

**Título:** Associação da prevalência de transtornos depressivos e ansiosos com a prevalência de síndrome metabólica: uma análise transversal no ELSA- Brasil (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto)

## **Resumo**

**Introdução:** Síndrome metabólica (SM) e distúrbios depressivos são condições altamente prevalentes associadas a uma carga de doença significativa. No entanto, a associação de SM e seus componentes com transtornos mentais depressivos e outros transtornos mentais não tem sido suficientemente abordada, particularmente em países de baixa/média renda.

**Objetivo:** Investigar se os transtornos mentais depressivos, ansiosos e comuns estão associados à SM e aos seus componentes no Estudo Longitudinal Brasileiro de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

**Metodologia:** Análise da primeira onda do ELSA-Brasil 2008-2010. Adultos sem doenças cardiovasculares tiveram seu status de SM definido pelos critérios do National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III). Os transtornos mentais foram avaliados por meio do Clinical Interview Schedule-Revised (CIS-R). Foram feitos modelos de regressão logística múltipla, ajustados para fatores sociodemográficos e comportamentais, utilizando transtornos depressivos como variáveis dependentes e SM e seus componentes como variáveis independentes. Foram realizadas análises estratificadas para idade e sexo e análises adicionais considerando transtornos de ansiedade e transtornos mentais comuns (TMC) como variáveis dependentes.

**Resultado:** Nossa amostra incluiu 12.725 participantes (54,9% mulheres, idade média de 51,8±8,9 anos). Os participantes com SM apresentaram aumento significativo da razão de chances (OR) de apresentar transtornos depressivos (1,55 [95%IC 1,30-1,85]). Aumento da circunferência abdominal (OR=1,54 [IC95% 1,29-1,84]), glicemia elevada (OR=1,24 [95%IC 1,02-1,50]), hipertrigliceridemia (OR=1,5033 [95%IC 1,11-1,60]) e HDL-C baixo (quando ajustado apenas para fatores sociodemográficos) (OR=1,25 [95%IC 1,02-1,52])) também apresentaram associações significativas com transtornos depressivos. As análises estratificadas foram significativas para ambos os sexos e adultos > 50 anos. Os transtornos de ansiedade e TMC também foram significativamente associados à SM (OR=1,19 [95%IC 1,07-1,32] e OR=1,27 [95%IC 1,17-1,39]), respectivamente).

**Conclusão:** Confirmamos a associação de transtornos depressivos com a SM. Os transtornos depressivos também foram associados à obesidade abdominal, à elevação da glicemia, à elevação dos

triglicérides e à redução do HDL-C, mas não à hipertensão. Transtornos ansiosos e transtornos mentais comuns também se associam à SM.

**Palavras-chave:** transtornos depressivos, transtornos de ansiedade, transtornos mentais comuns, síndrome metabólica

## **Introdução**

Transtornos depressivos e ansiosos estão entre as principais causas de incapacidade em todo o mundo, sendo os principais contribuintes para a carga global da doença <sup>1</sup>. O Brasil apresenta a maior prevalência de transtornos de ansiedade e a quinta maior prevalência em transtornos depressivos <sup>2</sup>. As causas associadas aos transtornos mentais são diversas e incluem vulnerabilidade genética, exposição crônica ao estresse, uso de substâncias psicoativas, doenças clínicas, fatores de estilo de vida e condições pró-inflamatórias <sup>3</sup>. Acredita-se que a interação desses múltiplos fatores pode levar ao desenvolvimento de um transtorno mental <sup>4</sup>. Nesse contexto, diversos estudos têm demonstrado que transtornos mentais e transtornos físicos são comumente encontrados em comorbidade <sup>5,6</sup>.

Um desses transtornos físicos é a Síndrome Metabólica (SM), considerada um fator de risco clínico altamente prevalente definida por um agrupamento de comorbidades de alto risco cardiovascular <sup>7</sup>. Sua incidência vem aumentando progressivamente, com uma prevalência global estimada de aproximadamente 25% da população mundial <sup>8</sup>. Resulta da ocorrência de pelo menos três das cinco condições a seguir: obesidade abdominal, hipertensão arterial, glicemia elevada, triglicérides elevados e HDL-C (lipoproteína de alta densidade) reduzido. A SM modifica o padrão da resposta imune devido à sua resistência pró-insulina e aos efeitos crônicos de inflamação de baixo grau <sup>9</sup>. Como resultado, ela é comumente encontrada junto a outras condições crônicas, como transtornos mentais <sup>10</sup>.

No entanto, essa relação ainda é pouco compreendida e pode variar ao se considerar amostras com condições sociodemográficas diferentes <sup>11</sup>. De fato, estudos anteriores, realizados em diferentes países, levaram a resultados conflituosos sobre associação entre SM e transtornos mentais <sup>12,13</sup>, especialmente considerando o nível de desenvolvimento socioeconômico de cada local <sup>14</sup>. Além disso, essa relação também pode ser influenciada pela idade e pelo sexo, pois os transtornos depressivos e de ansiedade são condições mais prevalentes em mulheres <sup>15,16</sup> e que têm sua prevalência diminuída com o envelhecimento <sup>17</sup>.

