lancet Psychiatry.**, Londres, v. 6, n. 8, p. 675-712, aug., 2019.
- FU, C. H.; FAN, Y.; DAVATZIKOS, C. Addressing heterogeneity (and homogeneity) in treatment mechanisms in depression and the potential to develop diagnostic and predictive biomarkers. **Neuroimage Clin.**, Hvidovre, v. 24, p. 1-7, aug., 2019.
- GIMBRONE JR, M. A.; GARCÍA-CARDEÑA, G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. **Circ Res.**, [S.l.], v. 118, n. 4, p. 620-636, feb., 2016.

GKALIAGKOUSI, E. et al. Clinical significance of endothelial dysfunction in essential hypertension. **Curr Hypertens Rep**, Birmingham, v. 17, n. 11, p. 1-9, nov., 2015.

GREANEY, J. L. et al. Self-Reported Everyday Psychosocial Stressors Are Associated With Greater Impairments in Endothelial Function in Young Adults With Major Depressive Disorder. **J Am Heart Assoc.**, Dallas, v. 8, n. 4, p. 1-9, feb., 2019.

HALLGREN, M. Prospective associations between physical activity and clinician diagnosed major depressive disorder in adults: A 13-year cohort study. **Prev Med.**, [S.l.], v. 118, p. 38-43, jan., 2019.

HILES, S. A. et al. Sit, step, sweat: longitudinal associations between physical activity patterns, anxiety and depression. **Psychol Med.**, Londres, v. 47, n. 8, p. 1466-1477, jun., 2017.

HOLDER, S. M. et al. Relationship between endothelial function and the eliciting shear stress stimulus in women: changes across the lifespan differ to men. **J Am Heart Assoc.**, Dallas, v. 8, n. 4, p. 1-8, feb., 2019.

IGNÁCIO, Z. M. et al. Physical Exercise and Neuroinflammation in Major Depressive Disorder. **Mol Neurobiol.**, [S.l.], v.56, n. 12, p. 8323-8335, dec., 2019.

KAZAZ, Í. et al. Evaluation of the physical activity level, nutrition quality, and depression in patients with metabolic syndrome: Comparative study. **Medicine**, Baltimore, v. 97, n. 18, p. 1-6, may., 2018.

KÖHLER, C. A. et al. Mapping risk factors for depression across the lifespan: an umbrella review of evidence from meta-analyses and Mendelian randomization studies. **J Psychiatr Res.**, New York, v. 103, n. 8, p. 189-207, aug., 2018.

LOPEZ, J. P.; KOS, A.; TURECKI, G. Major Depression and Its Treatment: microRNAs as Peripheral Biomarkers of Diagnosis and Treatment Response. **Curr Opin Psychiatry**, Pittsburgh, v. 31, n. 1, p. 7-17, jan., 2018.

NASSER, F. J. et al. Doenças Psiquiátricas e o Sistema Cardiovascular: Interação Cérebro e Coração. **Int. j. cardiovasc. sci.**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 1, p. 65-75, jan./fev., 2016.

OLIVEIRA, J. L. et al. Função endotelial e perfil lipídico de pessoas com esquizofrenia participantes de um programa de emprego apoiado. **Rev. bras. med. trab**, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 167-174, abr./jun., 2018.

OLIVEIRA, M. J. M.; DUNNINGHAM, W. A. Prevalência e fatores de risco relacionados a depressão pós-parto em Salvador. **Rev Bras Neurol Psiquiatr**, Salvador, v. 19, n. 2, jan./abr., 2015.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). **Depressão**. 2018. Disponível em: <

[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=1095](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=1095)> Acesso em 12 set. 2019.

