

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES
FACULDADE DE MEDICINA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERTENSÃO, AGENTES ANTI-
HIPERTENSIVOS E DEPRESSÃO: UM ESTUDO DE BASE
POPULACIONAL**

TESE DE DOUTORADO

MÁRIO WIEHE

Porto Alegre

2004

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES
FACULDADE DE MEDICINA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERTENSÃO, AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS E
DEPRESSÃO: UM ESTUDO DE BASE POPULACIONAL**

MÁRIO WIEHE

ORIENTADOR: PROF. DR. FLÁVIO DANNI FUCHS

CO-ORIENTADOR: PROF^a DRA. SANDRA COSTA FUCHS

*Tese de Doutorado apresentada no
Programa de Pós-Graduação em
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares
da Universidade Federal do Rio Grande
do Sul para obtenção do título de Doutor.*

Porto Alegre

2004

DEDICATÓRIA

As minhas filhas Mariana e Natália que nasceram e cresceram durante a construção desta tese.

À Iara pelo apoio e companheirismo.

A minha mãe Kleufe e meu pai Arno (in memoriam) pela mensagem da importância do estudo e do aperfeiçoamento.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Profa. Sandra Costa Fuchs pela incansável e eficiente orientação nas etapas mais complexas da elaboração deste documento. Os seus sólidos conhecimentos de epidemiologia clínica tornam agradável a construção de dissertações e teses para aqueles tem o privilégio de contar com seu auxílio.

Ao Prof. Flávio Danni Fuchs pela colaboração direta em várias fases da construção desta tese, mas principalmente pelo referencial em ética, em pesquisa clínica de alta qualidade, em produção de conhecimento, em capacidade agregadora e de doação, deste diferenciado docente de intensa atividade acadêmica.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul por ter me acolhido e possibilitado a construção de uma formação acadêmica completa (graduação, mestrado e doutorado) e qualificada.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, na pessoa de sua coordenadora, Profa. Nadine Clausell.

A Profa. Leila Beltrami Moreira pela eficiente coordenação e monitorização do desenvolvimento de todas as etapas deste estudo.

Aos colegas Renan Stoll Moraes e Gerson Martins Pereira pelo inestimável auxílio nas árduas tarefas de coleta de dados e construção de um banco de dados consistente.

A todos os acadêmicos que de diferentes formas colaboraram para tornar possível a realização desta tese.

SUMÁRIO

1. Base Teórica e Justificativa para a Pesquisa	08
Associação entre depressão e hipertensão	09
Fármacos Drogas anti-hipertensivas hipertensivos e depressão	15
Delimitação das questões de pesquisa e objetivos	23
Referências Bibliográficas	25
2. Artigo 1 - em Inglês	34
Abstract	36
Introduction	38
Methods	39
Results	42
Discussion	44
Acknowledgements	46
References	51
3. Artigo 1 - em Português	57
Resumo	59
Introdução	61
Métodos	62
Resultados	65
Discussão	67
Agradecimentos	70
Referências Bibliográficas	75
4. Artigo 2 em Inglês	81
Abstract	83
Introduction	85
Methods	87

Results	90
Discussion.....	92
Acknowledgements	95
References.....	100
5. Artigo 2 em Português.....	106
Resumo.....	108
Introdução	110
Métodos	112
Resultados	115
Discussão	117
Agradecimentos	120
Referências Bibliográficas.....	125
ANEXOS	131

BASE TeóricaTEÓRICA E JUSTIFICATIVA PARA A PESQUISA

Associação entre depressão e hipertensão

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a depressão estão entre os distúrbios com maior impacto na saúde da população mundial (1). Há muito a HAS tem sido reconhecida como um forte e independente fator de risco para doenças cardiovasculares (2). Uma elevada prevalência de HAS tem sido identificada em estudos de base populacional realizados em diferentes cidades no Brasil (3-7). Uma revisão dos estudos de prevalência de hipertensão conduzidos em diferentes regiões do planeta, publicados entre 1980 e 2003, identificou uma prevalências variando de entre 5,2% numa comunidade rural da Índia a 70,7% na Polônia (8).

A depressão é o distúrbio psiquiátrico mais prevalente nos Estados Unidos (9). Mais de 17% dos americanos apresentaram pelo menos um episódio de Depressão maior durante a vida e 10% nos últimos doze meses, considerando os critérios diagnósticos do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-III-R) (10). A prevalência de Depressão maior durante a vida foi de 8,8% em Taiwan. Em pequenas cidades chinesas a prevalência desse distúrbio alcançou 16% da população (11). Em Porto Rico, na América Central, 4,6% dos indivíduos preencheram os critérios do DSM-III para Depressão Maior durante vida em um inquérito nacional que investigou a prevalência dos diferentes distúrbios psiquiátricos (12). Quatorze por cento dos indivíduos com mais de 18 anos de uma amostra representativa da população da Bélgica, França, Alemanha, Itália, Holanda e Espanha têm história de distúrbio do humor de acordo com os critérios do DSM-IV. Depressão maior foi o distúrbio mental isolado mais encontrado (13). Utilizando-se o mesmo

instrumento diagnóstico, a prevalência de depressão foi investigada em três importantes regiões metropolitanas do Brasil, variando de 3% em São Paulo e Brasília a 10% em Porto Alegre (14). Um episódio depressivo maior, baseado nos critérios clínicos do DSM-IV (15), propostos pela Associação Americana de Psiquiatria, consiste em humor deprimido ou perda do interesse ou prazer em quase todas as atividades, representando uma alteração em relação ao desempenho funcional anterior predominante e relativamente persistente (quase todo dia, por pelo menos duas semanas). Inclui a manifestação de, pelo menos, 5 dos 9 sintomas seguintes, durante o mesmo período de duas semanas: humor deprimido; interesse ou prazer acentuadamente diminuídos por todas ou quase todas as atividades normais; perda ou ganho significativo de peso e/ou apetite; insônia ou hipersônia; agitação ou retardo psicomotor; aumento da fadiga; sentimento de inutilidade ou culpa; raciocínio lento ou dificuldade de concentração; ideação suicida ou tentativa de suicídio. Os sintomas não devem ser decorrentes de doenças orgânicas (ex: hipotireoidismo) comumente associadas com depressão ou do uso de substâncias lícitas ou ilícitas.

Os distúrbios do humor, especialmente a depressão, têm sido associados de forma consistente, com um pior prognóstico após o infarto agudo do miocárdio (16, 17, 18, 19). Uma maior incidência de acidentes vasculares cerebrais também tem apresentado relação positiva e independente com a presença de depressão (20, 21, 22, 23). Alguns estudos epidemiológicos de base populacional tem têm implicado escores elevados de sintomatologia depressiva também com o desenvolvimento de doença arterial coronariana e mortalidade total em indivíduos sem evidência prévia de cardiopatia isquêmica (24, 25, 26).

Uma questão controversa na literatura é a possível ligação entre sintomas depressivos com uma maior prevalência de hipertensão, que está na linha de desenvolvimento da doença arterial coronariana e das doenças cerebrovasculares. A plausibilidade biológica dessa associação estaria ligada ao aumento da atividade adrenérgica nos indivíduos com depressão(27, 28) e um conseqüente efeito hipertensor sustentado sobre o sistema cardiovascular (29). Um mecanismo adicional implicando o humor persistentemente deprimido no desenvolvimento da hipertensão estaria ligado ao aspecto comportamental, visto que os indivíduos deprimidos adotam estilos de vida menos saudáveis e têm menor aderência a tratamentos prescritos (30, 31).

A possível associação causal entre esses dois distúrbios de elevada prevalência na população foi abordada em alguns estudos de delineamento transversal e de coorte, em sua maioria não planejados primariamente para investigar essa relação.

A prevalência das principais doenças crônicas, entre elas a hipertensão, na presença ou não de distúrbios do humor em uma amostra populacional de adultos foi investigada pelo National Institute of Mental Health (NIMH) Epidemiologic Catchment Area Program (32). Os autores concluíram que os indivíduos com depressão apresentavam uma maior prevalência de hipertensão comparativamente aos indivíduos que não tiveram depressão durante a vida segundo os critérios do DSM-III. Uma limitação do estudo foi o fato do diagnóstico de hipertensão ter sido resultado apenas do relato dos entrevistados e não de medida realizada por entrevistadores(33).

O papel da depressão como preditor do desenvolvimento de hipertensão foi investigado no National Health and Nutrition Examination I (NHANES I)

Epidemiologic Follow-up Study, um estudo de base populacional de uma amostra representativa da população dos Estados Unidos. Após um período médio de 9 anos de seguimento dos 2992 normotensos dessa coorte, os autores encontraram um risco aumentado de novos casos de hipertensão em brancos de 45 a 64 anos e negros de 25 a 64 anos, com escores elevados de sintomas depressivos identificados pela escala auto-administrada *General Well-Being Schedule Depressive Scale* (GWB-D), comparativamente aos indivíduos com escores mais baixos (34).

No estudo CARDIA (The Coronary Artery Risk Development in Young Adults), uma investigação multicêntrica longitudinal delineada para determinar fatores de risco para doença arterial coronariana em adultos jovens saudáveis, os autores demonstraram que a presença de escores elevados de sintomas depressivos, segundo a escala CES-D (*Center for Epidemiological Studies-Depression scale*), foi preditiva de hipertensão em 5 anos em negros, mas não em brancos (35).

No seguimento de 15 anos dessa mesma coorte foi encontrada descreveu-se uma incidência de hipertensão de 15% tomando como referência o início do estudo (ano 0). Não se identificou uma associação independente entre sintomas depressivos (escala CES-D), caracterizados em escores elevados, médios e baixos, e a incidência de hipertensão, exceto nos indivíduos brancos do sexo masculino (36).

A presença de sintomas depressivos classificados em elevados e baixos, avaliados pela escala CES-D, e sua relação com o controle da pressão arterial e a ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC), foi investigada prospectivamente em uma coorte de idosos de três cidades americanas (Boston,

New Haven e Iowa). O estudo mostrou uma maior incidência de AVC no grupo de participantes hipertensos com escores mais elevados de sintomas depressivos e um pior controle da pressão arterial, comparativamente aos hipertensos com escores mais baixos. Entretanto, a percentagem de indivíduos com diagnóstico de hipertensão no início do estudo era similar entre os participantes com maior ou menor escore de sintomas de depressão (22).

A hipótese de que depressão se constitui num fator risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial em brancos e negros foi investigada num estudo longitudinal (NHEFS), cujos participantes eram oriundos do NHANES I, um estudo de base populacional, composto por uma amostra representativa da população americana, conduzido de 1971 à 1975. Os participantes do NHEFS deveriam ter entre 25 e 74 anos de idade e estarem livres de doenças no período da coleta dos dados basais do NHANES I. Após todas as exclusões, 3310 indivíduos foram seguidos por um tempo médio de 17 anos (7- 22 anos), período em que foram realizadas 4 entrevistas de seguimento. A pressão arterial foi medida apenas no primeiro seguimento, sendo que o diagnóstico de hipertensão arterial nas visitas subsequentes subsequentes foi baseado no relato do paciente de ter sido rotulado de hipertenso por um médico ou de estar sob uso de medicação anti-hipertensiva. O distúrbio do humor foi classificado abordado pela escala auto-aplicativa de sintomas depressivos General Well-Being (GWB-D) em), que tricotomiza os escores em alto, médio e baixo. Ao final do seguimento os autores concluíram que escores elevados de sintomas depressivos estavam associados a um risco elevado de desenvolvimento de hipertensão em mulheres brancas (RR=1,73, IC 95%=1,30-2,30), mulheres negras (RR=3,12, IC 95%=1,24-7,88) e nos homens (RR=1,56, IC 95%=1,08-2,25) (37).

A presença de depressão e outras variáveis foram investigadas, num estudo de delineamento transversal, em uma amostra representativa dos indivíduos com mais de 55 anos da região urbana de Kentucky (USA) em 1981. Entrevistadores treinados aplicaram a escala CES-D para identificação de sintomas depressivos e um questionário abordando questões sócio-demográficas e a história de patologias orgânicas. O histórico de pressão arterial elevada não se associou com escores mais elevados de sintomas depressivos (38)

Dados basais da coorte de 2812 idosos (>65 anos) de New Haven (USA), coletados em visita domiciliar por entrevistadores do projeto EPESE (Established Populations for the Epidemiologic Studies of the Elderly) mostrou que o escore médio alcançado na escala de sintomas depressivos (CES-D) não foi diferente entre os participantes com diferentes estágios de pressão arterial (39). Em contraste com os achados das coortes de indivíduos mais jovens, neste estudo a depressão não se associou com uma maior incidência de doença arterial coronariana.

O risco de desenvolvimento de hipertensão arterial foi investigado em uma coorte de mulheres de meia idade participantes do Health Women Study (HWS) em Pittsburgh (USA). Ao serem arroladas para o estudo, entre 1983 e 1984, as participantes deveriam estar na pré-menopausa, com 42 a 50 anos de idade, não estarem sob uso de medicações e serem normotensas. O seguimento médio foi de 9,2 anos, período no qual 75 mulheres (14% da amostra) se tornaram hipertensas. Os escores basais de depressão, de acordo com a escala de sintomas BDI (Beck Depression Inventory), não se associaram com a incidência de hipertensão, caracterizada como pressão sistólica ≥ 140 mmHg ou

pressão diastólica ≥ 90 mmHg ou estar sob uso de medicação anti-hipertensiva (40).

O desencontro nos resultados dos estudos supracitados decorrem em parte da utilização de diferentes métodos de medida dos distúrbios do humor: (1) registro em prontuário médico, (2) presença de escores elevados de sintomas depressivos em escalas como CES-D, BDI, GWB-D e outras, (3) diagnóstico clínico baseado no DSM. A forma de identificação das condições médicas crônicas, como a hipertensão, também variou entre os estudos, sendo que onde em vários deles não houve a realização de medida medição direta da pressão arterial por um examinador, mas apenas o relato da presença de tal condição. A falta de um adequado controle de potenciais variáveis de confusão, que garanta uma adequada independência da associação sob investigação, pode, também, distorcer os resultados encontrados. A consequência de todas essas limitações, é que, com base na literatura existente, persiste sem resposta a questão que envolve uma possível ligação entre depressão e hipertensão arterial.

Fármacos Drogas anti-hipertensivas hipertensivos e depressão

Outra questão controversa relacionada com sintomas depressivos é sua possível ligação com o uso de medicações anti-hipertensivas. Um considerável corpo de informações tem se acumulado na literatura, desde a década de 1950, associando alguns desses agentes com o desenvolvimento de depressão. Esse potencial efeito adverso passou a influenciar os hábitos de prescrição médica (41,42), resultando na redução do uso dos betabloqueadores desde 1993, e num incremento na utilização de novas classes de medicamentos anti-hipertensivos,

como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (I-ECA) e os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) (43).

As primeiras publicações sugerindo essa associação surgiram logo após à introdução da reserpina, medicamento atualmente em desuso, no tratamento da hipertensão arterial (44, 45, 46). A alfa-metildopa, um alfa-agonista utilizado desde a década de 1960, foi outra outro droga agente inicialmente implicada implicado com o desenvolvimento de depressão (47, 48). Também os representantes da classe dos bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos estão entre os medicamentos mais fortemente lembrados pelos médicos como possíveis indutores de sintomas depressivos. Logo após a introdução e aprovação para o uso do propranolol no tratamento de hipertensão arterial, em 1967, apareceram na literatura relatos de casos descrevendo essa ligação (49). Desde então, relatos adicionais de uma associação com depressão têm envolvido o propranolol e outros beta-bloqueadores lançados a partir do final da década de 1970, como o metoprolol, nadolol e atenolol (50, 51). Essa classe vem sendo utilizada para múltiplas indicações além do tratamento da hipertensão, incluindo arritmias cardíacas, angina de peitopectoris, prevenção secundária de cardiopatia inquêmicaisquêmica, ansiedade, enxaqueca, hipertireoidismo, glaucoma, comportamento violento e tremor essencial (52). Sob a perspectiva teórica são conhecidos alguns possíveis mecanismos fisiopatológicos pelos quais algumas classes de agentes anti-hipertensivos poderiam causar depressão. A primeira hipótese de uma base biológica para os distúrbios do humor surgiu da observação de que aproximadamente 15 % dos indivíduos hipertensos, tratados com reserpina, um agente que reduz a concentração das catecolaminas cerebrais, apresentavam sintomas depressivos (53, 54). Na sua forma mais simples, a

hipótese das catecolaminas catecolamínica propunha que alguns transtornos depressivos podem pudesse estar associados a uma deficiência absoluta ou relativa de aminas biogênicas (catecolaminas e indolaminas), em sinapses funcionalmente importantes do cérebro (53). A alfa-metildopa tem também no seu mecanismo de ação a redução da concentração de catecolaminas e serotonina no sistema nervoso central (SNC) além da redução da síntese periférica de catecolaminas através da inibição da enzima dopa-descarboxilase (55). A presença de receptores beta-adrenérgicos distribuídos no SNC se constitui na base fisiopatológica para a ocorrência dos vários efeitos adversos associados com o uso dos beta-bloqueadores, que em maior ou menor grau atravessam a barreira hemato-encefálica (56) . Teoricamente os representantes lipofílicos (ex: propranolol, metoprolol) gerariam efeitos adversos centrais mais frequentes freqüentes e severos comparativamente aos hidrofílicos (ex: atenolol, nadolol) (57). A redução dos níveis de 5-hidroxitriptofano (5-HT) diminuindo a atividade da serotonina no cérebro é outro mecanismo possivelmente relacionado com a ocorrência de efeitos adversos centrais com o uso de alguns beta-bloqueadores (58).