Dado o apresentado, investigamos a associação da SM e seus subcomponentes com transtornos depressivos em uma grande amostra populacional brasileira. Hipotetizamos que essa associação seja significativa, mesmo considerando variáveis de confusão relacionadas a aspectos socioeconômicos e de estilo de vida. Como objetivos secundários, verificamos a associação de transtornos de ansiedade e transtornos mentais comuns com a SM.

## **Metodologia**

### ***Design de estudo***

Estudo transversal com base na análise dos dados coletados entre agosto de 2008 e dezembro de 2010, referentes à onda 1 do Estudo Longitudinal Brasileiro de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). O ELSA-Brasil é uma coorte de ocupação prospectiva multicêntrica que tem como amostra 15.105 funcionários públicos, com idade entre 35 e 74 anos, de seis instituições públicas de ensino superior e de pesquisa nas principais cidades brasileiras (São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Porto Alegre, Belo Horizonte e Vitória). Esta coorte incluiu uma gama diversificada de empregos e ocupações. Os procedimentos de design e amostragem do estudo ELSA-Brasil já foram detalhados em estudos prévios<sup>18</sup>. Os dados foram obtidos por meio de entrevistas pessoais e questionários realizados por entrevistadores treinados e certificados. Todos os comitês de ética locais aprovaram o estudo e todos os participantes assinaram o consentimento informado. Os critérios de exclusão do ELSA-Brasil incluíram gestações atuais ou recentes (parto nos últimos 4 meses), intenção de sair da instituição de trabalho em breve, déficits graves na cognição ou comunicação e condições graves que impediriam a visita ao centro de estudos.

### ***Amostra***

A amostra do presente estudo incluiu todos os participantes que responderam ao questionário ELSA-Brasil durante a onda 1 (2008-2010) com exceção daqueles com AVC prévio ou diagnóstico de alguma doença cardiovascular (DCV).

### ***Transtornos mentais comuns (variáveis dependentes)***

O diagnóstico de transtornos mentais foi realizado por entrevistadores treinados seguindo a versão em português do CIS-R (Clinical Interview Schedule-Revised), questionário validado utilizado para diagnosticar transtornos psiquiátricos comuns e não psicóticos na comunidade<sup>19</sup>. Também foram determinadas as categorias a seguir para os entrevistados, com base na *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde* (CID-10): transtornos depressivos,

agorafobia, fobia social, fobia específica, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno depressivo misto de ansiedade. Esses diagnósticos foram então agrupados em 3 categorias para o presente estudo: presença de (1) qualquer transtorno depressivo, (2) qualquer transtorno de ansiedade, (3) transtornos mentais comuns (TMC), definidos por escore CIS-R  $\geq 12$ . É importante ressaltar que questões introdutórias do CIS-R sobre apetite e flutuações de peso não foram incluídas no questionário ELSA-Brasil. Embora essas questões não contribuam para o escore total do TMC, elas são consideradas para o diagnóstico de transtorno depressivo. Como resultado, a prevalência de transtornos depressivos pode ter sido ligeiramente subestimada <sup>20</sup>.

### ***Síndrome metabólica (variável independente)***

A SM foi definida pelo National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) <sup>21</sup> como a ocorrência de pelo menos três das cinco condições a seguir: obesidade abdominal (circunferência abdominal  $> 88$  cm para mulheres e  $> 102$  cm para homens), hipertensão arterial sistêmica (pressão arterial  $\geq 130/ \geq 85$  mmHg ou em tratamento anti-hipertensivo), glicemia elevada (glicose sérica  $\geq 100$  mg/dL ou em uso de drogas para tratamento de glicose elevada/diabetes), triglicérides elevados (triglicéride sérico  $\geq 150$  mg/dL ou em tratamento medicamentoso para triglicérides elevados) e HDL-C reduzido (HDL-C  $< 40$  mg/dL para homens e  $< 50$  mg/dL para mulheres ou em tratamento medicamentoso para HDL-C reduzido).