- PARK, K.; PARK, W. J. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. **J Korean Med Sci**, Seoul, v. 30, n. 9, p. 1213-1225, sep., 2015.
- PHILLIPS, S. A. et al. Exercise interventions and peripheral arterial function: implications for cardio-metabolic disease. **Progress in Cardiovascular Diseases**, New Orleans, v. 57, n. 5, p. 521-534, mar./apr., 2015.
- PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE. **Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report**. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2018.
- RATAJCZAK, M. et al. Effects of endurance and endurance–Strength training on endothelial function in women with obesity: a randomized trial. **Int J Environ Res Public Health**, Basel, v. 16, n. 21, p. 4291-4304, nov., 2019.
- SCHUCH, F. et al. Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. **J Affect Disord.**, [S.l.] v. 210, n. 1, p. 139-150, mar., 2017.
- SCHUCH, F. B. et al. Physical activity and incident depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. **Am J Psychiatry**, Washington, v. 175, n. 7, p. 631-648, jul., 2018.
- SCHUCH, F. B. et al. Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis adjusting for publication bias. **J Psychiatr Res.**, New York, v. 77, n. 6, p. 42-51, jun., 2016.
- SCHUCH, F. B. et al. Exercise improves physical and psychological quality of life in people with depression: a meta-analysis including the evaluation of control group response. **Psychiatry Res**, Massachusetts, v. 241, n. 7, p. 47-54, jul., 2016.
- SILVA, I. V. G.; FIGUEIREDO, R. C.; RIOS, D. R. A. Effect of different classes of antihypertensive drugs on endothelial function and inflammation. **Int. J. Mol. Sci.**, Basel, v. 20, n. 3458, p. 1-15, jul., 2019.
- STANHEWICZ, A. E.; WENNER, M. M.; STACHENFELD, N. S. Sex differences in endothelial function important to vascular health and overall cardiovascular disease risk across the lifespan. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, Rockville, v. 315, n. 6, p. H1569-H1588, dec., 2018.
- STORCH, A. et al. Métodos de investigação da função endotelial: Descrição e suas aplicações. **Int. J. Cardiovasc. Sci**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 3, p. 262-273, mai./jun., 2017.
- STUBBS, B. et al. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). **Eur Psychiatry.**, [S.l.], v. 54, n. 9, p. 124-144, oct., 2018.
- TASCI, G. et al. Effect of exercise on therapeutic response in depression treatment. **Psychiatry and Clinical Psychopharmacology**, [S.l.], v. 29, n. 2, p. 137-143, jan./mar., 2019.

TAVARES, A. C.; BOCCHI, E. A.; GUIMARÃES, G. V. Função Endotelial e Insuficiência Cardíaca. Começo ou Fim de Uma Disfunção Prestes a Surgir. **Int. J. Cardiovasc. Sci**, Rio de Janeiro, 30, n. 4, p. 354-358, jul./ago., 2017.

TEIXEIRA, B. C. et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. **J. vasc. bras**, Porto Alegre, v. 13, n. 2, p. 108-115, abr./jun., 2014.

VANCAMPFORT, D. et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. **World Psychiatry**, Nápoles, v. 16, n. 3, p. 308-315, oct., 2017.

VOS, T. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, London, v. 386, n. 9995, p. 743-800, aug., 2015.

WHITE, R. L. et al. Domain-specific physical activity and mental health: a meta-analysis. **Am J Prev Med.**, Michigan, v. 52, n. 5, p. 653-666, may., 2017.

WITKOWSKI, S.; SERVIENTE, C. Endothelial dysfunction and menopause: is exercise an effective countermeasure? **Climacteric**, Sydney, v. 21, n. 3, p. 267-275, jun., 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Depression and other common mental disorders: global health estimates**. World Health Organization. 2017.

YAO, F. et al. Sex differences between vascular endothelial function and carotid intima-media thickness by framingham risk score. **J Ultrasound Med**, Ohio, v. 33, n. 2, p. 281-286, feb., 2014.

ZHANG, W. Y. et al. Impact of depression on clinical outcomes following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. **BMJ**, Londres, v. 9, n. 8, p. 1-9, Aug, 2019.

## ANEXO A - NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NO THE LANCET PSYCHIATRY

## Articles

## Systematic reviews and meta-analyses in *The Lancet*: formatting guidelines

To assist authors with submission and to streamline the peer review and editing process, we have compiled the following guidance for reporting of systematic reviews and meta-analyses in *The Lancet*. Please provide a non-declamatory title, including the trial descriptor (eg, Efficacy and safety of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis). A structured summary should be included, of maximum length 250 words. The main text of the Article should be 3000 words; the reference limit is flexible, but should comprise only studies included in the Article plus up to 30 others. All systematic reviews and meta-analyses should include a table containing characteristics of studies and a study-selection flow chart (and usually a Forest plot of individual study estimates with an overall estimate for meta-analyses). Extra description or analyses can be included as an appendix. Please submit your text and tables in a Word document (removing Endnote or other referencing software), and your figures as editable files (eg, .eps, .pdf). Reports must conform to PRISMA 2009 guidelines.