A despeito da plausibilidade biológica supracitada, o elevado número de publicações relacionando o uso de algumas alguns drogas agentes anti-hipertensivas hipertensivos com depressão são em sua maioria relatos e séries de casos, delineamento mais rudimentar da pesquisa científica.

Quando essa possível relação causal foi investigada com métodos em contextos metodológicos de melhor qualidade mais adequados, ficou evidente evidenciou-se a inconsistência dos resultados, mostrando que essa questão permanece não resolvida.

Os pacientes participantes de um ensaio clínico de tratamento de hipertensão arterial do Veterans Administration Cooperative Study, tiveram o seu escore de sintomas depressivos monitorados pela escala Zung Self-Rating Depressive Scale (SDS). Os escores tiveram comportamento semelhantes durante o seguimento do estudo no grupo sob uso de reserpina quando comparado com diurético associado com hidralazina, metildopa ou metoprolol (59). Essa mesma escala de depressão (SDS) foi utilizada no seguimento dos 466 pacientes hipertensos de uma coorte ambulatorial. Os autores desse estudo observacional concluíram que os escores dos indivíduos sob uso regular de reserpina ou beta-bloqueadores não diferiram daqueles tomando diuréticos ou do grupo sem tratamento medicamentoso (60). Uma revisão de 26 publicações abordando a possível associação da alfa-metildopa com depressão, composta por ensaios clínicos, relatos de caso e estudos observacionais dirigidos à avaliação da (incidência de depressão em coortes ambulatoriais de hipertensos sob tratamento medicamentoso), evidenciou que a incidência desse efeito adverso é semelhante entre os pacientes tratados com diversos a outros agentes anti-hipertensivos (55).

A relação do uso dos beta-bloqueadores com a ocorrência de depressão foi investigada em uma revisão dos ensaios clínicos randomizados, realizados entre 1966 e 2001, dirigidos à avaliação da eficácia desses fármacos em pacientes com onde esses agentes foram testados no tratamento de indivíduos cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca ou hipertensão arterial. A abordagem de sintomas depressivos, através de diferentes instrumentos, foi encontrada em 7 estudos que somados incluíram 10662 participantes. A incidência de depressão foi de 20,1% no grupo da droga ativa e 20,5% no grupo placebo. O tratamento

com beta-bloqueadores se associou com um risco relativo de 1,12 (IC 95% 0,89-1,41) de relato de sintomas depressivos. Os autores concluíram não haver um aumento de risco de depressão nos pacientes sob uso da droga estudada (61).

A ligação entre hipertensão, agentes anti-hipertensivos e depressão também foi abordada no ensaio clínico Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP), que testou o impacto do tratamento medicamentoso, contra placebo, na prevenção de desfechos clínicos relevantes, em indivíduos com hipertensão sistólica isolada com 60 anos ou mais. Os participantes randomizados para o tratamento ativo receberam o diurético tiazídico clortalidona isoladamente, ou associado ao atenolol ou reserpina, quando necessário para atingir o alvo do controle pressórico estabelecido. Um total de 4736 hipertensos tiveram seu escore de depressão medido através da escala CES-D, no início do estudo e a cada 6 meses. Os autores concluíram que os escores permaneceram similares e estáveis entre os dois grupos, após um período médio de seguimento de 5 anos (62).

As publicações que utilizaram a análise dos bancos de dados com os registros do padrão de prescrição de medicações antidepressivas, têm se constituído em forte referência para aqueles que advogam a existência de uma associação entre o uso de beta-bloqueadores e depressão. O primeiro estudo a utilizar este delineamento examinou a frequência de prescrição dos antidepressivos tricíclicos (ADT) para os indivíduos que integravam o sistema de saúde americano Medicaid nos anos de 1980 e 1981. As taxas de utilização dos antidepressivos foram comparadas entre os pacientes sob uso de 7 diferentes agentes anti-hipertensivos, insulina, ou hipoglicemiantes orais. Os autores encontraram uma maior frequência de uso de ADT nos pacientes tomando beta-

bloqueadores (23% em dois anos), comparativamente aos indivíduos sob tratamento com hidralazina ou hipoglicemiantes orais (ambos com 15%), e metildopa (10%). O risco para a prescrição de ADT nos pacientes em uso de beta-bloqueadores foi de 1,5 (IC 95%=1,4-1,7) relativamente aos indivíduos tomando hidralazina ou hipoglicemiantes. Todos os representantes dos beta-bloqueadores se associaram de forma significativa com o uso de ADT, independente de sua maior ou menor capacidade de ultrapassar a barreira hemato-encefálica. Os autores concluíram, a partir desse desfecho substituto (prescrição de ADT), que o uso de beta-bloqueadores se relaciona com maior risco de depressão (63). Outro estudo que utilizou banco de dados de registro de prescrições médicas foi baseado no Saskatchewan Prescription Drug Plan (SPDP) que contém registros de mais de 90% da população de uma cidade da Suécia, com aproximadamente 980000 habitantes. Dos 3218 indivíduos que iniciaram tratamento com beta-bloqueadores, 6,4% receberam uma prescrição posterior de antidepressivos, contra 2,8% dos indivíduos que não faziam uso regular de medicações (controles). O risco de prescrição de ADT para os pacientes que iniciaram o uso de propranolol foi de 4,8 (IC 95%= 4,1-5,5) tomando-se como referência o uso de todas as outras medicações 2,1 (IC 95%=1,7-2,5) sob avaliação. Neste estudo os participantes com prescrição de beta-bloqueadores hidrofílicos receberam menos (2,5%) antidepressivos comparativamente aos indivíduos que receberam propranolol (9,5%), ou outros lipofílicos (3,9%). Os autores concluem haver um aumento do risco relativo para o uso de antidepressivos, um possível marcador de depressão, em indivíduos sob tratamento com propranolol, mas não com outros beta-bloqueadores (64). Os resultados desses dois estudos implicando o uso de beta-bloqueadores,

especialmente o propranolol, com uma maior frequência de uso de ADT não foi corroborado pelos achados de outra pesquisa com características semelhantes (65). Informações contidas no banco de dados do New Jersey Medicaid Management Information System foram utilizadas em um estudo de caso-controle que investigou a associação em questão. Os marcadores de depressão (desfechos) considerados nesse estudo foram o uso de antidepressivos, diagnóstico de depressão intra-hospitalar e emprego de eletroconvulsoterapia. A razão de chances (RC) para casos em pacientes que estavam tomando beta-bloqueadores foi 1,45 (IC 95%=1,29-1,62). Esta associação desapareceu (RC =0,98 IC= 0,87-1,12) após o controle para potenciais fatores de confusão, não considerados nos estudos anteriores, como uso concomitante de benzodiazepínicos, de outras medicações anti-hipertensivas, de marcadores medicamentosos de angina (nitratos, nifedipina, diltiazem, verapamil), de arritmias (disopiramida, procainamida, quinidina) e de enxaqueca (ergotamina).

Os resultados desses estudos que utilizaram informações geradas por bancos de dados de grandes sistemas de saúde, em que o registro de prescrição de beta-bloqueadores foi considerado como exposição, se constituíram nas principais fontes atuais da idéia de uma associação dessa exposição com uma maior incidência de depressão. Uma apreciação mais crítica desses estudos revela importantes limitações que comprometem a aplicabilidade de seus resultados na prática clínica diária: incerteza sobre a real utilização (ingestão) dos agentes; falta de controle para fatores sócio-demográficos potencialmente relacionados com depressão; não considerar as indicações alternativas dos beta-bloqueadores (ex: hipertireoidismo, cardiopatia isquêmica, arritmias cardíacas, tremores, enxaqueca e outras) e dos antidepressivos (ex: enxaqueca,

fibromialgia, dores neuropáticas, distúrbios do sono) e falta de controle para a utilização de outras medicações.

A incidência de depressão em indivíduos sob tratamento com beta-bloqueadores e outros agentes anti-hipertensivos foi investigada entre os participantes do Harvard Community Health Plan, uma organização de saúde de grande porte de New England, com registros médicos e farmacêuticos de aproximadamente 265.000 membros participantes. Evidências de depressão foi investigada nos 6 meses subsequentes ao registro da prescrição inicial de anti-hipertensivos, através da busca de 51 códigos sugestivos de depressão contidos no Computer-Stored Ambulatory Record entre abril de 1988 e junho de 1991. A taxa de depressão entre os indivíduos que receberam beta-bloqueadores e dos que receberam outros anti-hipertensivos foi de 5,8 e 9,6 por 1000 pessoas-ano de exposição, respectivamente. Nenhum caso de depressão maior foi identificado entre os 704 pacientes que iniciaram tratamento com propranolol. Entre os bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima de conversão e diuréticos, a taxa foi de 12,7 , 7,9 e 9,3 por 1000 pessoas-ano de exposição, respectivamente. O risco relativo para depressão, ajustado para sexo e idade, com o uso de beta-bloqueadores comparativamente aos outros anti-hipertensivos foi 0,8 (IC 95% 0,3-1,9). Os autores concluíram não haver maior ocorrência de depressão nos indivíduos sob tratamento com beta-bloqueadores do que entre os demais participantes da investigação (66). Apesar de uma melhor definição dos casos de depressão, este estudo contém várias das limitações encontradas nas pesquisas que utilizaram registros históricos de bancos de dados de sistemas de saúde.

Como pode ser observado pelos resultados dos vários estudos descritos nesta revisão, a questão que envolve uma possível relação entre o uso de alguns agentes anti-hipertensivos, especialmente os beta-bloqueadores, e a ocorrência de depressão, permanece não resolvida. A suspeita desta associação resulta na redução de sua utilização por parte dos médicos, privando os pacientes dos seus conhecidos benefícios no manejo da hipertensão (67) , na redução da morbimortalidade cardiovascular de pacientes com doença arterial coronariana (68) e insuficiência cardíaca (69), no controle de arritmias cardíacas, além das suas indicações alternativas já referidas. Soma-se a estes benefícios suas comparações favoráveis nas análises de custo-efetividade (70) e o fato de estar disponível gratuitamente na rede pública de saúde. A literatura concernente disponível foi incapaz de responder se os sintomas depressivos presentes em pacientes sob tratamento com beta-bloqueadores apresentam relação causal ou ocorrem de forma coincidente. A maior parte das publicações que fundamentaram essa associação são baseadas em relatos e séries de casos. Os ensaios clínicos de drogas anti-hipertensivas que, de diferentes formas, abordaram a questão não confirmaram esta suspeita. De forma contrária, os estudos baseados em registros de bancos de dados de grandes sistemas de saúde mostraram uma tendência em corroborar a existência desta associação. A inconsistência das conclusões geradas pelos resultados de todos esses estudos decorre parcialmente da qualidade dos delineamentos empregados e das diferentes definições e instrumentos de medida empregados na definição de depressão.

Delimitação das questões de pesquisa e objetivos

A revisão apresentada demonstra que, apesar de muito investigadas, persistem incertas as relações entre hipertensão arterial, depressão e fármacos anti-hipertensivos. Realça-se a existência de poucos estudos realizados em populações não selecionadas por algum método sistemático e, mesmo entre estes, a aferição indireta de depressão ou da pressão arterial. Assim, se justificam os objetivos da presente tese, que se materializam no dois trabalhos originais a seguir apresentados:

1. Investigar a associação entre hipertensão arterial e depressão em amostra representativa da população adulta de Porto Alegre.
2. Investigar a associação entre o uso de fármacos anti-hipertensivos e depressão entre os indivíduos hipertensos identificados em amostra representativa da população adulta de Porto Alegre.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray CJL, Lopez AD, editors. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, Mass.: Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank; 1996. [Global burden of disease and injury series; v. 1]
2. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA. 1996;275:1571-6.
3. Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC. Prevalência da hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Porto Alegre: estudo de base populacional. Arq Bras Cardiol. 1995; 63:473-9.
4. Ayres JE. Prevalência da hipertensão arterial na cidade de Piracicaba. Arq Bras Cardiol. 1991;57:33-6.
5. Lolio CA. Prevalência da hipertensão arterial em Araraquara. Arq Bras Cardiol. 1990;55:167-73.
6. Klein CH, Araújo JWG, Leal MC. Inquérito epidemiológico sobre hipertensão arterial em Volta Redonda – RJ. Cad Saude Pub. 1985;1:58-70.
7. Piccini RX, Victora CG. Hipertensão arterial sistêmica em area urbana no sul do Brasil: prevalência e fatores de risco. Rev Saude Publica. 1994;28:261-7.
8. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. J Hypertens. 2004;22:11-9.

9. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-Month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in United States. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:8-19.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-III-R. 3rd ed. rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.
11. Hwu HG, Yeh EK, Chang LY. Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan defined by the Chinese Diagnostic Interview Schedule. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;79:136-47.
12. Canino OJ, Bird HR, Shrout PE, Rubio-Stipec M, Bravo M, Martinez R, et al. The prevalence of specific psychiatric disorders in Puerto Rico. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44:727-35.
13. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;(420):21-7.
14. Almeida-Filho N, Mari J de J, Coutinho E, Franca JF, Fernandes J, Andreoli SB, et al. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry*. 1997;171:524-9.
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV™. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

16. Ahern DK, Gorkin L, Anderson JL, Tierney C, Hallstrom A, Ewart C, et al. Biobehavioral variables and mortality or cardiac arrest in the cardiac arrhythmia pilot study (CAPS). *Am J Cardiol.* 1990;66:59-62.
17. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA.* 1993;270:1819-25.
18. Frasure-Smith, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 1995;91:999-1005.
19. Hemingway H, Marmot M. Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. *BMJ.* 1999;318:1460-7.
20. Everson AS, Roberts RE, Goldberg DE, Kaplan GA. Depressive symptoms an increased risk of stroke mortality over 29-year period. *Arch Intern Med.* 1998;158:1133-8.
21. Jonas BS, Mussolino MA. Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosom Med.* 2000;62:463-71.
22. Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG, Berkman LF. Depressive symptomatology and hypertension-associated morbidity and mortality in older adults. *Psychosom Med.* 1995;57:427-35.
23. Larson SL, Owens PL, Ford D, Eaton W. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke: thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study. *Stroke.* 2001;32:1979-83.
24. Anda R, Williamson D, Jones D, Macera C, Eaker E, Glassman A, et al. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. *Epidemiology.* 1993;4:285-94.

25. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation*. 1996;93:1976-80.
26. Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang N, Klag MJ. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men. The Precursors Study. *Arch Intern Med*. 1988;158:1422-6.
27. Siever LJ, Davis KL. Overview: toward a dysregulation hypothesis of depression. *Am J Psychiatry*. 1985;142:1017-31.
28. Waked EG, Jutai JW. Baseline and reactivity measures of blood pressure and negative affect in borderline hypertension. *Physiol Behav*. 1990;47:265-71.
29. Uchino BN, Cacioppo JT, Kiecolt-Glaser JK. The relationship between social support and physiological processes: a review with emphasis on underlying mechanisms and implications for health. *Psychol Bull*. 1996;119:488-531.
30. Ziegelstein RC, Bush DE, Fauerbach JA. Depression, adherence behavior, and coronary disease outcomes. *Arch Intern Med*. 1998;158:808-9.
31. Carney RM, Freedland KE, Eisen SA, Rich MW, Jaffe AS. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychol*. 1995;14:88-90.
32. Regier DA, Myers JK, Kramer M, Robins LN, Blazer DG, Hough RL, et al. The NIMH Epidemiologic Catchment Area Program: historical context, major objectives, and study population characteristics. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:934-41.
33. Wells KB, Golding JM, Burnam MA. Chronic medical conditions in a sample of the general population with anxiety, affective, and substance use disorders. *Am J Psychiatry*. 1989;146:1440-6.

34. Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Fam Med.* 1997;6:43-9.
35. Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Arch Intern Med.* 2000;160:1495-500.
36. Yan LL, Liu K, Matthews KA, Daviglius ML, Ferguson TF, Kiefe CI. Psychosocial factors and risk of hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *JAMA.* 2003;290:2138-48.
37. Jonas BS, Lando JF. Negative affect as a prospective risk factor for hypertension. *Psychosom Med.* 2000;62:188-96.
38. Murrell SA, Himmelfarb S, Wright K. Prevalence of depression and its correlates in older adults. *Am J Epidemiol.* 1983;117:173-85.
39. Mendes de Leon CF, Krumholtz HM, Seeman TS, Vaccarino V, Williams CS, Kasl SV, et al. Depression and risk of coronary heart disease in elderly men and women: New Haven EPESE, 1982-1991. Established Populations for the Epidemiologic Studies of the Elderly. *Arch Intern Med.* 1998;158:2341-8.
40. Raikkonen K, Matthews KA, Kuller LH. Trajectory of psychological risk and incident hypertension in middle-aged women. *Hypertension.* 2001;38:798-802.
41. Wiklund I. Quality of life and cost-effectiveness in the treatment of hypertension. *J Clin Pharm Ther.* 1994;19:81-7.

42. Willcox SM, Himmelstein DU, Woolhandler S. Inappropriate drug prescribing for the community-dwelling elderly. *JAMA*. 1994;272:292-6.
43. Siegel D, Lopez J. Trends in antihypertensive drug use in the United States: do the JNC V recommendations affect prescribing? Fifth Joint National Commission on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 1997;278:1745-8.
44. Achor RWP, Hanson NO, Gifford RW Jr. Hypertension treated with *Rauwolfia serpentina* (whole root) and with reserpine; controlled study disclosing occasional severe depression. *J Am Med Assoc*. 1955;159:841-5.
45. Muller JC, Pryor WW, Gibbons JE, Orgain ES. Depression and anxiety occurring during *Rauwolfia* therapy. *J Am Med Assoc*. 1955;159:836-9.
46. Quetsch RM, Achor RW, Litin EM, Faucett RL. Depressive reactions in hypertensive patients; a comparison of those treated with *Rauwolfia* and those receiving no specific antihypertensive treatment. *Circulation*. 1959;19:366-75.
47. McKinney WT Jr, Kane FJ Jr. Depression with the use of alpha-methyldopa. *Am J Psychiatry*. 1967;124:80-1.
48. Adler S. Methyldopa-induced decrease in mental activity. *JAMA*. 1974;230:1428-9.
49. Waal HJ. Propranolol-induced depression. *Br Med J*. 1967;2:50.
50. Oppenheim G. Propranolol-induced depression: mechanism and management. *Aust N Z J Psychiatry*. 1983;17:400-2.
51. Pollack MH, Rosenbaum JF, Cassem NH. Propranolol and depression revisited: three cases and a review. *J Nerv Ment Dis*. 1985;173:118-9.

52. Yudofsky SC. Beta-blockers and depression: the clinician's dilemma. *JAMA*. 1992;267:1826-7.
53. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965;122:509-22.
54. Bunney WE Jr, Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions: a review. *Arch Gen Psychiatry*. 1965;13:483-94.
55. DeMuth GW, Ackerman SH. alpha-Methyldopa and depression: a clinical study and review of the literature. *Am J Psychiatry*. 1983;140:534-8.
56. Kostis JB, Rosen RC. Central nervous system effects of beta-adrenergic-blocking drugs: the role of ancillary properties. *Circulation*. 1987;75:204-12.
57. Drayer DE. Lipophilicity, hydrophilicity, and the central nervous system side effects of beta blockers. *Pharmacotherapy*. 1987;7:87-91.
58. Hallberg H, Almgren O, Svensson TH. Reduced brain serotonergic activity after repeated treatment with beta-adrenoceptor antagonists. *Psychopharmacology (Berl)*. 1982;76:114-7.
59. Goldstein G, Materson BJ, Cushman WC, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA, et al. Treatment of hypertension in the elderly: II. Cognitive and behavioral function. Results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hypertension*. 1990;15:361-9.
60. Prisant LM, Spruill WJ, Fincham JE, Wade WE, Carr AA, Adams MA. Depression associated with antihypertensive drugs. *J Fam Pract*. 1991;33:481-5.

61. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*. 2002;288:351-7.
62. Applegate WB, Pressel S, Wittes J, Luhr J, Shekelle RB, Camel GH, et al. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med*. 1994;154:2154-60.
63. Avorn J, Everitt DE, Weiss S. Increased antidepressant use in patients prescribed beta-blockers. *JAMA*. 1986;255:357-60.
64. Thiessen BQ, Wallace SM, Blackburn JL, Wilson TW, Bergman U. Increased prescribing of antidepressants subsequent to beta-blocker therapy. *Arch Intern Med*. 1990;150:2286-90.
65. Bright RA, Everitt DE. Beta-blockers and depression. Evidence against an association. *JAMA*. 1992;267:1783-7.
66. Gerstman BB, Jolson HM, Bauer M, Cho P, Livingston JM, Platt R. The incidence of depression in new users of beta-blockers and selected antihypertensives. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:809-15.
67. The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment on high blood pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157:2413-46.
68. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318:1730-7.

69. Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101:558-69.
70. Edelson JT, Weinstein MC, Tosteson AN, Williams L, Lee TH, Goldman L. Long-term cost-effectiveness of various initial monotherapies for mild to moderate hypertension. *JAMA*. 1990;263:407-13.

ARTIGO 1 EM INGLÊS

Absence of association between depression and hypertension: a population-based study

Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Pereira GM, Gus M, Fuchs FD

Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos, 2350, 90.035-003, Porto Alegre, RS, Brazil

Division of Clinical Pharmacology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

Department of Social Medicine, Programa de Pós-graduação em Medicina, Clínica Médica, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Correspondence and requests for reprints to Flávio Danni Fuchs MD, PhD, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos, 2350, 90.035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

Tel./fax: +55 5133168420; e-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

ABSTRACT

Background: The association between hypertension and depression, two highly prevalent medical disorders, has been proposed but not consistently demonstrated.

Objective: To investigate the association between major depression and hypertension in a population-based sample of adults.

Methods: In a cross-sectional study we evaluated this association in a representative sample of adults from Porto Alegre, RS, Brazil. Assessment of demographic data, education, cigarette smoking, per capita income, alcoholic beverages consumption, and other characteristics was done with a pre-tested questionnaire. Depression was investigated according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, and hypertension was defined as the mean of two blood pressure readings $\geq 140/90$ mm Hg or use of antihypertensive agents.

Results: A total of 1174 participants were interviewed. The prevalence of major depression and hypertension were 12.4% (95% CI 10.5 – 14.3) and 34.7% (95% CI 32.2- 37.4), respectively. Systolic and diastolic blood pressure of individuals with and without depression was not different after adjustment for age and gender. Lifetime episodic major depression was not associated with hypertension in the

univariate analysis (RR=0.96, 95%CI= 0.76-1.23) and after adjustment for several potential confounding factors (RR=1.15; 95% CI 0.75 – 1.76).

Conclusion: Hypertension and depression were not associated in free-living adults. The frequent concomitant occurrence of both conditions observed in clinical practice should be ascribed to chance.

Keywords: Depressive Disorder; Depression; Major depression; Hypertension; Mood disorders; High blood pressure; Cross-sectional Study

INTRODUCTION

Depression and hypertension are ranked among the leading causes of worldwide burden of disease (1). The most common psychiatric disorders in the United States are major depression and alcohol dependence (2). Lifetime prevalence of depression in China (3) was 8.8%. Fourteen per cent from a representative random sample of non-institutionalized inhabitants from Belgium, France, Germany, Italy, the Netherlands and Spain aged 18 or older reported a lifetime history of any mood disorder and major depression was the most prevalent (4). The prevalence of major depression in three metropolitan areas of Brazil ranged from 3%, in São Paulo and Brasília, to 10% in Porto Alegre (5).

Several population-based surveys identified the prevalence of hypertension around 30% in different Brazilian cities (6,7,8,9,10), ranging from 5 to 70% in other countries (11).

Depressive disorders have been associated with the development of coronary artery disease (12,13), stroke (14), and hypertension (15,16) in population-based studies. Other studies, however, have not found an association between depression and hypertension (17-21). The contrasting findings of some studies may result from bias in the selection of participants and the use of different diagnostic criteria of depression and hypertension. We tried to avoid most of these shortcomings in this investigation, which aimed to evaluate the association of depression and hypertension in a representative sample of adults living in the urban area of Porto Alegre, Brazil.

METHODS

This cross-sectional study included men and women, aged 18 years or older, living in the urban area of Porto Alegre, a state capital with more than 1.5 million inhabitants in southern Brazil. They were selected through a multi-stage population-based sampling, from 1996 to 1998. Details of design and other results of this survey have been published (6, 22-25).

Participants were interviewed at home, using a pre-tested and structured questionnaire, which included evaluation of demographic characteristics and questions pertaining to education (years at school), alcoholic beverage consumption, physical activity at leisure time and other variables. Alcohol consumption was assessed by the pattern of consumption of alcoholic beverages (frequency-amount questions) and in the concentration of ethanol in beer, wine, and hard liquors. The participants were classified as non-drinkers, social drinkers (1-29 g/day) or abusers (≥ 30 g/day) (22).

Sedentary at leisure-time was investigated through questions developed by the National Public Health Institute in Helsinki, Finland, to the North Karelia Project, translated to Portuguese and tested in a previous study (26). Participants were classified as sedentary at leisure time when they were not involved in any kind of physical activity. Height (m) and weight (kg) were measured and body mass index (BMI) was calculated (kg/m^2). Sitting blood pressure was measured following standardized recommendations (27) with periodically calibrated aneroid sphygmomanometers (Diasyst. Montagem e Comércio Ltda, São Paulo, SP, Brasil). Hypertension was diagnosed by systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg or

diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg (mean of two measurements) or use of antihypertensive agents. Blood pressure was classified according to the Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII) criteria: normal blood pressure (<120 and < 80 mm Hg); prehypertension (120-139 or 80-89 mm Hg); stage 1 hypertension (140-159 or 90-99 mm Hg); stage 2 hypertension or greater (≥ 160 or ≥ 100 mm Hg) (27).

Major depression was diagnosed using an interview guide for evaluating psychiatric disorders (28). Case definitions for depression were based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-V) criteria (29): presence of sadness or loss of interest or pleasure in most usual activities, together with at least five, out of nine, DSM-IV clusters of symptoms: sadness, loss of interest, sleep difficulties, lost of appetite or weight, fatigue, difficulty in concentrating, psychomotor agitation or retardation, low self-esteem or guilt, and thoughts of death or suicide. The symptoms had to be present most of the day, almost everyday for at least two weeks, and should not be attributed to the use of a substance (licit or illicit) or medical condition (e.g., hypothyroidism). The symptoms must have resulted in changing of functioning or some daily activities impairment.

Interviewers were trained in the application of the questionnaire and in the measurement of blood pressure using a double hearing-line stethoscope. Additionally, interviewers were certified to apply the DSM-IV by a psychiatrist. Besides the supervision of the data collection, approximately 10% of the interviews, selected at random, were repeated for quality control purpose.

Pearson chi-square was used to test the associations and risk ratios (RR) were calculated. Multiple logistic regression was used to examine the independent association of depression with hypertension. The modeling was constructed using the variables associated with hypertension (age, skin color, education, alcohol consumption, BMI, exercise) in the bivariate analysis, which might be confounding variables in the association with depression. Analysis of covariance (ANCOVA) was used to compare the mean systolic and diastolic blood pressure according to the depression status adjusting for gender and age. Two-tailed P values lower than 0.05 were regarded as statistically significant.

The sample size was calculated based on simulations of prevalence of hypertension by the presence of depression. A total of 1003 individuals would be able to detect a risk ratio of 1.5 by the presence of depression, with a power of 80% and 5% significance level, assuming 37% prevalence of hypertension among exposed and 25% among non-exposed. An over sample of approximately 20% was added to account for refusals, losses and multivariate analysis. Since hypertension is a common disease, the adjusted odds ratios derived from the logistic regression were transformed in prevalence ratios according to the method of Zhang and Yu (30). The study was approved by the Ethical Committee of our institution and all participants gave consent to participate.

RESULTS

A total of 1174 participants, which represent 90% of the eligible population, were interviewed and had blood pressure and anthropometric measurements determined. Their mean age was 44.7 ± 17.2 years, 515 (43.9%) were male and 79.6% declared themselves as whites. The comparison of several characteristics with the data from the census conducted in Brazil in 2002 showed that the sample was representative of the city.

The prevalence of hypertension (blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg or use of antihypertensive agents) was 34.7% (95% CI 32.2-37.4%). Major depression, according to the DSM-IV criteria, was present on 12.4% (95% CI 10.5-14.3%) of subjects, being more frequent among women (17.3% vs. 6.2%; $P < 0.001$).

The association between hypertension and their potential crude risk factors are presented on Table 1. The prevalence of hypertension increased with age, among individuals who declared to be non-white and with low educational level, and in individuals sedentary at leisure-time. Social drinkers had lower prevalence of hypertension (29%) in comparison to non-drinkers (39%) and abusers (40%). Depression was not associated with the prevalence of hypertension.

Figure 1 shows that depression was not associated with hypertension in the multivariate model (Risk ratio=1.15; 95% CI 0.75-1.76), after the adjustment for age, skin color, education, body mass index, beverage alcohol consumption, and lack of physical activity at leisure-time.

The proportion of depressive and non-depressive subjects was similar in each category of the JNC VII report ($P=0.6$) (Figure 2).

Systolic and diastolic mean blood pressure was similar in subjects with and without depression after adjustment for age and gender (Table 2).

DISCUSSION

This study was able to estimate the prevalence of hypertension and depression in the city of Porto Alegre within narrow confidence intervals. The prevalence of hypertension was similar to that described in a previous survey in the city (6) and in developed countries (31,32). The lifetime prevalence of depression was among the estimates reported in different populations (33,34), and close to the estimates obtained with same diagnostic criteria (2-5,35). The variability of prevalence rates may be ascribed to the use of distinct sampling and diagnostic criteria or may be attributed to real differences between countries and populations. The higher prevalence of depression in women is consistent with the findings of other epidemiological surveys (2,4,35).

In this survey depression was not associated with hypertension, differently of other cross-sectional (36-38) and cohort studies (15, 16). Depression has been found to predict hypertension incidence for adults who had high depression scores based on the General Well-Being Schedule, in a prospective population-based study with a mean length of follow-up of 9 years (15). Biological plausibility and findings from some epidemiological studies have supported the notion that mood disorders are risk factors for hypertension. There is some evidence that the regulation of adrenergic activity often fails in those with clinical depression (39), and such adrenergic alterations may play a role in sustaining blood pressure elevations over time. With respect to behavioral mechanisms, depression is associated with unhealthy lifestyle behaviors and poor patient compliance (40, 41).

On the other hand, studies well designed, with more precise evaluation of depression and blood pressure, have not found an association between depression and hypertension (17, 19, 42, 43). Baseline levels of depression were not associated with the incidence of hypertension in a cohort of climacteric women (42). There is some conflicting data from the CARDIA study, which reported negative (42) and positive (16) associations. The positive associations were restricted to black participants and only for the 160/95 mm Hg criterion for the diagnosis of hypertension. In these cohort studies, however, the investigation of the association between depression and hypertension was a secondary objective.

There is only one study using data on DSM-defined psychiatric disorders in a representative sample of the general population, in a cross-sectional design, to investigate its association with chronic medical conditions (36). Hypertension was more prevalent in individuals with lifetime major depression, adjusted for age and sex, than in persons without lifetime mood disorders. Such association was weakened after control for concurrent anxiety disorders, and was not present in participants with depression recently diagnosed (< 6 months). The self-report measure of specific chronic medical conditions, such as hypertension, is a limitation pointed by the authors.