### ***Covariáveis***

As covariáveis analisadas foram: (i) informações sociodemográficas incluindo sexo, idade, diploma universitário (com diploma universitário ou sem diploma universitário) e etnia (branca ou não branca). (ii) informações relacionadas ao estilo de vida e comportamentos, incluindo tabagismo (nunca fumou ou já fumou/ fumantes atuais), uso de álcool (consumo excessivo de álcool ou não - consumo de excessivo de álcool foi considerado como ingestão de álcool superior a 210 g/semana para homens ou 140 g/semana para mulheres <sup>22</sup>) e atividade física, que foi medido de acordo com o Questionário Internacional de Atividade Física <sup>23</sup> e classificado como ideal ou não (atividade física ideal definida como  $\geq 75$  min/semana de atividade física vigorosa, ou  $\geq 150$  min/semana de atividade física moderada, ou uma combinação de ambos). (iii) uso de antidepressivo, já que esse medicamento pode contribuir para o ganho de peso, resistência à insulina e aumento do nível de triglicérides, estando, portanto, associado ao desenvolvimento de SM <sup>24,25</sup>. É importante ressaltar que o índice de massa

corporal (IMC) não foi considerado como covariável, já que possui alta colinearidade com obesidade abdominal, variável já considerada no diagnóstico de síndrome metabólica.

### ***Análise estatística***

Todas as análises foram realizadas utilizando-se o Stata 16 (StataCorp, College Station, EUA). A significância estatística baseou-se em uma taxa de erro tipo I aceitável ( $\alpha$ ) de 0,05. Todas as variáveis foram consideradas categóricas, com exceção da idade. Para avaliar nosso objetivo primário, utilizamos regressões logísticas múltiplas. Foram criados diferentes modelos, utilizando os transtornos depressivos como variável dependente e a SM como variável independente. O modelo 1 foi ajustado para variáveis sociodemográficas (idade, sexo, escolaridade e etnia). O modelo 2 foi ajustado para as mesmas variáveis do modelo 1 mais tabagismo, uso de álcool, atividade física e uso de antidepressivos. Além disso, para verificar quais componentes da SM estavam associados a transtornos mentais, executamos modelos adicionais avaliando cada componente da SM de forma independente. Também foram realizadas análises estratificadas por sexo e idade (i) dicotomizadas em  $<$  ou  $\geq$  50 anos e (ii) por faixa etária (35-44 anos, 45-54 anos, 55-64 anos e  $\geq$  65 anos). Por fim, foram realizadas análises adicionais considerando TMC e transtornos de ansiedade como variáveis dependentes, utilizando os mesmos modelos estatísticos.

### **Aspectos éticos e legais garantidos aos participantes da pesquisa**

Para o presente estudo, não houve a necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), uma vez que os dados utilizados para sua realização já haviam sido coletados durante a onda 1 do ELSA-Brasil.

Para a realização da coleta de dados do ELSA-Brasil, cada participante respondeu a uma entrevista de acordo com um protocolo padrão. As entrevistas e exames foram feitos por entrevistadores capacitados em um rígido controle de qualidade. O ELSA-Brasil foi aprovado pelo CEP do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo com o cadastro CEP-HU: 659/06 e, à época, com o Cadastro SISNEP: FR-93920. Após a criação da Plataforma Brasil, o ELSA-Brasil foi aprovado pela Conep, com o CAAE: 08109612.7.1001.0076 e todos os participantes envolvidos nesta pesquisa forneceram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

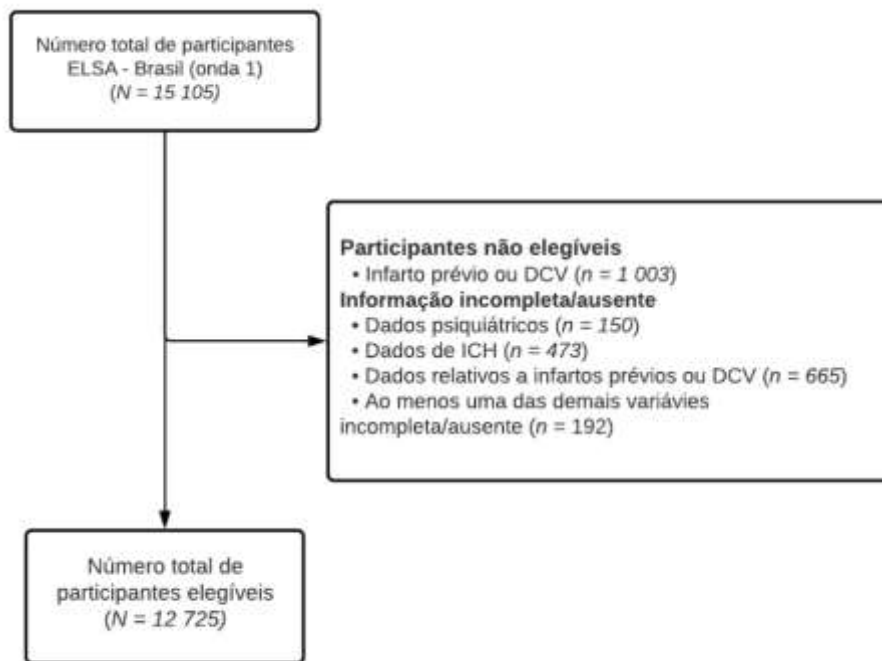
## **Resultados**

### ***Descrição da amostra***

Dos 15.105 participantes da onda 1 do ELSA-Brasil, 12.725 foram elegíveis para este estudo. As razões para a não inclusão de 2.380 indivíduos estão descritas na Figura 1.