*Authorship line: please include first names and surnames for all authors. Affiliations and degrees should be supplied as shown in the margin; only one degree is listed per author, and indicate any full professors. For papers with more than 30 authors we suggest that a collaborative group authorship be considered, to be listed at the end of the paper or in an appendix, dependent on length. Collaborators listed in this way are recognised by PubMed. Author statement forms and International Committee of Medical Journal Editors conflicts of interest forms should be submitted and should match summary statements at the end of your paper. Please list one corresponding author and state their preferred title, postal address including zip code or postcode, and email address.*

### Summary (maximum length 250 words; no references)

#### Background

- State briefly the clinical problem, followed by a specific aim or hypothesis; do not include references here.

#### Methods

- State study design (ie, systematic review, meta-analysis, or systematic review and meta-analysis).
- Indicate the data sources assessed, including exact search date cutoffs.
- Indicate the criteria for study inclusion, including participant criteria (eg, those given influenza vaccine during 2000–15), eligible study type (eg, only randomised controlled trials), and study dates.
- State study exclusion criteria and reasons.
- Describe method of data appraisal and extraction (eg, were individual patient-level data requested from study authors or were data extracted from published reports).
- What was the main outcome assessed and what statistical method was used? We do not, as standard, include additional outcomes in the Summary.
- Provide the study's registration number (eg, with PROSPERO).

#### Findings

- State how many studies were identified by the search and how many studies and patients were eligible for analysis.
- For systematic reviews, present simple summary data for each intervention group (with numbers of patients/number of studies included) and effect estimates with 95% CI. Use SI units. For risk changes or effect sizes, give absolute values rather than relative changes. Report SDs for mean values and IQRs for medians, and give exact p values unless  $p < 0.0001$ .
- For meta-analyses, also report the results of the overall effect estimate with 95% CI.
- Report results on the assessment of the risk of bias and variability between studies (eg,  $I^2$ ).
- Findings stated should agree with what is in the main paper, and all data here should also appear in the main paper.

#### Interpretation

- Provide a general interpretation of the results and their significance rather than reiterating them. Mention any key limitations and strengths of the study. The interpretation should be justified by the results and should explain their importance or relevance to clinical practice.

#### Funding

- Source of funding (if none, say so).

For **appendix guidelines** see <http://www.thelancet.com/lancet/information-for-authors/web-extra-guidelines>

For **artwork guidelines** see <http://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/authors/artwork-guidelines.pdf>

For the **PRISMA 2009 guidelines** see <http://www.prisma-statement.org>

For **author statement forms** see <http://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/authors/lt-author-signatures.pdf>

For **conflicts of interest forms** see <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest>

For **PROSPERO** see <http://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>

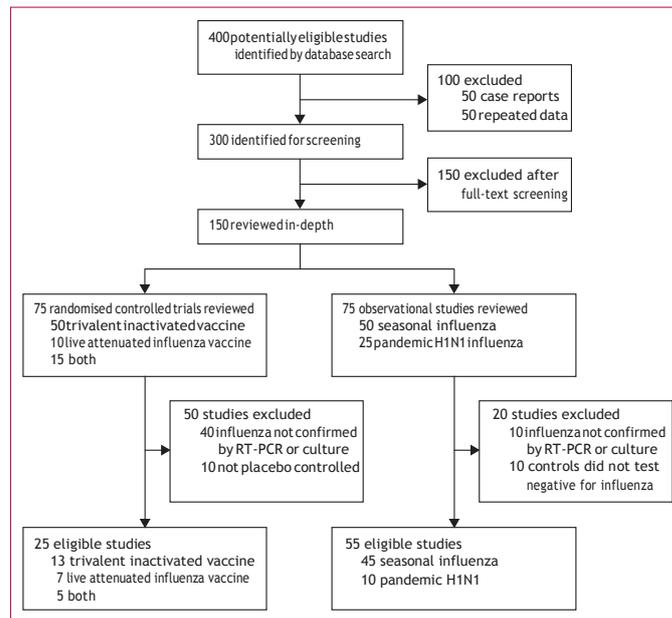
Department of XX, University of XX, City, State (for USA, Canada, and Australia), Country (X X Surname PhD); Department of XX, XX Hospital, City, State, Country (Prof X Surname MD); and Company XX, City, State, Country (X X Surname MSc)

Correspondence to: Dr Firstname X Surname, Department of XX, University of XX, City, Postcode, Country [email@address.com](mailto:email@address.com)

	Population	Study type	Dates	Participants vaccinated	Controls	Vaccine efficacy (95% CI)
Ahmed et al (2001) <sup>1</sup>	Healthy adults aged 16–24 years	Randomised, controlled trial	1990–92	674	341	75% (68–82)
Brice et al (2002) <sup>2</sup>	Children aged 8–16 years; adults aged 16–24 years	Randomised, controlled trial	1993–94	16 children; 112 adults	18 children; 129 adults	81% (76–87)
Cooper et al (2003) <sup>3</sup>	Healthy adults aged 16–24 years	Observational study	2000–01	120	126	50% (40–60)
Davies et al (2004) <sup>4</sup>	Healthy adults aged 16–24 years	Randomised, controlled trial	2000–01	119	109	65% (60–70)

Supply tables in Word, rather than Excel or pdf. Use the % symbol alongside any percentage data. Keep legends to a minimum length; do not repeat details of analysis from Methods. Footnote symbols should be used in the order \* † ‡ § ¶ || then \*\* etc.