In conclusion, we demonstrate, in a population-based study, with a careful diagnosis of depression and hypertension, that there is no association between this mood disorder and blood pressure. The relatively large amount of studies showing the absence of any consistent relationship between high blood pressure and depression should be incorporated into clinical practice, assuming that the presence of both conditions in the same patient may be ascribed to chance.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported, in part, by grants from Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq) e Fundação de Amparo a Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Table 1. The association between hypertension and some selected characteristics (N = 1174)

	N	Hypertension %	Risk Ratio	95% CI	P value
Gender					0.9
Female	695	34.4	1.00*		
Male	515	35.0	1.02	0.87-1.19	
Age (years)					<0.001
18-29	252	7.1	1.00*		
30-39	275	18.5	1.48	1.25-1.75	
40-49	230	33.5	4.68	2.90-7.58	
50-59	156	55.1	7.72	4.84-12.31	
≥ 60	261	67.0	9.39	5.97-14.77	
Self-report skin color					<0.001
White	935	32.2	1.00*		
Non-white	239	44.4	1.38	1.16-1.63	
Education (years at school)					<0.001
0-4	224	54.5	2.30	1.83-2.90	
5-8	302	39.7	1.68	1.32-2.14	
9-11	331	27.2	1.15	0.88-1.50	
> 11	317	23.7	1.00*		
Smoking					0.002
Current smoker	384	29.4	0.86	0.71-1.04	
No	632	34.8	1.00*		
Ex-smoker	158	45.6	1.31	1.07-1.60	
BMI (kg/m ²)					<0.001
< 25	612	22.4	1.00*		
25-29	399	43.9	1.96	1.63-2.36	
≥ 30	163	58.3	2.60	2.14-3.17	
Alcoholic beverage consumption (g/day)					<0.001
No	530	39.4	1.00*		
< 30	544	29.0	0.74	0.62-0.87	
≥ 30	100	40.0	1.01	0.78-1.32	
Sedentary at leisure time					0.014
No	371	29.6	1.00*		
Yes	803	37.0	1.25	1.04-1.49	
Depression					0.8
No	1028	34.8	1.00*		
Yes	146	33.6	0.96	0.76-1.23	

* Reference category

Table 2. Means (\pm SE) of systolic and diastolic blood pressure by depression status

Depression	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)
Yes	128.6 \pm 1.7	78.4 \pm 1.1
No	129.0 \pm 0.6	77.1 \pm 0.4
P value	0.8	0.3

*Adjusted for age and gender

Fig. 1. Risk ratio (95% CI) for hypertension: results of the logistic regression model

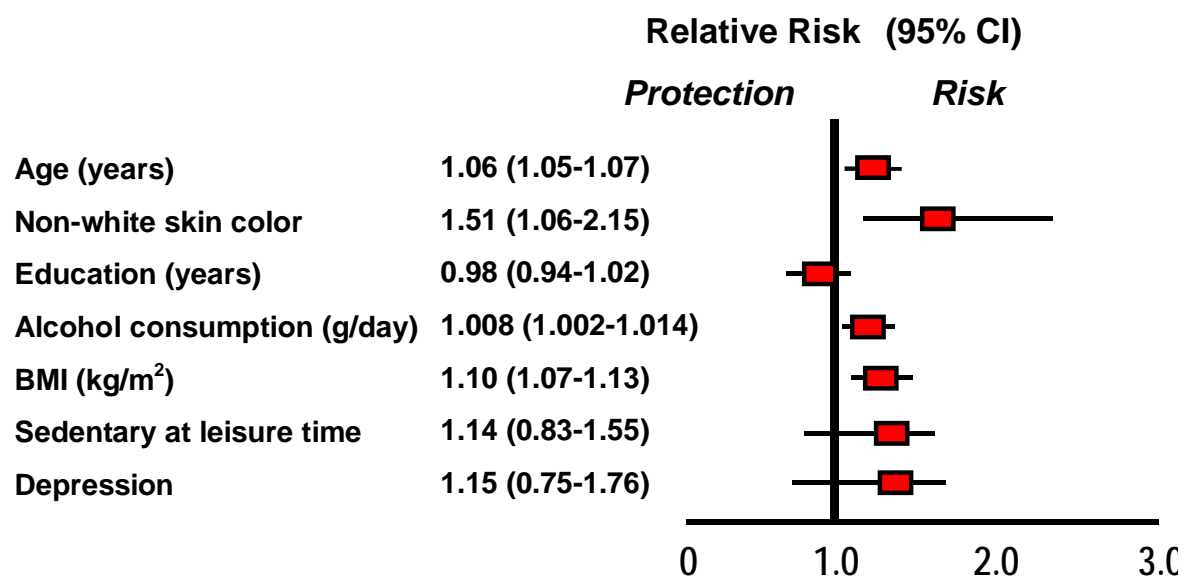
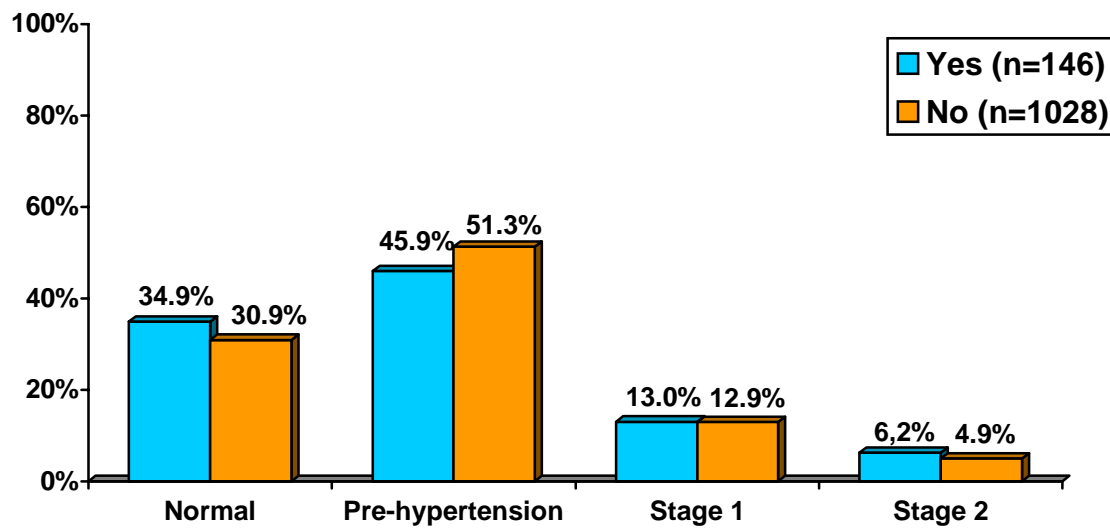


Figure 2. Association between blood pressure classified according to the Seventh Joint National Committee criteria and depression



REFERENCES

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1436-1442.
2. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-Month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in United States. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:8-19.
3. Hwu HG, Yeh EK, Chang LY. Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan defined by the Chinese Diagnostic Interview Schedule. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;79:136-147.
4. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;(420):21-27.
5. Almeida-Filho N, Mari J de J, Coutinho E, Franca JF, Fernandes J, Andreoli SB, et al. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry*. 1997;171:524-529.
6. Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC. [Prevalence of hypertension and associated factors in Porto Alegre: a population-based study.] *Arq Bras Cardiol*. 1995; 63:473-479. (por)
7. Ayres JE. [Prevalence of arterial hypertension in Piracicaba City.] *Arq Bras Cardiol*. 1991;57:33-36. (por)

8. Lolio CA. [Prevalence of arterial hypertension in Araraquara, Brazil.] *Arq Bras Cardiol.* 1990;55:167-173. (por)
9. Klein CH, Araújo JWG, Leal MC. [Epidemiological survey on hypertension in Volta Redonda - RJ.] *Cad Saude Pub.* 1985;1:58-70.(por)
10. Piccini RX, Victora CG. [Systemic arterial hypertension in an urban area of southern Brazil: prevalence and risk factors.] *Rev Saude Publica.* 1994;28:261-267. (por)
11. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens.* 2004;22:11-19.
12. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation.* 1996;93:1976-1980.
13. Anda R, Williamson D, Jones D, Macera C, Eaker E, Glassman A, et al. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. *Epidemiology.* 1993;4:285-294.
14. Everson AS, Roberts RE, Goldberg DE, Kaplan GA. Depressive symptoms an increased risk of stroke mortality over 29-year period. *Arch Intern Med.* 1998;158:1133-1138.
15. Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Fam Med.* 1997;6:43-49.
16. Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study?

- Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Arch Intern Med.* 2000;160:1495-1500.
17. Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG, Berkman LF. Depressive symptomatology and hypertension-associated morbidity and mortality in older adults. *Psychosom Med.* 1995;57:427-435.
 18. Goldberg EL, Comstock GW, Graves CG. Psychosocial factors and blood pressure. *Psychol Med.* 1980;10:243-255.
 19. Jones-Webb R, Jacobs DR Jr, Flack JM, Liu K. Relationships between depressive symptoms, anxiety, alcohol consumption, and blood pressure: results from the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996;20:420-427.
 20. Davidson K, MacGregor MW, MacLean D. Anxiety, hostility, anger expression, and blood pressure in a population-based sample: the NSHS Study. *Ann Behav Med.* 1988;20 Suppl:S78.
 21. Wells KB, Rogers W, Burnam MA, Camp P. Course of depression in patients with hypertension, myocardial infarction, or insulin-dependent diabetes. *Am J Psychiatry.* 1993;150:632-638.
 22. Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, Bredemeier M, Duncan BB. Alcohol intake and blood pressure: the importance of time elapsed since last drink. *J Hypertens.* 1998;16:175-180.
 23. Fuchs FD, Moreira LB, Pires CP, Torres FS, Furtado MV, Moraes RS, et al. Absence of association between hypertension and epistaxis: a population-based study. *Blood Press.* 2003;12:145-148.

24. Moraes RS, Fuchs FD, Moreira LB, Wiehe M, Pereira GM, Fuchs SC. Risk factors for cardiovascular disease in a Brazilian population-based cohort study. *Int J Cardiol.* 2003 ;90:205-211.
25. Gus M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Wiehe M, Silva AF, et al. Association between different measurements of obesity and the incidence of hypertension. *Am J Hypertens.* 2004;17:50-53.
26. Duncan BB, Schmidt MI, Polanczyk CA, Homrich CS, Rosa RS, Achutti AC. [Risk factors for non-communicable diseases in a metropolitan area in the south of Brazil: prevalence and simultaneity]. *Rev Saude Publica.* 1993;27:43-48. (por)
27. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-2572.
28. Zimmermann M. *Interview guide for evaluating DSM-IV psychiatric disorders and the mental status examination.* East Greenwich, RI: Psych Products Press; 1994.
29. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV™.* 4th.ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

30. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA*. 1998;280:1690-1691.
31. Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Cambou JP, Ferrieres J. Trends in hypertension prevalence and management in Southwestern France, 1985-1996. *J Clin Epidemiol*. 2000;53:1230-1235.
32. Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, de la Cruz Troca JJ, Guallar-Castillon P, del Rey Calero J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension*. 1998;32:998-1002.
33. Frerichs RR, Aneshensel CS, Clark VA. Prevalence of depression in Los Angeles County. *Am J Epidemiol*. 1981;113:691-699.
34. Eaton WW, Kessler LG. Rates of symptoms of depression in a national sample. *Am J Epidemiol*. 1981;114:528-538.
35. Faravelli C, Guerrini Degl'Innocenti B, Aiazzi L, Incerpi G, Pallanti S. Epidemiology of mood disorders: a community survey in Florence. *J Affect Disord*. 1990;20:135-141.
36. Wells KB, Golding JM, Burnam MA. Chronic medical conditions in a sample of the general population with anxiety, affective, and substance use disorders. *Am J Psychiatry*. 1989;146:1440-1446.
37. Gaynes BN, Burns BJ, Tweed DL, Erickson P. Depression and health-related quality of life. *J Nerv Ment Dis*. 2002 ;190:799-806.
38. Whooley MA, Browner WS. Association between depressive symptoms and mortality in older women: study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med*. 1998;158:2129-2135.

39. Siever LJ, Davis KL. Overview: toward a dysregulation hypothesis of depression. *Am J Psychiatry*. 1985;142:1017-1031.
40. Ziegelstein RC, Bush DE, Fauerbach JA. Depression, adherence behavior, and coronary disease outcomes. *Arch Intern Med*. 1998;158:808-809.
41. Carney RM, Freedland KE, Eisen SA, Rich MW, Jaffe AS. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychol*. 1995;14:88-90.
42. Raikkonen K, Matthews KA, Kuller LH. Trajectory of psychological risk and incident hypertension in middle-aged women. *Hypertension*. 2001;38:798-802.
43. Yan LL, Liu K, Matthews KA, Daviglius ML, Ferguson TF, Kiefe CI. Psychosocial factors and risk of hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *JAMA*. 2003;290:2138-2148.

ARTIGO 1 EM PORTUGUÊS

**Ausência de associação entre depressão e hipertensão: um
estudo de base populacional**

Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Pereira GM, Gus M, Fuchs FD

Divisão de Cardiologia e Farmacologia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos, 2350, 90.035-003, Porto Alegre, RS, Brasil

Departamento of Medicina Social, Escola of Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Endereço para correspondência:

Flávio Danni Fuchs

Serviço de Cardiologia, Sala 2061

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

90 035-003, Porto Alegre, RS

RESUMO

Introdução: A associação entre hipertensão e depressão, dois distúrbios clínicos de elevada prevalência, tem sido proposta, mas não consistentemente demonstrada.

Objetivo: Investigar a associação entre depressão maior e hipertensão arterial em adultos de uma amostra populacional.

Métodos: Estudamos essa associação num estudo transversal de uma amostra representativa dos adultos de Porto Alegre, RS, Brasil. Um questionário pré-testado foi aplicado abordando dados demográficos, escolaridade, tabagismo, renda *per capita*, consumo de bebidas alcoólicas, e outras características. Depressão foi investigada de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Distúrbios Mentais (DSM), quarta edição, e hipertensão foi definida como a média de duas medidas $\geq 140/90$ mm Hg ou uso de agentes anti-hipertensivos.

Resultados: Um total de 1174 participantes foram entrevistados. A prevalência de depressão maior e hipertensão foi de 12,4% (IC 95% 10,5 – 14,3) e 34,7% (IC 95% 32,2- 37,4), respectivamente. A pressão arterial sistólica e diastólica dos indivíduos com e sem depressão não foi diferente ajustando-se para idade e gênero. Depressão maior episódica durante a vida não se associou com hipertensão na análise univariada (RR = 0,96, IC 95% 0,76-1,23) e após o ajuste para vários potenciais fatores de confusão (RR = 1,15; IC 95% 0,75 – 1,76).

Conclusão: Não foi encontrada associação entre hipertensão e depressão em indivíduos adultos de um estudo de base populacional. A freqüente ocorrência

concomitante de ambas condições, observadas na prática clínica, devem ser atribuídas ao acaso.

Palavras-chave:

Depressive Disorder; Depression; Major depression; Hypertension; Mood disorders; High blood pressure; Cross-sectional Study.

INTRODUÇÃO

Depressão e hipertensão arterial estão entre as doenças com maior impacto na saúde da população mundial (1). Os distúrbios psiquiátricos mais comuns nos Estados Unidos são depressão e alcoolismo (2). A prevalência de depressão durante a vida na China foi de 8,8% (3). Em uma amostra representativa de indivíduos com 18 anos ou mais provenientes da Bélgica, França, Alemanha, Itália, Holanda e Espanha, 14% apresentavam história de distúrbio do humor durante a vida e depressão maior foi o distúrbio mental mais freqüente (4). A prevalência de depressão maior em três áreas metropolitanas do Brasil variou de 3% em São Paulo e Brasília, a 10% em Porto Alegre (5).

Vários estudos de base populacional encontraram uma prevalência de hipertensão de aproximadamente 30% em diferentes cidades brasileiras (6, 7, 8, 9, 10), variando de 5 a 70% em outros países (11).