A prevalência global de transtornos depressivos foi de 4,16% (n = 529). O grupo de pacientes com transtornos depressivos tinha mais mulheres, era ligeiramente mais jovem, tinha menor nível educacional e maioria étnica branca. Em relação aos fatores comportamentais, esse grupo praticou menos atividades físicas, fumou mais e utilizou mais medicamentos antidepressivos (Tabela 1).

**Figura 1:** Fluxograma do estudo.



DCV significa doença cardiovascular; ICH significa Ideal Cardiovascular Health (Saúde Cardiovascular Ideal)

### ***Associação entre SM e transtornos depressivos***

Os participantes diagnosticados com SM, quando comparados àqueles sem esse diagnóstico, apresentaram uma razão de chances (OR) de 1,57 [95%IC 1,30 – 1,85],  $p < 0,001$  para também apresentarem transtornos depressivos. Esse achado foi significativo em ambos os modelos (Tabela 2).

### ***Associação entre cada componente SM e transtornos depressivos***

Foi encontrada associação significativa entre transtornos depressivos e os componentes da SM, com exceção da hipertensão arterial, em ambos os modelos. Para o modelo 2, também não foi encontrada associação significativa entre transtorno depressivo e baixo HDL-C (Tabela 2).

Em análises estratificadas por sexo e idade, os efeitos da SM permaneceram significativos tanto para homens quanto para mulheres e indivíduos com mais de 50 anos em ambos os modelos. Os efeitos da SM para indivíduos com menos de 50 anos permaneceram significativos apenas no Modelo 1. Já os efeitos segundo faixa etária (35-44, 45-54, 55-64 e  $\geq 65$  anos) foram significativos para todos os grupos em ambos os modelos, exceto para aqueles de 35 a 44 anos no Modelo 2 (Tabela 3).

### *Associação entre SM e transtornos de ansiedade/TMC*

Transtornos de ansiedade e SM, bem como TMC e SM, foram significativamente associados (Tabela 4).

**Tabela 1.** Características demográficas, comportamentais e relativas à síndrome metabólica da amostra agrupada por transtornos depressivos.

	Transtornos depressivos			P
	Sem transtornos depressivos (N = 12196)	Transtornos depressivos (N = 529)	Total (N = 12725)	
% Mulheres	6590 (54.0%)	398 (75.2%)	6988 (54.92%)	< 0.001
Idade (anos)	51.83 $\pm$ 8.95	50.70 $\pm$ 8.42	51.78 $\pm$ 8.93	0.004
% Diploma universitário	6619 (54.3%)	217 (41.0%)	6836 (53.72%)	< 0.001
% Não-branco	6332 (51.9%)	248 (46.9%)	6580 (51.71%)	0.023
% Atividade física	3174 (26.0%)	85 (16.1%)	3259 (25.61%)	< 0.001
% É/Foi fumante	1789 (14.7%)	111 (21.0%)	1900 (14.93%)	< 0.001
% Consumo excessivo de álcool	815 (6.7%)	27 (5.1%)	842 (6.62%)	0.15
% Uso de antidepressivo	685 (5.6%)	71 (13.4%)	756 (5.94%)	< 0.001
<b>Síndrome metabólica</b>				
% Síndrome metabólica	4165 (34.2%)	231 (43.7%)	4396 (34.55%)	< 0.001
% Obesidade abdominal	4286 (35.1%)	259 (49.0%)	4545 (35.72%)	< 0.001
% Hipertensão	4151 (34.0%)	175 (33.1%)	4326 (34.00%)	0.65
% Glicemia elevada	8665 (71.0%)	378 (71.5%)	9043 (71.06%)	0.84
% Hipertrigliceridemia	3779 (31.0%)	182 (34.4%)	3961 (31.13%)	0.096
% Baixo HDL-C	2194 (18.0%)	122 (23.1%)	2316 (18.20%)	0.003

**Tabela 2.** Associação entre síndrome metabólica e seus componentes e a prevalência de transtornos depressivos na população amostral do estudo.