**Table: Trials of vaccine efficacy meeting inclusion criteria**



**Figure 1: Study selection**

Please account for all dropouts and supply in an editable format such as Word or Powerpoint. See <http://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/authors/trial-profile-template.pptx> for a template. Keep figure legends to a minimum length; do not repeat methods of analysis or interpretation of findings from the main text.

## Introduction

- Give the background to your study, providing references for data presented and all previous studies mentioned.
- State why now is an appropriate time to do a systematic review/meta-analysis?
- End with the aim of your study.

For more on the rationale behind including trial registries see <http://www.bmj.com/content/356/bmj.j448>

For more about supplying editable files see <http://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/authors/artwork-guidelines.pdf>

## Methods

### Search strategy and selection criteria

- Start with a study descriptor. Is this a systematic review only (ie, an assessment of heterogeneous trials with no summary estimate) or does it

include a meta-analysis (with an overall summary estimate from available data)?

- What were the criteria for study inclusion? List study dates, language requirements, populations assessed, and study design (eg, only randomised controlled trials or only observational studies).
- State any study exclusion criteria and reasons.
- Describe the data sources assessed. List databases searched and exact date cutoffs. Provide search terms used for at least one database such that the search could be repeated.
- How thorough was the search (eg, study authors contacted, grey literature sources assessed, and articles translated)?
- Did you search trial registries and seek data from any unpublished studies identified?
- What level of data was sought (individual patient-level data *vs* summary estimates)?
- Who did the searches and data extraction, and how were conflicts over inclusion resolved? Describe criteria for inclusion in the systematic review and also for inclusion in the meta-analysis (if different).
- Provide a link to the study protocol if available online.

### Data analysis

- Describe the method of data extraction and method for dealing with duplicate data.
- Give details of main summary measures (eg, risk ratio [95% CI]) and list all preplanned secondary outcome measures.
- Describe how you assessed quality (bias) of the studies.
- What methods did you use to account for bias between studies?
- Define all variables for which data were extracted also

- State statistics package and version number used for analyses.
- List study registration number and name of registry, if available.

### Role of the funding source

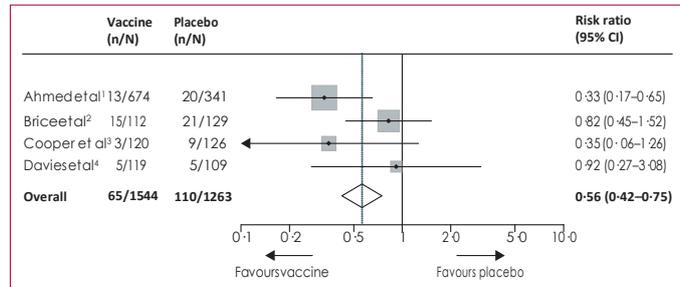
- Include standard statement (if funder had no role in study) or amend as necessary: “The funder of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.”
- If the study had no funder, state: “There was no funding source for this study”. Information about access to data and responsibility for submission are still required.

### Results

- Describe your study findings, without subheadings, in the following order: a description of number of studies screened and included in analysis (with a study selection figure); study characteristics (with a summary table showing the main characteristics for which data were extracted; table); findings for the primary assessment, secondary findings, details on heterogeneity and bias, and finally any post-hoc or sensitivity analyses.
- The first paragraph should include a citation to the study selection figure (see figure 1 for an example), including the number of studies assessed for eligibility, the number ineligible, the number included in the systematic review and the number included in the meta-analysis (if different), and the number of exclusions or dropouts at each stage; list reasons for exclusion.
- Provide simple summary data for each study and effect estimates with 95% CI (eg, in a Forest plot).
- The main outcome measures must include a point estimate (eg, risk ratio) plus a measure of precision (95% CI) of the difference between groups.
- Use SI units. State absolute numbers of studies, participants, or events alongside percentages. Mean values should be accompanied by SDs or 95% CI, and medians by IQRs. Supply exact p values unless  $p < 0.0001$ .
- Forest plots should contain numbers of events/numbers of patients, split by intervention group and study, if available (see figure 2).