Os distúrbios depressivos têm sido associados com o desenvolvimento de doença arterial coronariana (12, 13), acidente vascular cerebral (14), e hipertensão (15, 16) em estudos de base populacional. Outros, entretanto, não encontraram associação entre depressão e hipertensão (17 – 21). Esses achados conflitantes podem ser resultantes de vieses na seleção dos participantes e do uso de diferentes critérios no diagnóstico de depressão e hipertensão. Tentamos evitar a maioria dessas falhas em nosso estudo, através da investigação dessa associação em uma amostra representativa da população adulta da região urbana de Porto Alegre, Brasil.

MÉTODOS

Este estudo transversal incluiu homens e mulheres, com 18 anos ou mais, residentes da área urbana de Porto Alegre, uma capital de estado com mais de 1,5 milhões de habitantes no sul do Brasil. Os participantes foram selecionados através de uma amostra populacional por estágios múltiplos, entre 1996 e 1998. Detalhes do delineamento e outros resultados desse estudo foram publicados previamente (6, 22, 25).

Os participantes foram entrevistados nos domicílios utilizando-se um questionário estruturado e pré-testado, que continha a avaliação de características demográficas e questões referentes à educação (anos de escola), consumo de bebidas alcoólicas, atividade física no lazer e outras variáveis. O consumo de álcool foi abordado através do padrão de consumo (questões sobre quantidade e frequência) e considerando a concentração de etanol na cerveja, vinho, e bebidas pesadas. Os participantes foram classificados em abstêmios, bebedores sociais (1-29 g/dia) ou abusadores (≥ 30 g/dia) (22).

Sedentarismo no lazer foi investigado através de questões desenvolvidas no *National Public Health Institute* em Helsinki, Finlândia, utilizadas no *North Karelia Project*, traduzidas para o português e aplicadas em um estudo anterior (26). Os participantes foram classificados como sedentários no lazer quando não estavam envolvidos em qualquer tipo de atividade física. Foram aferidos altura (m) e peso (Kg), e calculado (Kg/m^2) o índice de massa corporal (IMC). A pressão arterial em posição sentada foi medida seguindo as recomendações estabelecidas (27) com esfigmomanômetros aneróides calibrados periodicamente

(Diasyst. Montagem e Comércio Ltda, São Paulo,SP, Brasil). Hipertensão foi definida pela pressão sistólica ≥ 140 mm Hg ou pressão diastólica ≥ 90 mm Hg (média de duas medidas) ou uso de agentes anti-hipertensivos. A pressão arterial foi classificada de acordo com os critérios do *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII)*: pressão arterial normal (<120 e <80 mm Hg); pré-hipertensão (120-139 ou 80-89 mm Hg); hipertensão em estágio 1 (140-159 ou 90-99 mm Hg); hipertensão em estágio 2 (≥ 160 ou ≥ 100 mm Hg) (27).

Depressão maior foi diagnosticada utilizando-se um guia estruturado para abordar os critérios da quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM IV) (28): presença de tristeza ou perda do interesse ou prazer na maioria das atividades usuais, somados com no mínimo cinco, entre nove, de um conjunto de sintomas presentes no DSM-IV (29): tristeza, perda de interesse, distúrbios do sono, perda de apetite ou peso, fadiga, dificuldade de concentração, agitação ou retardo psicomotor, baixa auto-estima ou culpa, e pensamentos de morte ou suicídio. Os sintomas devem estar presentes a maior parte do dia, quase todos os dias por no mínimo duas semanas, e não deve ser atribuído ao uso de substância (lícitas ou ilícitas) ou distúrbios orgânicos (ex. hipotireoidismo). Os sintomas devem resultar em prejuízo no funcionamento e comprometimento nas atividades diárias.

Os entrevistadores foram treinados na aplicação do questionário e na medida da pressão arterial utilizando-se um estetoscópio de duas vias. Adicionalmente, receberam treinamento para aplicar o guia de entrevista com os critérios do DSM-IV por um psiquiatra.

O qui-quadrado de Pearson foi usado para testarem-se as associações, e os riscos relativos foram calculados. Regressão logística foi utilizada para examinar a associação independente entre depressão e hipertensão. O modelo foi construído utilizando-se as variáveis associadas com hipertensão (idade, cor da pele, escolaridade, consumo de álcool, IMC, atividade física) na análise bivarida, as quais são potenciais fatores de confusão na associação com depressão. Análise de covariância (ANCOVA) foi usada para comparar as pressões sistólica e diastólica médias, com depressão, ajustadas para gênero e idade. Valores de P bi-caudais menores do que 0,05 foi utilizados para determinar a significância estatística.

O tamanho da amostra foi calculado com base em simulações de prevalência de hipertensão na presença de depressão. Um total de 1003 indivíduos seriam necessários para detectar um risco de 1,5 na presença de depressão, com um poder de 80% e nível de significância de 5%, assumindo 37% de prevalência de hipertensão entre os expostos e 25% entre os não expostos. Uma amostra adicional de aproximadamente 20% foi adicionada para manter o poder frente a potenciais recusas, perdas e análise multivariada. Considerando ser a hipertensão uma doença comum, os riscos relativos ajustados derivados dos modelos de regressão logística foram transformados em razões de prevalência ajustadas de acordo com o método de Zhang e Yu (30). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da nossa instituição e todos os participantes deram o consentimento para sua participação.

RESULTADOS

Um total de 1174 participantes, representando 90% dos elegíveis, foram entrevistados e tiveram determinados sua pressão arterial e medidas antropométricas. A média de idade foi de $44,7 \pm 17,2$ anos, 515 (43,9%) eram homens e 79,6% declararam-se brancos. A comparação de várias características com os dados do censo, realizado no Brasil em 2002, evidenciou que a amostra foi representativa da cidade.

A prevalência de hipertensão (pressão arterial $\geq 140/90$ mm Hg ou uso de agentes anti-hipertensivos) foi de 34,7% (IC 95% 32,2-37,4%). Depressão maior durante a vida, de acordo com os critérios do DSM-IV, ocorreu em 12,4% (IC 95% 10,5-14,3) dos indivíduos, sendo mais freqüente entre as mulheres (17,3% versus 6,2%; $P < 0,001$).

A associação entre hipertensão e seus potenciais fatores de risco estão presentes na Tabela 1. A prevalência de hipertensão aumentou com a idade, nos indivíduos que se declararam não brancos e com baixa escolaridade, e em indivíduos sedentários no lazer. Bebedores sociais tiveram menor prevalência de hipertensão (29%) quando comparados com abstêmios (39%) e abusadores (40%). Depressão não se associou com a prevalência de hipertensão.

A Figura 1 mostra que depressão não se associou com hipertensão em um modelo multivariado (Risco relativo = 1,15; IC 95% 0,75-1,76), após ajuste para idade, cor da pele, escolaridade, IMC, consumo de bebidas alcoólicas, e falta de atividade física no lazer.

A proporção de indivíduos com e sem depressão foi similar em todas as categorias de classificação da pressão arterial do sétimo JNC ($P = 0,6$) (Figura 2).

As pressões sistólica e diastólica médias foram semelhantes nos indivíduos com e sem depressão após ajuste para idade e gênero (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Este estudo foi capaz de estimar a prevalência de hipertensão e depressão na cidade de Porto Alegre com intervalos de confiança reduzidos. A prevalência de hipertensão foi similar à descrita em estudos prévios realizados na cidade (6) e em países desenvolvidos (31, 32). A prevalência de depressão durante a vida situou-se entre as estimativas relatadas em diferentes populações (33, 34), e próxima daquelas obtidas quando foram utilizados os mesmos critérios diagnósticos (2-5, 35). A variabilidade das prevalências identificadas em outros estudos pode ser atribuída ao uso de amostras com características distintas e diferentes critérios diagnósticos ou ainda decorrer de diferenças reais entre países e populações. A maior prevalência de depressão encontrada entre as mulheres foi consistente com os achados de outros estudos epidemiológicos (2, 4, 35).

Em nosso estudo a depressão não se associou com hipertensão, diferentemente de outros estudos transversais (36-38) e de estudos de coorte (15, 16). Depressão foi capaz de prever a incidência de hipertensão em adultos que tiveram escores elevados de depressão de acordo com a escala General Well-Being (GWB), em um estudo prospectivo de base populacional com um segmento médio de 9 anos (15). A plausibilidade biológica e os achados de outros estudos epidemiológicos fundamentam a noção de que os distúrbios do humor são fatores de risco para hipertensão. Existem algumas evidências que a regulação da atividade adrenérgica está alterada nos indivíduos com depressão clínica (39), e que essas alterações poderiam ter um papel na elevação sustentada da pressão arterial. Com relação a mecanismos comportamentais, depressão é associada

com estilos de vida não saudáveis e a uma pobre aderência a tratamentos (40,41).

Por outro lado, estudos com melhor delineamento e com avaliação mais precisa de depressão e pressão arterial, não encontraram associação entre depressão e hipertensão (17, 19, 42, 43). Níveis basais de depressão não se associaram com a incidência de hipertensão numa coorte de mulheres no climatério (42). Os resultados do estudo CARDIA foram conflitantes, com relato de associação negativa (42) e positiva (16). A associação positiva foi restrita aos participantes negros e quando 160/95 mm Hg foi o critério para o diagnóstico de hipertensão. Nesses estudos de coorte, entretanto, a investigação da associação entre depressão e hipertensão se constituiu em um objetivo secundário.

Há apenas um estudo utilizando a definição de distúrbios psiquiátricos baseados no DSM em uma amostra representativa da população geral, num delineamento transversal, para investigação da sua associação com doenças crônicas (36). Hipertensão foi mais prevalente em indivíduos com depressão maior durante a vida, comparativamente aos indivíduos sem história de depressão, ajustado para idade e gênero. Essa associação perdeu força após controle para distúrbios de ansiedade, e não estava presente nos participantes com depressão de diagnóstico recente (<6 meses). Uma limitação apontada pelos autores foi o fato do diagnóstico das condições crônicas, como hipertensão, ter sido baseado apenas no relato dos pacientes serem portadores de tais condições.

Concluindo, nós demonstramos através de um cuidadoso diagnóstico de depressão e hipertensão, em um estudo de base populacional, que não há associação entre depressão e hipertensão arterial. A quantidade considerável de estudos mostrando a ausência de qualquer relação consistente entre pressão

arterial elevada e depressão deve ser incorporada à prática clínica, assumindo que a presença de ambas as condições ocorrendo no mesmo paciente podem ser atribuídas ao acaso.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi financiado, em parte, pelo Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Tabela 1. Associação entre hipertensão e algumas características selecionadas (N = 1174)

	N	Hipertensão %	RR	IC 95%	Valor P
Gênero					0,9
Feminino	695	34,4	1,00*		
Masculino	515	35,0	1,02	0,87-1,19	
Idade (anos)					<0,001
18-29	252	7,1	1,00*		
30-39	275	18,5	1,48	1,25-1,75	
40-49	230	33,5	4,68	2,90-7,58	
50-59	156	55,1	7,72	4,84-12,31	
≥ 60	261	67,0	9,39	5,97-14,77	
Cor a pele					<0,001
Branca	935	32,2	1,00*		
Não branca	239	44,4	1,38	1,16-1,63	
Educação (anos na escola)					<0,001
0-4	224	54,5	2,30	1,83-2,90	
5-8	302	39,7	1,68	1,32-2,14	
9-11	331	27,2	1,15	0,88-1,50	
> 11	317	23,7	1,00*		
Fumo					0,002
Fumantes	384	29,4	0,86	0,71-1,04	
Não	632	34,8	1,00*		
Ex-fumantes	158	45,6	1,31	1,07-1,60	
IMC (kg/m ²)					<0,001
< 25	612	22,4	1,00*		
25-29	399	43,9	1,96	1,63-2,36	
≥ 30	163	58,3	2,60	2,14-3,17	
Consumo de bebidas alcoólicas (g/dia)					<0,001
No	530	39,4	1,00*		
< 30	544	29,0	0,74	0,62-0,87	
≥ 30	100	40,0	1,01	0,78-1,32	
Sedentarismo no lazer					0,014
Não	371	29,6	1,00*		
Sim	803	37,0	1,25	1,04-1,49	
Depressão					0,8
Não	1028	34,8	1,00*		
Sim	146	33,6	0,96	0,76-1,23	

* Categoria de referência

Tabela 2. Média (\pm DP) da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) de acordo com a presença de depressão

Depressão	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
Sim	128,6 \pm 1,7	78,4 \pm 1,1
Não	129,0 \pm 0,6	77,1 \pm 0,4
Valor P	0,8	0,3

*Ajustado para idade e gênero

Figura 1. Risco relativo(IC 95%) para hipertensão: resultado do modelo de regressão logística

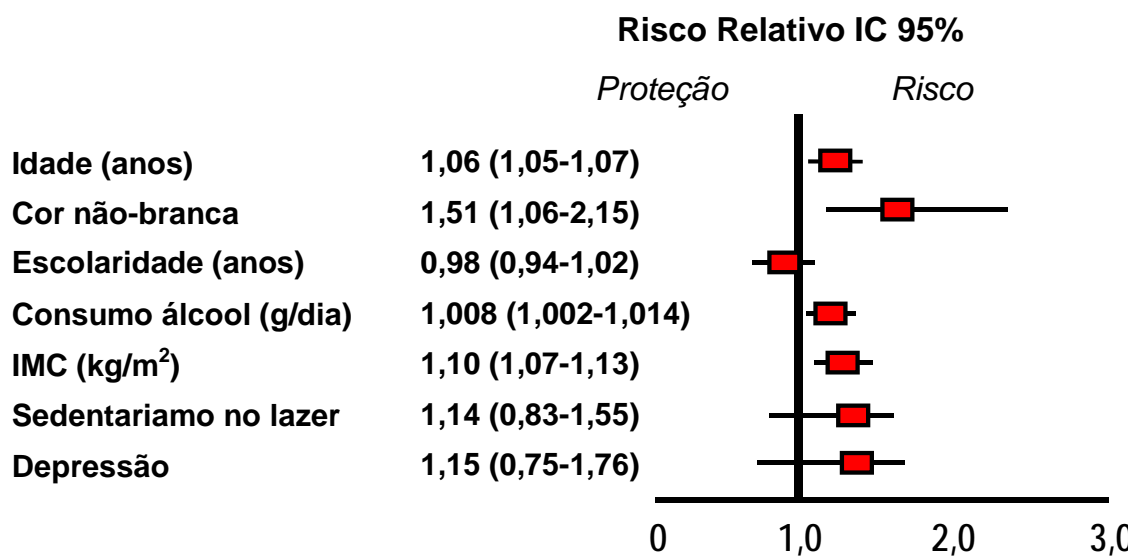
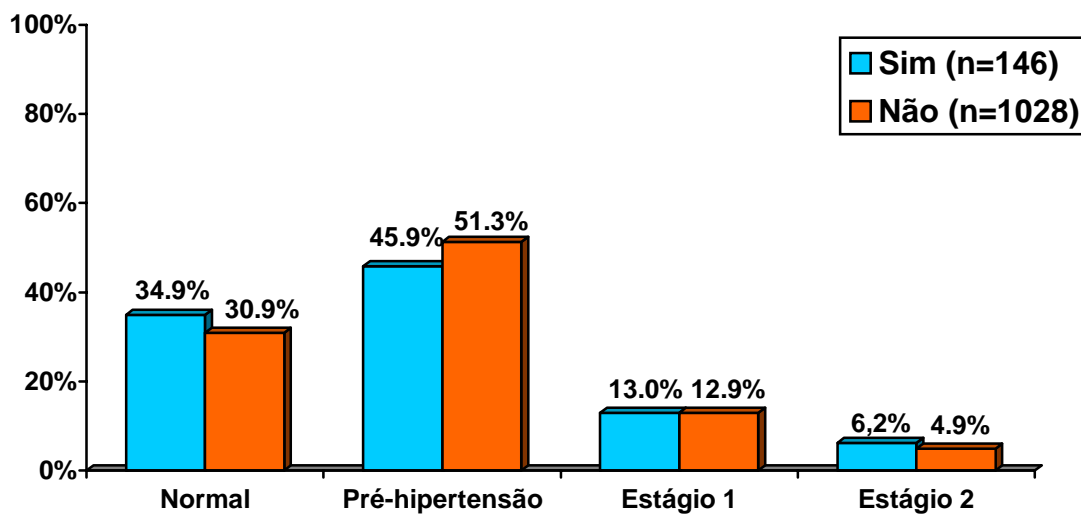


Figura 2. Associação entre pressão arterial classificada de acordo com os critérios do Seventh Joint National Committee (7º JNC) e depressão



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1436-1442.
2. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-Month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in United States. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:8-19.
3. Hwu HG, Yeh EK, Chang LY. Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan defined by the Chinese Diagnostic Interview Schedule. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;79:136-147.
4. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;(420):21-27.
5. Almeida-Filho N, Mari J de J, Coutinho E, Franca JF, Fernandes J, Andreoli SB, et al. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry*. 1997;171:524-529.
6. Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC. [Prevalence of hypertension and associated factors in Porto Alegre: a population-based study.] *Arq Bras Cardiol*. 1995; 63:473-479. (por)
7. Ayres JE. [Prevalence of arterial hypertension in Piracicaba City.] *Arq Bras Cardiol*. 1991;57:33-36. (por)

8. Lolio CA. [Prevalence of arterial hypertension in Araraquara, Brazil.] *Arq Bras Cardiol.* 1990;55:167-173. (por)
9. Klein CH, Araújo JWG, Leal MC. [Epidemiological survey on hypertension in Volta Redonda - RJ.] *Cad Saude Pub.* 1985;1:58-70.(por)
10. Piccini RX, Victora CG. [Systemic arterial hypertension in an urban area of southern Brazil: prevalence and risk factors.] *Rev Saude Publica.* 1994;28:261-267. (por)
11. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens.* 2004;22:11-19.
12. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation.* 1996;93:1976-1980.
13. Anda R, Williamson D, Jones D, Macera C, Eaker E, Glassman A, et al. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. *Epidemiology.* 1993;4:285-294.
14. Everson AS, Roberts RE, Goldberg DE, Kaplan GA. Depressive symptoms an increased risk of stroke mortality over 29-year period. *Arch Intern Med.* 1998;158:1133-1138.
15. Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Fam Med.* 1997;6:43-49.
16. Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study?

- Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Arch Intern Med.* 2000;160:1495-1500.
17. Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG, Berkman LF. Depressive symptomatology and hypertension-associated morbidity and mortality in older adults. *Psychosom Med.* 1995;57:427-435.
 18. Goldberg EL, Comstock GW, Graves CG. Psychosocial factors and blood pressure. *Psychol Med.* 1980;10:243-255.
 19. Jones-Webb R, Jacobs DR Jr, Flack JM, Liu K. Relationships between depressive symptoms, anxiety, alcohol consumption, and blood pressure: results from the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996;20:420-427.
 20. Davidson K, MacGregor MW, MacLean D. Anxiety, hostility, anger expression, and blood pressure in a population-based sample: the NSHS Study. *Ann Behav Med.* 1988;20 Suppl:S78.
 21. Wells KB, Rogers W, Burnam MA, Camp P. Course of depression in patients with hypertension, myocardial infarction, or insulin-dependent diabetes. *Am J Psychiatry.* 1993;150:632-638.
 22. Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, Bredemeier M, Duncan BB. Alcohol intake and blood pressure: the importance of time elapsed since last drink. *J Hypertens.* 1998;16:175-180.
 23. Fuchs FD, Moreira LB, Pires CP, Torres FS, Furtado MV, Moraes RS, et al. Absence of association between hypertension and epistaxis: a population-based study. *Blood Press.* 2003;12:145-148.

24. Moraes RS, Fuchs FD, Moreira LB, Wiehe M, Pereira GM, Fuchs SC. Risk factors for cardiovascular disease in a Brazilian population-based cohort study. *Int J Cardiol.* 2003 ;90:205-211.
25. Gus M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Wiehe M, Silva AF, et al. Association between different measurements of obesity and the incidence of hypertension. *Am J Hypertens.* 2004;17:50-53.
26. Duncan BB, Schmidt MI, Polanczyk CA, Homrich CS, Rosa RS, Achutti AC. [Risk factors for non-communicable diseases in a metropolitan area in the south of Brazil: prevalence and simultaneity]. *Rev Saude Publica.* 1993;27:43-48. (por)
27. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-2572.
28. Zimmermann M. *Interview guide for evaluating DSM-IV psychiatric disorders and the mental status examination.* East Greenwich, RI: Psych Products Press; 1994.
29. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV™.* 4th.ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

30. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA*. 1998;280:1690-1691.
31. Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Cambou JP, Ferrieres J. Trends in hypertension prevalence and management in Southwestern France, 1985-1996. *J Clin Epidemiol*. 2000;53:1230-1235.
32. Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, de la Cruz Troca JJ, Guallar-Castillon P, del Rey Calero J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension*. 1998;32:998-1002.
33. Frerichs RR, Aneshensel CS, Clark VA. Prevalence of depression in Los Angeles County. *Am J Epidemiol*. 1981;113:691-699.
34. Eaton WW, Kessler LG. Rates of symptoms of depression in a national sample. *Am J Epidemiol*. 1981;114:528-538.
35. Faravelli C, Guerrini Degl'Innocenti B, Aiazzi L, Incerpi G, Pallanti S. Epidemiology of mood disorders: a community survey in Florence. *J Affect Disord*. 1990;20:135-141.
36. Wells KB, Golding JM, Burnam MA. Chronic medical conditions in a sample of the general population with anxiety, affective, and substance use disorders. *Am J Psychiatry*. 1989;146:1440-1446.
37. Gaynes BN, Burns BJ, Tweed DL, Erickson P. Depression and health-related quality of life. *J Nerv Ment Dis*. 2002 ;190:799-806.
38. Whooley MA, Browner WS. Association between depressive symptoms and mortality in older women: study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med*. 1998;158:2129-2135.

39. Siever LJ, Davis KL. Overview: toward a dysregulation hypothesis of depression. *Am J Psychiatry*. 1985;142:1017-1031.
40. Ziegelstein RC, Bush DE, Fauerbach JA. Depression, adherence behavior, and coronary disease outcomes. *Arch Intern Med*. 1998;158:808-809.
41. Carney RM, Freedland KE, Eisen SA, Rich MW, Jaffe AS. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychol*. 1995;14:88-90.
42. Raikkonen K, Matthews KA, Kuller LH. Trajectory of psychological risk and incident hypertension in middle-aged women. *Hypertension*. 2001;38:798-802.
43. Yan LL, Liu K, Matthews KA, Daviglius ML, Ferguson TF, Kiefe CI. Psychosocial factors and risk of hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *JAMA*. 2003;290:2138-2148.

ARTIGO 2 EM INGLÊS

**Absence of association between antihypertensive agents and
depression: a population-based study**

Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Pereira GM, Gus M, Fuchs FD

Divisions of Cardiology and Clinical Pharmacology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos, 2350, 90.035-003, Porto Alegre, RS, Brazil

Department of Social Medicine, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Correspondence and requests for reprints to Flávio Danni Fuchs MD, PhD,
Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos,
2350, 90.035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

Tel./fax: +55 5133168420; e-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

ABSTRACT

Background: The notion that the older blood pressure lowering drugs, particularly β -blockers, have negative effects on neuropsychological functions contributed for their declining in the preference for the management of hypertension. A confirmation of this adverse effect by well-designed studies, with a more precise evaluation of depression, blood pressure, and use of blood pressure drugs, is still lacking.

Objective: To investigated the association between the use of blood pressure lowering drugs with major depression.

Methods: In a cross-sectional study we evaluated this association in a sample of 1174 individuals older than 18 years, representative of inhabitants of Porto Alegre, RS, Brazil. Assessment of antihypertensive medications use, demographic data, education, cigarette smoking, per capita income, alcoholic beverages consumption, and others characteristics was done with a pre-tested questionnaire at home. Depression was investigated according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV). For comparison, the antihypertensive agents mostly used in our survey were grouped in their main classes: diuretics, β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers and alpha-agonists (methyldopa and clonidine).

Results: The prevalence of major depression was 12.4% (95% CI 10.5 – 14.3). A total of 142 individuals (12.4 % of the participants) were using blood pressure drugs. The prevalence of depression was similar in hypertensive participants taking antihypertensive agents (risk ratio = 1.08, 95% CI 0.63-1.83) comparing with those not taking such agents. Diuretics (risk ratio = 1.39, 95% CI 0.69-2.48), β -blockers (risk ratio = 0.30, 95% CI 0.09-1.49), angiotensin-converting enzyme inhibitors (risk ratio = 1.03, 95% CI 0.36-2.54), calcium channel blockers (risk ratio = 1.32, 95% CI 0.30-4.04) and alpha-agonists (risk ratio = 0.24, 95% CI 0.03-1.55) use were not associated with depression after controlling for gender, age, race and schooling

Conclusion: The prevalence of major depression in adults is similar in hypertensive individuals taking different groups of antihypertensive agents.

Keywords: Depressive Disorder; Depression; Major depression; Hypertension; High blood pressure; Antihypertensive agents; Blood pressure lowering drugs; Blood pressure/drug effects.

INTRODUCTION

Depression and hypertension are ranked among the leading causes of worldwide burden of disease (1). Both conditions are highly prevalent in different countries (2-5). Surveys in several Brazilian cities have identified prevalent rates for both conditions similar to those described in other countries (6-9). The treatment of hypertension with Reserpine, one of the first blood pressure lowering agents, presented depression as a typical adverse effect (10). The notion that other antihypertensive agents could also cause depression was a natural consequence, particularly among antagonists of the sympathetic system (11). Shortly after the introduction of propranolol and other β -blockers, case reports linking them to depression appeared in the literature (12,13). Several studies have found a positive association (14, 15) between antihypertensive agents and mood disorders, but others did not confirm such association (16, 17). The design of the studies, the definition of depression and questionnaires employed to diagnose it, and the presence of co-morbidities might explain the inconsistencies of some reports. Depression has not been an adverse effect primarily focused in clinical trials (18-20). In addition, the participants of clinical trials are healthier than patients from the real world, and those presenting depression are usually not enrolled in such studies. In practical terms, the notion that the older conventional agents have negative effects on neuropsychological functions prevailed (21, 22), and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) and calcium channel blockers (CCB) became the leading classes of antihypertensive agents employed worldwide (23, 24).

The most recent trials comparing older and new antihypertensive drugs showed that they were equally effective to prevent cardiovascular events (25), and diuretics might be the only class with advantage in terms of heart failure and stroke prevention (26, 27). These evidences suggest that the prescription of blood pressure lowering agents may return to older practices, and the issue whether depressive symptoms in patients taking some antihypertensive agents are causally or coincidentally related regains interest. In this study we showed that antihypertensive agents are not associated with depression in a population-based sample of hypertensive adults.

METHODS

A representative sample of adults (≥ 18 years) living in Porto Alegre, a State capital with 1.4 million inhabitants in southern Brazil, identified through a cross-sectional, population-based, multi-stage probability sampling, were selected and interviewed at home between 1996 and 1998. Participants answered to a pre-tested and structured questionnaire, which included demographic characteristics and questions pertaining to education, income, alcohol consumption, smoking habits, sedentary at leisure time, use of antihypertensive drugs and other variables. Details of its design and methods and some results have been published (9, 28-32).

Sitting blood pressure was measured following standardized procedures (33) and using periodically calibrated aneroid sphygmomanometers (Diasyst - Montagem e Comércio Ltda., São Paulo, SP - Brasil), by certified research assistants. They were trained to measuring blood pressure using a double hearing-line stethoscope. Hypertension was diagnosed by systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg or diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg (mean of two measurements) or use of blood pressure lowering drugs. Questions pertaining to the use of the antihypertensive agents were standardized and medical prescriptions and packages of medicines were checked. The antihypertensive agents most often reported in the survey were grouped in the main classes: diuretics, β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers and alpha-agonists (methyldopa and clonidine).

Height (m) and weight (kg) were measured and body mass index (BMI, kg/m²) was calculated.

Major depression was diagnosed using the fourth edition of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV) criteria (34). The diagnosis of major depression required the presence of at least one of two core symptoms: sadness or loss of interest or pleasure in most usual activities. In addition, at least five out of nine DSM-IV (35) clusters of symptoms should be present: sadness, loss of interest, sleep difficulties, loss of appetite or weight, fatigue, difficulty concentrating, psychomotor agitation or retardation, low self-esteem or guilt, and thoughts of death or suicide. The symptoms must have been present during most of the day, almost everyday for at least 2 weeks, and should not be attributed to the direct physiologic effect of a licit or illicit drug or a general medical condition (e.g., hypothyroidism), and must have resulted in some change in functioning or some impairment in daily activities.

Interviewers were trained in the application of the questionnaire by an experienced psychiatrist. Besides the supervision of the data collection, approximately 10% of the interviews, selected at random, were repeated for quality control purpose by the research supervisors.

Risk ratios (RR) were calculated to assess the association between the use of different classes of antihypertensive agents and depression. Pearson chi-square was used to test for the associations between nominal variables. The effect of confounding variables was controlled by logistic regression. Since depression is a relatively common psychiatric disorder, the adjusted odds ratio derived from the logistic regression were transformed in prevalence ratios according to the method of Zhang and Yu (36).

The sample size was calculated with a power of 80% and level of significance of 0.05 to detect risks ratios equal to or higher than 1.3. The study was approved by the Ethical Committee of our institution and all participants gave informed consent.

RESULTS

A total of 1174 participants (95% of those eligible) were interviewed and had anthropometric and blood pressure measured. Their mean age was 44.7 ± 17.2 years, 515 (43.9%) were male and 79.6% declared themselves as whites (Table 1). The comparison of several characteristics with the data from the census showed that the sample was representative of the city of Porto Alegre.

The lifetime prevalence of major depression according to the DSM-IV criteria was 12.4%, being more frequent in females (17.3 versus 6.2%). Table 2 shows that gender, age and sedentary at leisure time were associated with depression. There were no associations between depression and education, skin color, smoking, body mass index and alcoholic beverage consumption.

The prevalence of hypertension (blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg or use of blood pressure-lowering agents) was 34.7% [95%CI = 32.2 - 37.4]. A total of 142 individuals (12.4 % of the participants) were using blood pressure lowering drugs, 35.9% diuretics, 21.6% β -blockers, 20.1% ACE inhibitors, 8.9% calcium channel blockers, and 14.8% central sympathetic antagonists. At the time of the data collection, diuretics were still the most prescribed agents, and central sympathetic antagonists were also commonly used.

The prevalence of major depression was not significantly different in hypertensive individuals taking (12.6%) or not taking (11.7%) blood pressure lowering agents (Table 3). There were no statistically significant differences on prevalence of depression among participants taking any of the five major classes of antihypertensive drugs, comparing to those that were not taking

antihypertensive agents (Table 3). The lack of association persisted after adjusting for confounding variables (gender, age, schooling, and sedentary at leisure time) (Figure 1).

DISCUSSION

This study confirmed that hypertension and depression are highly prevalent in our city, with prevalent rates similar to those described in other population-based surveys (2, 3, 5, 6, 9). The higher prevalence of depression in women was expected (2, 3, 37, 38).

In the representative sample of the city, depression and hypertension (39) were not associated. In the present analysis, we showed that the prevalence of depression was also not different among individuals taking agents from the major classes of blood pressure lowering drugs. At the time of data collection, all classes were still being commonly used, with a higher proportion of diuretics and β -blockers, which were freely available in the Brazilian Public Health system. Methyldopa and clonidine were also commonly used.

Older studies have implicated the use of sympathetic antagonists, and particularly of β -blockers, with a higher prevalence of depression in patients with hypertension. Propranolol, the most lipophilic β -blocker, is more likely to cross the blood-brain barrier resulting in more severe central nervous system side effects. Atenolol and nadolol are viewed as the least soluble (40). However, none of the risks of the adverse effects differed significantly by degree of β -blocker lipid solubility in a review of randomized trials that tested β -blockers in myocardial infarction, heart failure, and hypertension (41). Two studies that employed computer-based analyses of prescribing records concluded that antidepressants were more frequently prescribed in patients taking β -blockers (15, 42). Another study with similar design, but the first to consider confounding variables (17)

contradicted this result. The main limitation of these three surveys was to consider antidepressant use as surrogate characterization of depression, not taking into account that they could have been prescribed for other indications. B-blockers, especially propranolol, could have also other indications besides hypertension (e.g. coronary heart disease, thyroid disorders, aggressive disorders secondary to organic brain illnesses, migraine prophylaxis), conditions that are themselves potentially related to depressive symptoms.