	Modelo 1			Modelo 2		
	OR	95% IC	P	OR	95% IC	P
Síndrome metabólica	1.57	1.32 – 1.88	< <b>0.001</b>	1.55	1.30 – 1.85	< <b>0.001</b>
Obesidade abdominal	1.53	1.29 – 1.82	< <b>0.001</b>	1.54	1.29 – 1.84	< <b>0.001</b>
Hipertensão	1.06	0.87 – 1.28	0.565	1.06	0.88 – 1.29	0.532
Glicemia elevada	1.24	1.02 – 1.50	<b>0.003</b>	1.24	1.02 – 1.50	<b>0.033</b>
Hipertrigliceridemia	1.39	1.16 – 1.67	< <b>0.001</b>	1.33	1.11 – 1.60	<b>0.003</b>
HDL baixo	1.25	1.02 – 1.52	<b>0.027</b>	1.19	0.97 – 1.46	0.092

A tabela 2 mostra a *Razão de Chances* (OR) e intervalo de confiança de 95% (95% IC) da prevalência de transtornos depressivos considerando a síndrome metabólica e seus componentes como variáveis independentes com base em regressões logísticas. O modelo 1 foi ajustado para sexo, idade, diploma universitário e etnia. O modelo 2 foi ajustado para sexo, idade, diploma universitário, etnia, tabagismo, atividade física, abuso de álcool e uso de antidepressivos. Resultados significativos estão destacados em negrito.

**Tabela 3:** Associação entre síndrome metabólica e prevalência de transtornos depressivos na população amostral do estudo. Análises estratificadas por sexo, idade e faixa etária.

		Modelo 1			Modelo 2		
		OR	95% IC	P	OR	95% IC	P
Estratificado pelo sexo							
Síndrome metabólica	Mulher	1.57	1.28 - 1.93	< <b>0.001</b>	1.54	1.25 - 1.90	< <b>0.001</b>
	Homens	1.56	1.11 - 2.18	<b>0.01</b>	1.53	1.08 - 2.16	<b>0.016</b>
Estratificado pela idade							
Síndrome metabólica	< 50 y	1.33	1.02 - 1.73	<b>0.032</b>	1.27	0.97 - 1.66	0.076
	≥ 50 y	1.82	1.43 - 2.31	< <b>0.001</b>	1.82	1.43 - 2.33	< <b>0.001</b>
Estratificado por faixa etária							
Síndrome metabólica	35-44 y	1.47	1.00 - 2.15	<b>0.046</b>	1.41	0.96 - 2.08	0.079
	45-54 y	1.39	1.07 - 1.80	<b>0.013</b>	1.33	1.02 - 1.73	<b>0.035</b>
	55-64 y	1.97	1.37 - 2.83	< <b>0.001</b>	2.02	1.39 - 2.92	< <b>0.001</b>
	≥ 65 y	2.11	1.05 - 4.22	<b>0.036</b>	2.15	1.06 - 4.37	<b>0.034</b>



A tabela 3 mostra a *Razão de Chances* (OR) e intervalo de confiança de 95% (95% IC) para a associação de SM e transtornos depressivos com base em regressões logísticas. O modelo 1 foi ajustado para sexo, idade, diploma universitário e etnia. O modelo 2 foi ajustado para sexo, idade, diploma universitário, etnia, tabagismo, atividade física, abuso de álcool e uso de antidepressivos. Resultados significativos estão destacados em negrito.

**Tabela 4:** Associação entre síndrome metabólica e prevalência de transtornos de ansiedade e transtornos mentais comuns na população amostral do estudo.

	Transtornos de ansiedade					
	Modelo 1			Modelo 2		
	OR	95% IC	<i>p</i>	OR	95% IC	<i>p</i>
Síndrome Metabólica	1.22	1.10 - 1.36	<b>&lt; 0.001</b>	1.19	1.07 - 1.32	<b>0.001</b>

	CMD					
	Modelo 1			Modelo 2		
	OR	95% IC	<i>p</i>	OR	95% IC	<i>p</i>
Síndrome Metabólica	1.32	1.21 - 1.43	<b>&lt; 0.001</b>	1.27	1.17 - 1.39	<b>&lt; 0.001</b>

A tabela 4 mostra a *Razão de Chances* (OR) e intervalo de confiança de 95% (95% IC) da prevalência de transtornos de ansiedade e da prevalência de TMC considerando síndrome metabólica como variáveis independentes utilizando regressões logísticas. De acordo com as análises estratificadas, o Modelo 1 foi ajustado para sexo, idade, grau universitário e etnia. O modelo 2 foi ajustado para sexo, idade, diploma universitário, etnia, tabagismo, atividade física, abuso de álcool e uso de antidepressivos. Resultados significativos são destacados em negrito. TMC: transtornos mentais comuns

## Discussão

O presente estudo investigou 12.725 adultos de meia-idade livres de doenças cardiovasculares com base na primeira onda do ELSA-Brasil. Nesta amostra, confirmamos a associação da prevalência de transtornos depressivos com SM e todos os seus subcomponentes, com exceção da hipertensão. Além disso, análises do subgrupo mostraram que essa associação foi significativa para homens e mulheres e para todas as faixas etárias, mas especialmente em idades mais avançadas. Por fim, essas associações também foram observadas para SM e transtornos de ansiedade e TMC.