### Discussion

- The Discussion section, without subheadings, should provide readers with a balanced description of the implications of your findings, explain the strengths and weaknesses of your research, and contextualise the study in terms of policy and



**Figure 2: Forest plot**

Please supply in an editable format, with absolute numbers of patients (n/N) for treatment and control groups. Please do not convert the x-axis to a log scale if the effect estimate is not calculated that way (ie, error bars should typically be even lengths around the point estimate). n=cases of influenza. N=group size.

#### Panel: Research in context

##### Evidence before this study

This section should include a description of all the evidence that the authors considered before undertaking this study. Authors should briefly state: the sources (databases, journal or book reference lists, etc) searched; the criteria used to include or exclude studies (including the exact start and end dates of the search), which should not be limited to English language publications; the search terms used; the quality (risk of bias) of that evidence; and the pooled estimate derived from meta-analysis of the evidence, if appropriate.

##### Added value of this study

Authors should describe here how their findings add value to the existing evidence.

##### Implications of all the available evidence

Authors should state the implications for practice or policy and future research of their study combined with existing evidence.

Research in context panels should not have references; anything mentioned that needs referencing should appear in the main text.

For the trial profile template see <http://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/authors/trial-profile-template.pptx>

- practice. You should also provide a panel putting your research into context (see panel for details).
- Start by summarising your main findings and move on to relate your results to your hypothesis and data previously published.
- Discuss limitations and strengths of your study, noting sources of bias or imprecision.
- Discuss any controversies raised by this study.
- Suggest future research directions.
- State general interpretation of data in light of all evidence available, noting the clinical significance and effects on patient care and policy.

#### Contributors

Provide a statement outlining what every author named at the start of the Article contributed to the study – eg, AB did the statistical analysis. BCD wrote the first draft of the report with input from EF.

**Declaration of interests**

Declare any competing interest for all authors, if none then add "I/We declare no competing interests." Ensure this statement matches what is reported on the ICMJE forms.

**Acknowledgments**

State the funding source for your work, including grant numbers here if applicable. If you wish to thank or acknowledge any named individuals, please provide signed statements from them agreeing to be cited in your Article.

**References (reference limit is flexible, but should comprise only studies included in the systematic review or meta-analysis plus up to 30 others)**

- Cite references in the text sequentially in the Vancouver numbering style, as a superscripted number after any punctuation mark – eg, as reported by Saito and colleagues.<sup>15</sup> Two references are cited separated by a comma, with no space. Three or more consecutive references are given as a range. References in tables, figures, and panels should be in numerical order according to where the item is cited in the text. Do not include references in the Summary. See below for formatting examples of different reference types.

**Journal references**

- In print – eg, Author A, Author B. Title. *Journal* Year; **volume number**; page range linked by en rule.
- Published online before print – eg, Author A, Author B. Title. *Journal* Year; published online month day. DOI:xxx.xxx.xxx.
- Journal names are abbreviated in their standard form as in *Index Medicus*.
- If there are six authors or fewer, list all six (in the format: Smith R, Jones EH, Brown D, Green A); if there are seven or more give the first three, followed by et al.

For **journal name abbreviations**  
see <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

- If the reference is to an abstract, we note that after the page range – eg, *BMJ* 1998; **255** (suppl 1): 25–26 (abstr).

**Book or published report references**

- For references to a whole book or report, list the authors or editors and the publisher, the city of publication, and year of publication – eg, Editor A, Editor B, eds. Title of book. City of publication: Publisher, Year of publication.
- For a chapter or section of a book or report, also give the authors and title of the section, and the page numbers – eg, Author A, Author B. Title of chapter. In: Editor A, Editor B, eds. Title of book. City of publication: Publisher, Year of publication: page range of chapter.

**Other**

- For online material, please cite the authors of the page, the title, and the date created, along with the URL and the date you accessed the website – eg, Author A, Author B (if available). Title of document. Date (if available). URL (accessed month day, year).
- Unpublished material is cited in the text as unpublished if it is the author's own observation, or as a personal communication from a named individual (with their institution stated) if it is by someone else. Written permission is needed to cite personal communications.
- References that have been submitted to a journal but not accepted for publication should be cited as unpublished data in the text and not included in the reference list. References that have been accepted by a journal and are in press can be included in the list; please supply a copy of the letter of acceptance.