In a systematic review of nine studies (1175 patients), the authors concluded that depression occurred significantly more frequently in patients treated with propranolol than in control patients (14). However, the frequencies of depressed mood were measured by self-report or by checklists. In no cases validated depression rating scales were used. Frequent depression that interfered with work, recreation, or sleep was a side effect monitored in a follow-up period of 30 months in the B-blocker Heart Attack Trial (BHAT). There was no difference in incidence of such complaint in the propranolol and placebo groups (43). The impact of the antihypertensive treatment on mood was investigated in the Systolic Hypertension in the Elderly Program Study (SHEP). There were no differences between the active (chlorthalidone -step 1- or atenolol -step 2) and placebo groups in regard to change in depressive symptoms. The CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale) scores were stable for both groups throughout the entire study (20). In the TOHMS trial, the incidence of depression and indicators of quality of life did not differ among participants treated with acebutolol, placebo or other blood pressure lowering agents (19). Based on data collected from a series of 77 patients undergoing elective cardiac catheterization for evaluation of chest pain, those who were taking β -blockers were no more likely

to have a major depressive episode based on DSM-III criteria than patients taking other medications. Also the mean BDI (Beck Depression Inventory) score, a 21-item self report instrument that assesses the severity of depression, was not different for these two groups (16). The incidence of depression that met DSM-III-R criteria was not different in new users of propranolol, other β -blockers, ECA inhibitors, calcium channel blockers and diuretics, investigated in the Harvard Community Health Plan population, a health maintenance organization with medical and pharmacy records for more than 250000 current members (44). Our findings confirmed these observations in a prospectively planned investigation, with a meticulous evaluation of depression, hypertension, use of antihypertensive agents, and of several potential confounders.

In conclusion, we did not find any association between the use of several classes of antihypertensive agents and the prevalence of major depressive disorder. This potential draw back attributed to the antihypertensive agents should be disregarded in the management of hypertension.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported, in part, by grants from Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq) e Fundação de Amparo a Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Table 1.Characteristics of the sample (N = 1174)

	N (%) or mean \pm SD
Male	515 (43.9)
Age (years)	44.7 \pm 17.2
White skin-color	935 (79.6)
Education (years at school)	8.5 \pm 3.6
Smoking	
Non smoker	632 (53,8)
Ex-smoker	158 (13.5)
Current smoker	384 (32.7)
BMI \geq 25 kg/m ²	562 (47.9)
Alcoholic beverage consumption \geq 30 g/dia	100 (8.5)
Sedentary at leisure time	803 (68.4)
Hypertension	407 (34.7)

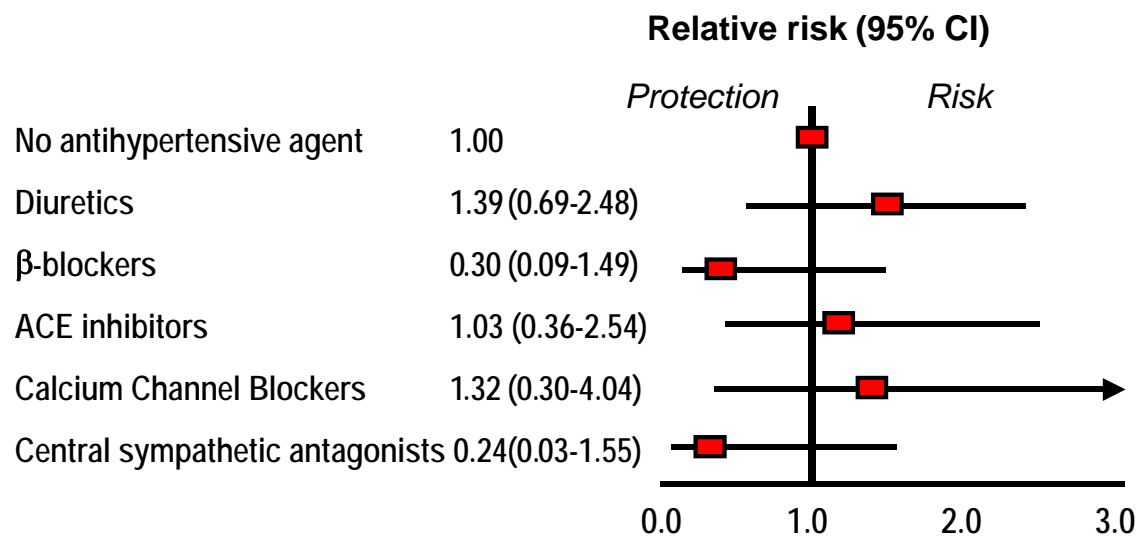
Table 2. Prevalence of depression according to the characteristics of the participants with hypertension (N =407)

	N	% Depression	P value
Gender			0.008
Male	180	7.2	
Female	227	15.9	
Age (years)			0.06
18-29	18	27.8	
30-39	51	7.8	
40-49	77	14.3	
50-59	86	16.3	
≥ 60	175	8.6	
Skin color			0.34
White	301	13.0	
Non-white	106	9.4	
Education (years)			0.77
0-4	122	13.1	
5-8	120	10.8	
9-11	90	10.0	
> 11	75	14.7	
Smoking			0.78
Non-smokers	221	12.2	
Ex-smokers	72	9.7	
Current-smokers	114	13.2	
BMI (kg/m ²)			0.25
< 25	137	13.1	
25-29	175	9.1	
≥ 30	95	15.8	
Alcoholic beverage consumption			0.27
No	209	13.9	
< 30g/day	158	11.4	
≥ 30g/day	40	5.0	
Sedentary at leisure time			0.03
No	110	6.4	
Yes	297	14.1	

Table 3. Prevalence of depression according to the use of antihypertensive agents

	N	Depression N (%)	P value
Use of any antihypertensive agent			0.91
No	248	29 (11.7)	
Yes	159	20 (12.6)	
Diuretics			0.35
No	266	32 (12.0)	
Yes	68	11 (16.2)	
Other antihypertensive agent	73	6 (8.2)	
β-blockers			0.24
No	266	32 (12.0)	
Yes	41	2 (4.9)	
Other antihypertensive agent	100	15 (15.2)	
ACE inhibitors			0.94
No	266	32 (12.0)	
Yes	38	4 (10.5)	
Other antihypertensive agent	103	13 (12.6)	
Calcium channel antagonists			0.99
No	266	32 (12.0)	
Yes	17	2 (11.8)	
Other antihypertensive agent	124	15 (12.1)	
Central sympathetic antagonists			0.39
No	266	32 (12.0)	
Yes	25	1 (4.0)	
Other antihypertensive agent	116	16 (13.8)	

Figure 1. Association between depression and use of antihypertensive agents: results of the multiple logistic regression model adjusted for age, gender, education, and sedentary at leisure time.



REFERENCES

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1436-1442.
2. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-Month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in United States. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:8-19.
3. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;(420):21-27.
4. Jo I, Ahn Y, Lee J, Shin KR, Lee HK, Shin C. Prevalence, awareness, treatment, control and risk factors of hypertension in Korea: the Ansan study. *J Hypertens*. 2001;19:1523-1532.
5. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2004;22:11-19.
6. Almeida-Filho N, Mari J de J, Coutinho E, Franca JF, Fernandes J, Andreoli SB, et al. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry*. 1997;171:524-529.
7. Piccini RX, Victora CG. Systemic arterial hypertension in an urban area of southern Brazil: prevalence and risk factors. *Rev Saude Publica*. 1994;28:261-267.

8. Klein CH, Araújo JWG, Leal MC. Epidemiological survey on hypertension in Volta Redonda - RJ. *Cad Saude Pub.* 1985;1:58-70.
9. Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC. [Prevalence of hypertension and associated factors in Porto Alegre: a population-based study.] *Arq Bras Cardiol.* 1995;63:473-479. (por)
10. Achor RWP, Hanson NO, Gifford RW Jr. Hypertension treated with Rauwolfia serpentina (whole root) and with reserpine; controlled study disclosing occasional severe depression. *J Am Med Assoc.* 1955;159:841-845.
11. Pollack MH, Rosenbaum JF, Cassem NH. Propranolol and depression revisited: three cases and a review. *J Nerv Ment Dis.* 1985;173:118-119.
12. Waal HJ. Propranolol-induced depression. *Br Med J.* 1967;2:50.
13. Oppenheim G. Propranolol-induced depression: mechanism and management. *Aust N Z J Psychiatry.* 1983;17:400-402.
14. Patten SB. Propranolol and depression: evidence from the antihypertensive trials. *Can J Psychiatry.* 1990;35:257-259.
15. Thiessen BQ, Wallace SM, Blackburn JL, Wilson TW, Bergman U. Increased prescribing of antidepressants subsequent to beta-blocker therapy. *Arch Intern Med.* 1990;150:2286-2290.
16. Carney RM, Rich MW, teVelde A, Saini J, Clark K, Freedland KE. Prevalence of major depressive disorder in patients receiving beta-blocker therapy versus other medications. *Am J Med.* 1987;83:223-226.
17. Bright RA, Everitt DE. Beta-blockers and depression. Evidence against an association. *JAMA.* 1992;267:1783-1787.

18. Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. *Lancet*. 1981;2:539-543.
19. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Jeremiah S, Grandits GA, Elmer PJ, et al. Treatment of mild hypertension study: final results. *JAMA*. 1993;270:713-724.
20. Applegate WB, Pressel S, Wittes J, Luhr J, Shekelle RB, Camel GH, et al. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med*. 1994;154:2154-2160.
21. Dimsdale JE, Newton RP, Joist T. Neuropsychological side effects of B-blockers. *Arch Intern Med*. 1989; 149:514-525.
22. Long TD, Kathol RG. Critical review of data supporting affective disorder caused by nonpsychotropic medication. *Ann Clin Psychiatry*. 1993;5:259-270.
23. Siegel D, Lopez J. Trends in antihypertensive drug use in the United States: do the JNC V recommendations affect prescribing? Fifth Joint National Commission on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 1997;278:1745-1748.
24. Mehta SS, Wilcox CS, Schulman KA. Treatment of hypertension in patients with comorbidities: results from the Study of Hypertensive Prescribing Practices (SHyPP). *Am J Hypertens*. 1999;12:333-340.
25. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Woodward M, MacMahon S. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events:

- results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-1535.
26. Fuchs FD. Diuretics: drugs of choice for the initial management of patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2003;1:35-41.
27. Fuchs FD. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiac events. *Lancet*. 2004;363:332.
28. Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, Bredemeier M, Duncan BB. Alcohol intake and blood pressure: the importance of time elapsed since last drink. *J Hypertens*. 1998;16:175-180.
29. Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Fuchs FD. Migraine is more frequent in individuals with optimal and normal blood pressure: a population-based study. *J Hypertens*. 2002;20:1303-1306.
30. Fuchs FD, Moreira LB, Pires CP, Torres FS, Furtado MV, Moraes RS, et al. Absence of association between hypertension and epistaxis: a population-based study. *Blood Press*. 2003;12:145-148.
31. Moraes RS, Fuchs FD, Moreira LB, Wiehe M, Pereira GM, Fuchs SC. Risk factors for cardiovascular disease in a Brazilian population-based cohort study. *Int J Cardiol*. 2003;90:205-211.
32. Gus M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Wiehe M, Silva AF, et al. Association between different measurements of obesity and the incidence of hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17:50-53.
33. The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment on high blood pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157:2413-2446.

34. Zimmermann M. *Interview guide for evaluating DSM-IV psychiatric disorders and the mental status examination*. East Greenwich, RI: Psych Products Press; 1994.
35. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV™*. 4th.ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
36. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA*. 1998;280:1690-1691.
37. Faravelli C, Guerrini Degl'Innocenti B, Aiazzi L, Incerpi G, Pallanti S. Epidemiology of mood disorders: a community survey in Florence. *J Affect Disord*. 1990;20:135-141.
38. Blazer DG. Mood disorders: epidemiology. In: Sadock BJ, Sadock VA, (editors): *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 7th.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000, pp. 1298-1308.
39. Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Pereira GM, Fuchs FD. Ausência de associação entre hipertensão arterial e depressão: um estudo de base populacional [abstract]. *Arq Bras Cardiol*. 2000;74 Suppl 1:27. [55th.Congress of the Brazilian Society of Cardiology; 2000; Rio de Janeiro, Brazil]
40. Drayer DE. Lipophilicity, hydrophilicity, and the central nervous system side effects of beta blockers. *Pharmacotherapy*. 1987;7:87-91.
41. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*. 2002;288:351-357.

42. Avorn J, Everitt DE, Weiss S. Increased antidepressant use in patients prescribed beta-blockers. *JAMA*. 1986;255:357-360.
43. Davis BR, Furberg CD, Williams CB. Survival analysis of adverse effects data in the Beta-Blocker Heart Attack Trial. *Clin Pharmacol Ther*. 1987;41:611-615.
44. Gerstman BB, Jolson HM, Bauer M, Cho P, Livingston JM, Platt R. The incidence of depression in new users of beta-blockers and selected antihypertensives. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:809-815.

ARTIGO 2 EM PORTUGUÊS

**Ausência de associação entre agentes anti-hipertensivos e
depressão: um estudo de base populacional**

Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Pereira GM, Gus M, Fuchs FD

Divisão de Cardiologia e Farmacologia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos, 2350, 90.035-003, Porto Alegre, RS, Brasil

Departamento of Medicina Social, Escola of Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Endereço para correspondência:

Flávio Danni Fuchs

Serviço de Cardiologia, Sala 2061

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

90 035-003, Porto Alegre, RS

RESUMO

Introdução: a idéia de que os agentes anti-hipertensivos mais antigos, especialmente os beta-bloqueadores, geram efeitos negativos sobre as funções neuropsicológicas, contribuíram para a redução da preferência na sua utilização no manejo da hipertensão.

Persiste faltando uma confirmação desses efeitos através de estudos com melhor delineamento, com uma avaliação mais precisa da depressão, da pressão arterial e do uso de agentes anti-hipertensivos.

Objetivo: Investigar a associação entre o uso de agentes anti-hipertensivos com depressão maior.

Métodos: Investigamos essa associação num estudo de base populacional com uma amostra representativa dos indivíduos com mais de 18 anos da cidade de Porto Alegre, Brasil. A avaliação do uso de medicações anti-hipertensivas, dados demográficas, escolaridade, tabagismo, renda *per capita*, consumo de bebidas alcoólicas, e outras características foi realizada com um questionário pré-testado, aplicado no domicílio. Depressão foi investigada de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, quarta edição (DSM-IV). Por comparação, os agentes anti-hipertensivos mais utilizados em nosso estudo foram agrupados em suas principais classes: diuréticos, beta-bloqueadores, inibidores da enzima de conversão, bloqueadores dos canais de cálcio e alfa-agonistas (metildopa e clonidina).

Resultados: A prevalência de depressão maior foi 12,4% (IC 95% 10,5-14,3). Um total de 142 indivíduos (12,4% dos participantes) estavam usando drogas anti-hipertensivas. A prevalência de depressão foi similar entre os indivíduos hipertensos tomando agentes anti-hipertensivos (Risco relativo = 1,08, IC 95% 0,63-1,83) comparando-se com aqueles que não estavam sob uso dessas medicações. O uso de diuréticos (Risco relativo = 1,39, IC 95% 0,69-2,48), beta-bloqueadores (Risco relativo = 0,30, IC 95% 0,09-1,49), inibidores da enzima de conversão (Risco relativo = 1,03, IC 95% 0,36-2,54), bloqueadores dos canais de cálcio (Risco relativo = 1,32, IC 95% 0,30-4,04) e alfa-agonista (Risco relativo = 0,24, IC 95% 0,03-1,55) não se associou com depressão após controle para gênero, idade, raça e escolaridade.

Conclusão: A prevalência de depressão maior em adultos foi similar em indivíduos hipertensos sob uso de diferentes grupos de agentes anti-hipertensivos.

Palavras-chave: Depressive Disorder; Depression; Major depression; Hypertension; High blood pressure; Antihypertensive agents; Blood pressure lowering drugs; Blood pressure/drug effects.