Nossos achados fornecem evidências robustas de associação entre SM e transtornos depressivos em um país de média/baixa renda, sendo que <sup>14</sup> achados meta-analíticos que evidenciavam tal associação foram impulsionados principalmente por estudos de países de alta renda. De fato, a qualidade das evidências dos estudos realizados em países de média/baixa renda é baixa: identificamos apenas 8 estudos, 4 do Brasil <sup>13,26-28</sup>, 2 da Índia <sup>29,30</sup>, 1 da China <sup>31</sup> e 1 do Irã <sup>32</sup>. Desses, apenas os estudos da China e do Irã tiveram > 1000 participantes. O maior deles foi da China, com n=11.430, e encontrou um resultado discrepante quando comparado ao nosso (ou seja, ausência de associação entre SM e transtornos depressivos). No entanto, o estudo utilizou o Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) para avaliar sintomas depressivos, que é subótimo em relação ao nosso instrumento para realizar o diagnóstico de transtornos depressivos <sup>33</sup>.

Os mecanismos biológicos envolvidos na associação entre transtornos depressivos e SM são provavelmente múltiplos e ainda mal compreendidos. Possivelmente, a adiposidade característica da SM leva à modificação da resposta imune <sup>9</sup>, que por sua vez leva a inflamação crônica de baixo grau, que está associada ao humor depressivo <sup>34</sup>. Por outro lado, pacientes com ansiedade e transtornos depressivos apresentam níveis sustentados de estresse, associados à atividade crônica simpática e hipercortisolismo que favorecem o acúmulo de gordura abdominal e a ocorrência dos demais componentes da SM <sup>35</sup>.

Em nosso estudo, aumento da obesidade abdominal, aumento da glicemia, aumento de triglicérides e redução do HDL-C foram os componentes da SM associados a transtornos depressivos, em concordância com os achados anteriores <sup>36</sup>. Os mecanismos dessas associações ainda são incertos. Em relação ao colesterol e triglicérides, em primeiro lugar, a redução global dos níveis de colesterol está associada a comportamentos depressivos, pois o colesterol modula os receptores serotoninérgicos 1A (5-HT1A) do cérebro. Em segundo lugar, a interleucina 2, uma citocina pró-inflamatória, reduz os níveis de colesterol e aumenta os níveis de triglicérides, mas também induz uma diminuição na secreção de melatonina. Essa diminuição nos níveis de melatonina leva a certa tendência depressiva <sup>38</sup>.

Já em relação à obesidade abdominal, para a qual também obtivemos achados consistentes com os estudos anteriores <sup>39</sup>, tem-se que, por um lado, a desregulação da atividade do eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal observada em transtornos depressivos aumenta o acúmulo de gordura abdominal <sup>35</sup>. Por outro lado, os transtornos depressivos podem influenciar comportamentos de alimentação e atividade física, desregulando o equilíbrio energético, resultando em maior acúmulo de gordura,

especialmente gordura abdominal <sup>40</sup>. Além disso, em relação aos níveis de glicose, um estudo de coorte <sup>41</sup> revelou um risco aumentado de desenvolver transtornos depressivos em pacientes diabéticos em comparação com pacientes não diabéticos após 10 anos de acompanhamento, classificando o diabetes como uma condição "depressogênica" e um transtorno "sensível ao estresse". Esses resultados também foram apoiados por outros achados <sup>42</sup>.

Em nosso estudo, a hipertensão arterial não esteve significativamente associada a transtornos depressivos, como relatado anteriormente <sup>43,44</sup>. No entanto, essa associação foi encontrada em outros estudos, especialmente em idosos com comorbidades cardiovasculares <sup>45,46</sup>.

Além disso, as associações da SM com transtornos de ansiedade e TMC também foram significativas em nosso estudo. Esses resultados são consistentes com estudos anteriores <sup>47,48</sup>. Uma metanálise recente resumindo 18 estudos transversais que analisaram o desenvolvimento da SM em pessoas com alta ansiedade encontrou um risco fraco, mas significativamente aumentado para o desenvolvimento da SM nessa população <sup>49</sup>.

Em relação ao nosso estudo, algumas considerações metodológicas devem ser destacadas. Quanto aos pontos fortes, este estudo tem como base uma grande amostra de um país de média/baixa renda, sendo que países de média/baixa renda são insuficientemente estudados. Quanto às limitações do estudo, primeiro, devido ao seu desenho transversal, não foi possível inferir causalidade entre SM e transtornos mentais. Portanto, estudos longitudinais serão necessários para verificar se a SM aumenta a incidência de transtornos mentais. Segundo, embora o estudo tenha um grande tamanho amostral, a prevalência de transtornos depressivos foi baixa; portanto, algumas análises podem ter sido enfraquecidas. Finalmente, embora o questionário CIS-R tenha uma alta especificidade para transtornos depressivos, sua sensibilidade é relativamente baixa <sup>50</sup>; assim, a prevalência de transtornos depressivos pode ter sido subestimada.

Com esses resultados, buscamos sensibilizar a comunidade médica para a associação entre transtornos mentais e SM dentro de uma população de média/baixa renda, buscando possíveis tratamentos integrados para essas condições altamente prevalentes e cuidados clínicos abrangentes, conhecendo-se os componentes clínicos e psiquiátricos dessa relação.

## **Conclusão**

Para concluir, em nossa grande análise transversal de indivíduos livres de doenças cardiovasculares, observou-se uma associação significativa entre transtornos mentais com SM e a maioria de seus

subcomponentes, mesmo quando ajustada para variáveis clínicas, de estilo de vida e sociodemográficas. Essas análises foram significativas para ambos os sexos e para todas as faixas etárias. Além disso, embora a causalidade não possa ser inferida, esses achados são importantes em ambientes clínicos e primários onde a prevalência dessas condições é elevada.

## Referências Bibliográficas

- 1 GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 1545–602.
- 2 World Health Organization: Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization; 2017.
- 3 Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, et al: Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol* 2018; 55(5): 4195–206.
- 4 Kokkosis AG, Tsirka SE: Neuroimmune Mechanisms and Sex/Gender-Dependent Effects in the Pathophysiology of Mental Disorders. *J Pharmacol Exp Ther* 2020; 375(1): 175–92.
- 5 Romain AJ, Marleau J, Baillot A: Association between physical multimorbidity, body mass index and mental health/disorders in a representative sample of people with obesity. *J Epidemiol Community Health* 2019; 73(9): 874–80.
- 6 Ohrnberger J, Fichera E, Sutton M: The relationship between physical and mental health: A mediation analysis. *Soc Sci Med* 2017; 195: 42–9.
- 7 Pollex RL, Hegele RA: Genetic determinants of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3(9): 482–9.
- 8 Saklayen MG: The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20(2): 12.
- 9 Paragh G, Seres I, Harangi M, Fülöp P: Dynamic interplay between metabolic syndrome and immunity. *Adv Exp Med Biol* 2014; 824: 171–90.
- 10 Murdock KW, LeRoy AS, Fagundes CP: Inhibition is associated with metabolic syndrome and depression through inflammation. *Stress Health* 2018; 34(3): 457–61.
- 11 Mulvahill JS, Nicol GE, Dixon D, et al: Effect of Metabolic Syndrome on Late-Life Depression: Associations with Disease Severity and Treatment Resistance. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65(12): 2651–8.

- 12 Kim Y, Kim H-Y: Association Between Depression and Metabolic Syndrome in Korean Adults: Data From the 2014 and 2016 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Asia Pac J Public Health* 2019; 31(1): 18–29.
- 13 Ribeiro RP, Marziale MHP, Martins JT, Ribeiro PHV, Robazzi ML do CC, Dalmas JC: Prevalence of Metabolic Syndrome among nursing personnel and its association with occupational stress, anxiety and depression. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2015; 23(3): 435–40.
- 14 Moradi Y, Albatineh AN, Mahmoodi H, Gheshlagh RG: The relationship between depression and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Clinical Diabetes and Endocrinology* 2021; 7(1): 1–12.
- 15 Kuehner C: Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry* 2017; 4(2): 146–58.
- 16 McLean CP, Asnaani A, Litz BT, Hofmann SG: Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *J Psychiatr Res* 2011; 45(8): 1027–35.
- 17 Jorm AF: Does old age reduce the risk of anxiety and depression? A review of epidemiological studies across the adult life span. *Psychol Med* 2000; 30(1): 11–22.
- 18 Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, et al: Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol* 2012; 175(4): 315–24.
- 19 Nunes MAA, Alves M, Chor D, Schmidt M, Duncan BB: Adaptação transcultural do CIS-R (Clinical Interview Schedule - Revised Version) para o português no estudo longitudinal de saúde do adulto (ELSA) 2011.
- 20 Brunoni AR, Santos IS, Passos IC, et al: Socio-demographic and psychiatric risk factors in incident and persistent depression: An analysis in the occupational cohort of ELSA-Brasil. *J Affect Disord* 2020; 263: 252–7.
- 21 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112(17): 2735–52.
- 22 World Health Organization: International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. World Health Organization; 2000.
- 23 Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al: International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(8): 1381–95.
- 24 Hung C-I, Liu C-Y, Hsiao M-C, Yu N-W, Chu C-L: Metabolic syndrome among psychiatric outpatients with mood and anxiety disorders. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 185.

- 25 Crichton GE, Elias MF, Robbins MA: Association between depressive symptoms, use of antidepressant medication and the metabolic syndrome: The Maine-Syracuse Study. *BMC Public Health* 2016; 16(1). Doi: 10.1186/s12889-016-3170-2.
- 26 Vargas HO, Nunes SOV, Barbosa DS, et al: Castelli risk indexes 1 and 2 are higher in major depression but other characteristics of the metabolic syndrome are not specific to mood disorders. *Life Sci* 2014; 102(1): 65–71.
- 27 Moreira FP, Jansen K, Cardoso T de A, et al: Metabolic syndrome, depression and anhedonia among young adults. *Psychiatry Res* 2019; 271: 306–10.
- 28 Moreira FP, Jansen K, Cardoso T de A, et al: Metabolic syndrome in subjects with bipolar disorder and major depressive disorder in a current depressive episode: Population-based study: Metabolic syndrome in current depressive episode. *J Psychiatr Res* 2017; 92: 119–23.
- 29 Agarwal A, Agarwal M, Garg K, Dalal PK, Trivedi JK, Srivastava JS: Metabolic syndrome and central obesity in depression: A cross-sectional study. *Indian J Psychiatry* 2016; 58(3): 281–6.
- 30 Chattopadhyay S, Bhattacharya K, Roy D, Chatterjee SS, Sadhukhan S: Comparative study of prevalence of metabolic syndrome in depressed patients attending a tertiary care centre in eastern India. *J Evol Med Dent Sci* 2018; 7(17): 2089–94.
- 31 Yu S, Yang H, Guo X, Zheng L, Sun Y: Metabolic syndrome and depressive symptoms among rural Northeast general population in China. *BMC Public Health* 2017; 17(1): 43.
- 32 Bakhtiari A, Hashemi M, Hosseini SR, Omidvar S, Bijani A, Khairkhah F: The Relationship between Depression and Metabolic Syndrome in the Elderly Population: The Cohort Aging Study. *Iran J Psychiatry* 2018; 13(4): 230–8.
- 33 Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB: The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001; 16(9): 606–13.
- 34 Brunoni AR, Salum GA, Hoffmann MS, et al: Prospective associations between hsCRP and GlycA inflammatory biomarkers and depression: The Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *J Affect Disord* 2020; 271: 39–48.
- 35 Vogelzangs N, Suthers K, Ferrucci L, et al: Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32(2): 151–9.
- 36 Wei Y-G, Cai D-B, Liu J, et al: Cholesterol and triglyceride levels in first-episode patients with major depressive disorder: A meta-analysis of case-control studies. *J Affect Disord* 2020; 266: 465–72.
- 37 Sun S, Yang S, Mao Y, Jia X, Zhang Z: Reduced cholesterol is associated with the depressive-like behavior in rats through modulation of the brain 5-HT<sub>1A</sub> receptor. *Lipids Health Dis* 2015; 14: 22.

- 38 Capuron L, Ravaud A, Gualde N, et al: Association between immune activation and early depressive symptoms in cancer patients treated with interleukin-2-based therapy. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26(8): 797–808.
- 39 Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al: Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(3): 220–9.
- 40 Quezada AD, Macías-Waldman N, Salmerón J, Swigart T, Gallegos-Carrillo K: Physical activity and calorie intake mediate the relationship from depression to body fat mass among female Mexican health workers. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2017; 14(1): 160.
- 41 Pan A, Lucas M, Sun Q, et al: Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Arch Intern Med* 2010; 170(21): 1884–91.
- 42 Yang Y, Xie B, Ju C, et al: THE ASSOCIATION OF DECREASED SERUM GDNF LEVEL WITH HYPERGLYCEMIA AND DEPRESSION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS. *Endocr Pract* 2019; 25(9): 951–65.
- 43 Shinn EH, Poston WS, Kimball KT, St Jeor ST, Foreyt JP: Blood pressure and symptoms of depression and anxiety: a prospective study. *Am J Hypertens* 2001; 14(7 Pt 1): 660–4.
- 44 Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, et al: Absence of association between depression and hypertension: results of a prospectively designed population-based study. *J Hum Hypertens* 2006; 20(6): 434–9.
- 45 Maatouk I, Herzog W, Böhlen F, et al: Association of hypertension with depression and generalized anxiety symptoms in a large population-based sample of older adults. *J Hypertens* 2016; 34(9): 1711–20.
- 46 Adamis D, Ball C: Physical morbidity in elderly psychiatric inpatients: prevalence and possible relations between the major mental disorders and physical illness. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15(3): 248–53.
- 47 Penninx BWJH, Lange SMM: Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci* 2018; 20(1): 63–73.
- 48 Kuo W-C, Bratzke LC, Oakley LD, Kuo F, Wang H, Brown RL: The association between psychological stress and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2019; 20(11): 1651–64.
- 49 Tang F, Wang G, Lian Y: Association between anxiety and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 77: 112–21.
- 50 Head J, Stansfeld SA, Ebmeier KP, et al: Use of self-administered instruments to assess psychiatric disorders in older people: validity of the General Health Questionnaire, the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale and the self-completion version of the revised Clinical Interview Schedule. *Psychol Med* 2013; 43(12): 2649–56.