INTRODUÇÃO

Depressão e hipertensão arterial estão entre as doenças de maior impacto sobre a saúde da população mundial (1). Ambas as condições são de elevada prevalência em diferentes países (2-5). Estudos realizados em várias cidades brasileiras tem identificado prevalências desses distúrbios similares ao encontrado em diversos países (6-9). O tratamento da hipertensão arterial com reserpina, um dos primeiros agentes anti-hipertensivos disponíveis no mercado, apresentava depressão como um típico efeito adverso (10). A percepção de que outros agentes anti-hipertensivos também pudessem causar depressão foi uma consequência natural, principalmente entre os antagonistas do sistema simpático (11). Logo após à introdução do propranolol e de outros beta-bloqueadores, surgiram relatos de casos na literatura ligando esses medicamentos à depressão (12, 13). Alguns estudos encontraram uma associação positiva (14,15) entre agentes anti-hipertensivos e distúrbios do humor, enquanto outros não confirmaram essa associação (16, 17). O delineamento dos estudos, a definição de depressão, os questionários aplicados para o seu diagnóstico, e a presença de co-morbidades, podem explicar as inconsistências dos resultados. Depressão não tem sido um efeito adverso primariamente focalizado nos ensaios clínicos (18-20). Além disso, os participantes dos ensaios clínicos são mais saudáveis do que os pacientes encontrados no mundo real, e os indivíduos com depressão usualmente não são incluídos nesses estudos. Em termos práticos, a percepção de que medicamentos anti-hipertensivos convencionais mais antigos apresentam efeitos negativos sobre as funções neuro-psicológicas tem prevalecido (21, 22), levando

os inibidores da enzima de conversão (I-ECA) e bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) a tornarem-se as classes de agentes anti-hipertensivos mais utilizados no mundo (23, 24).

Os ensaios clínicos mais recentes, comparando antigas e novas drogas anti-hipertensivas, demonstraram efetividade similar na prevenção de eventos cardiovasculares (25), sendo que os diuréticos apresentaram vantagem em termos de prevenção de insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral (26, 27). Essas evidências sugerem que a prescrição de agentes anti-hipertensivos devem retornar às práticas antigas, e que a discussão abordando a ocorrência de sintomas depressivos em indivíduos sob uso de alguns anti-hipertensivos, apresentarem relação causal ou serem coincidentes, ganhou novo interesse. Em nosso estudo, mostramos que o uso de agentes anti-hipertensivos não estão associados com depressão em uma amostra populacional de adultos hipertensos.

MÉTODOS

Uma amostra representativa dos moradores adultos (≥ 18 anos) de Porto Alegre, uma capital de estado com 1,4 milhões de habitantes do sul do Brasil, identificados através de um estudo transversal, de base populacional, por estágios múltiplos, foi selecionada e entrevistada no domicílio entre 1996 e 1998. Os participantes responderam a um questionário estruturado e pré-testado, que incluía características demográficas e questões pertinentes à educação, renda, consumo de álcool, hábito de fumar, sedentarismo no lazer, uso de agentes anti-hipertensivos e outras variáveis. Detalhes do delineamento, dos métodos e alguns resultados já foram publicados(9, 28-32).

A pressão arterial em posição sentada foi medida seguindo as recomendações estabelecidas(33), por pesquisadores habilitados, com esfigmomanômetros aneróides calibrados periodicamente (Diasyst. Montagem e Comércio Ltda, São Paulo,SP, Brasil. Foram treinados para medir a pressão arterial utilizando um estetoscópio de dupla linha. Hipertensão foi definida como uma pressão sistólica ≥ 140 mm Hg ou uma pressão diastólica ≥ 90 mm Hg (média de duas medidas) ou uso de agentes anti-hipertensivos.

Foi investigado o uso de agentes anti-hipertensivos e foram conferidas as embalagens dos medicamentos em uso. Os anti-hipertensivos mais utilizados então foram agrupados de acordo com suas classes: diuréticos, beta-bloqueadores, inibidores da enzima de conversão, bloqueadores dos canais de cálcio e alfa-agonistas (metildopa e clonidina). Foram aferidos altura (m) e peso (Kg), e calculado (Kg/m^2) o índice de massa corporal (IMC). Depressão maior

episódica foi diagnosticada utilizando-se um guia (34) estruturado para avaliar os critérios da quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM IV): o diagnóstico de depressão maior requer a presença de pelo menos um de dois sintomas principais: tristeza ou perda do interesse ou prazer na maioria das atividades usuais. Adicionalmente, um mínimo de cinco entre nove sintomas do DSM-IV (35) devem estar presentes: tristeza, perda de interesse, distúrbios do sono, perda de apetite ou peso, fadiga, dificuldade de concentração, agitação ou retardo psicomotor, baixa auto-estima ou culpa, e pensamentos de morte ou suicídio. Os sintomas devem estar presentes a maior parte do dia, quase todos os dias por no mínimo duas semanas, e não devem ser atribuídos ao uso de substâncias (lícitas ou ilícitas) ou distúrbios orgânicos (ex. hipotireoidismo), e devem resultar em alterações no funcionamento ou algum comprometimento nas atividades diárias.

Os entrevistadores foram treinados por um psiquiatra experiente na aplicação das questões do questionário pertinentes aos sintomas de distúrbios do humor. Além da supervisão na coleta dos dados, aproximadamente 10% das entrevistas, selecionadas ao acaso, foram repetidas pelos entrevistadores visando um controle de qualidade.

Os riscos relativos (RR) foram calculados para avaliar a associação entre o uso de agentes anti-hipertensivos e depressão. Qui-quadrado de Pearson foi aplicado para testar a associação entre as variáveis categóricas. O efeito dos potenciais vieses de confusão foram controlados através de regressão logística. Considerando ser a depressão um distúrbio psiquiátrico relativamente comum, os riscos relativos ajustados derivados da regressão logística foram transformados

em razões de prevalência ajustadas de acordo com o método de Zhang and Yu (36).

O tamanho da amostra foi calculado com um poder de 80% e um nível de significância de 0,05 para detectar razões de risco igual ou maior que 1,3. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de nossa instituição e todos os participantes deram seu consentimento informado.

RESULTADOS

Um total de 1174 participantes (95% dos elegíveis) foram entrevistados e tiveram aferidas suas medidas antropométricas e pressão arterial. A idade média foi de $44,7 \pm 17,2$ anos, 515 (43,9%) eram homens e 79,6% declararam-se brancos (Tabela 1). A comparação de várias características da amostra com dados do último censo evidenciou que a amostra foi representativa da cidade de Porto Alegre.

A prevalência de depressão maior durante a vida de acordo com os critérios do DSM-IV foi de 12,4%, sendo mais freqüente em mulheres (17,3 versus 6,2%). A Tabela 2 mostra que gênero, idade e sedentarismo no lazer se associaram com depressão. Não houve associação de depressão com escolaridade, cor da pele, tabagismo, IMC e consumo de bebidas alcoólicas.

A prevalência de hipertensão arterial (pressão arterial $\geq 140/90$ mm Hg ou uso de agentes anti-hipertensivos) foi de 34,7% [IC 95% 32,2 – 37,4]. Um total de 142 indivíduos (12,4% dos participantes) estavam usando drogas anti-hipertensivas, sendo 35,9% diuréticos, 21,6% beta-bloqueadores, 20,1% I-ECA, 8,9% BCC, e 14,8% de alfa-agonistas. Por ocasião da coleta dos dados, os diuréticos permaneciam os agentes mais prescritos, e os alfa-agonistas eram também comumente utilizados.

A prevalência de depressão maior não foi significativamente diferente entre os indivíduos hipertensos tomando (12,6%) ou não tomando (11,7%) medicamentos anti-hipertensivos (Tabela 3). Não houve diferenças estatisticamente significativas na prevalência de depressão entre os participantes

sob uso de qualquer das cinco maiores classes de agentes anti-hipertensivos (Tabela 3). A ausência de associação persistiu após o ajuste para as variáveis de confusão (gênero, idade, escolaridade, e sedentarismo no lazer) (Figura 1).

DISCUSSÃO

Este estudo confirmou que hipertensão e depressão são prevalentes em nossa cidade, com taxas similares às aquelas descritas em outros estudos de base populacional (2, 3, 5, 6, 9). A alta prevalência de depressão entre as mulheres já era esperada (2, 3, 37, 38).

Em uma amostra representativa da cidade, depressão e hipertensão não estavam associadas (39). Na presente análise, mostramos que a prevalência de depressão também não foi diferente entre os indivíduos sob uso de medicamentos das principais classes de anti-hipertensivos. No período da coleta dos dados, todas as classes vinham sendo comumente utilizadas, com uma proporção maior de diuréticos e beta-bloqueadores, medicamentos amplamente disponíveis no sistema público de saúde brasileiro. Os anti-hipertensivos metildopa e clonidina também eram utilizados de forma freqüente.

Estudos antigos ligaram o uso de antagonistas simpáticos, particularmente os beta-bloqueadores, com uma elevada prevalência de depressão em pacientes hipertensos. O propranolol, por ser o mais lipofílico beta-bloqueador, é aquele que possui maior capacidade de cruzar a barreira hemato-encefálica, e portanto, maior potencial de efeitos adversos no sistema nervoso central. O atenolol e o nadolol são vistos como os menos lipo-solúveis (40). Entretanto nenhum dos riscos de efeitos adversos diferiram significativamente considerando-se o grau de liposolubilidade, numa revisão dos ensaios clínicos randomizados que testaram os beta-bloqueadores no infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, e hipertensão arterial (41). Dois estudos que empregaram a análise do registro das

prescrições contidas em bancos de dados concluíram que os medicamentos anti-depressivos eram prescritos com maior frequência em pacientes sob uso de beta-bloqueadores (15, 42). Um outro estudo com delineamento similar, mas o primeiro a controlar para variáveis de confusão (17), contrariou esse resultado. A maior limitação desses três estudos foi considerar o uso de anti-depressivos como uma caracterização substituta de depressão, não considerando a possibilidade de sua utilização em outros contextos. Os beta-bloqueadores, especialmente o propranolol, podem ser indicados para tratamento de outras doenças além da hipertensão (ex. doença arterial coronariana, distúrbios da tireóide, agressividade secundária a doenças orgânicas cerebrais, profilaxia da enxaqueca), condições estas potencialmente relacionadas com sintomas depressivos.

Em uma revisão sistemática de nove estudos (1175 pacientes), os autores concluíram que depressão ocorreu com uma frequência significativamente maior em pacientes tratados com propranolol do que nos controles (14). Entretanto, nessa revisão a ocorrência de humor deprimido foi medida por instrumentos auto-administrados ou “checklists”, e nenhuma escala validada de níveis de depressão foi utilizada. No *B-blocker Heart Attack Trial (BHAT)*, a frequência de depressão com prejuízo no trabalho, lazer, ou no sono, foi monitorada em um seguimento de 30 meses. Não houve diferença na incidência dessa queixa entre os grupos sob uso de propranolol ou placebo (43). O impacto do tratamento anti-hipertensivo sobre o humor foi investigado no *Systolic Hypertension in the Elderly Program Study (SHEP)*. Não houve diferenças entre o grupo sob uso do tratamento ativo (clortalidona -passo 1- ou atenolol -passo 2) e o grupo placebo no que se refere à mudança dos sintomas depressivos. Os escores de depressão da escala CES-D (*Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale*) permaneceram estáveis nos

dois grupos durante todo estudo (20). No estudo *TOHMS*, a incidência de depressão e indicadores de qualidade de vida não foi diferente entre os participantes tratados com acebutolol, placebo ou outros agentes anti-hipertensivos (20). Com base em dados coletados de 77 pacientes submetidos a cateterismo cardíaco para avaliação de dor no peito, observou-se que aqueles que estavam tomando beta-bloqueadores não apresentaram mais episódios de depressão maior, baseado nos critérios do DSM-III, comparativamente aos pacientes recebendo outras medicações. Também a média do escore BDI (*Beck Depression Inventory*), um instrumento de auto-aplicação utilizado na avaliação da severidade da depressão, não foi diferente para esses dois grupos (16). A incidência de depressão atendendo aos critérios do DSM-III-R, não foi diferente entre os indivíduos utilizando propranolol, outros beta-bloqueadores, inibidores da enzima de conversão, bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos, investigados na população do *Harvard Community Health Plan*, uma organização de saúde com registros médicos e farmacêuticos de mais de 250000 membros regulares (44). Essas observações são corroboradas em nosso estudo, planejado prospectivamente, com uma meticulosa avaliação de depressão, hipertensão, uso de drogas anti-hipertensivas, e de potenciais fatores de confusão.

Em conclusão, não encontramos qualquer associação entre o uso das várias classes de agentes anti-hipertensivos e a prevalência de depressão maior. Esse potencial inconveniente atribuído aos agentes anti-hipertensivos não deve ser considerado no manejo da hipertensão arterial.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi financiado, em parte, pelo Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Tabela 1. Características da amostra (N = 1174)

	N (%) ou média \pm DP
Gênero masculino	515 (43,9)
Idade (anos)	44,7 \pm 17,2
Cor branca	935 (79,6)
Educação (anos na escola)	8,5 \pm 3,6
Fumo	
Não fumantes	632 (53,8)
Ex-fumantes	158 (13,5)
Fumantes	384 (32,7)
IMC \geq 25 kg/m ²	562 (47,9)
Consumo de bebidas alcoólicas \geq 30 g/dia	100 (8,5)
Sedentarismo no lazer	803 (68,4)
Hipertensão	407 (34,7)

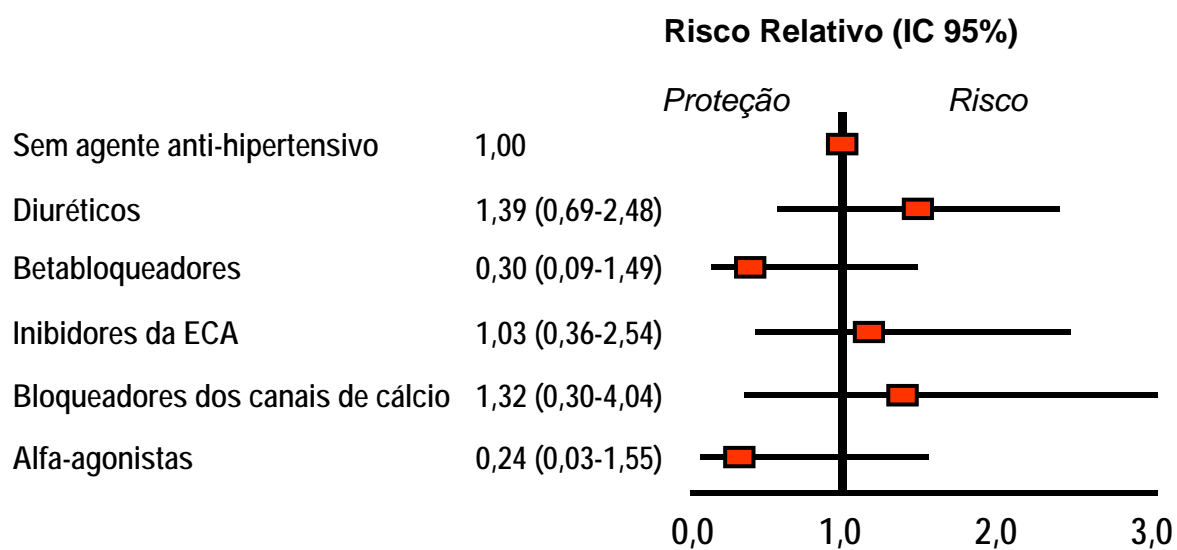
Tabela 2. Prevalência de depressão de acordo com as características dos participantes com hipertensão (N=407)

	N	% Depressão	Valor P
Gênero			0,008
Masculino	180	7,2	
Feminino	227	15,9	
Idade (anos)			0,06
18-29	18	27,8	
30-39	51	7,8	
40-49	77	14,3	
50-59	86	16,3	
≥ 60	175	8,6	
Cor da pele			0,34
Branca	301	13,0	
Não branca	106	9,4	
Educação (anos de escola)			0,77
0-4	122	13,1	
5-8	120	10,8	
9-11	90	10,0	
> 11	75	14,7	
Fumo			0,78
Não fumantes	221	12,2	
Ex-fumantes	72	9,7	
Fumantes	114	13,2	
IMC (kg/m ²)			0,25
< 25	137	13,1	
25-29	175	9,1	
≥ 30	95	15,8	
Consumo de bebidas alcoólicas			0,27
Não	209	13,9	
< 30g/dia	158	11,4	
≥ 30g/dia	40	5,0	
Sedentarismo no lazer			0,03
Não	110	6,4	
Sim	297	14,1	

Tabela 3. Prevalência de depressão de acordo com o uso de agentes anti-hipertensivos

	N	Depressão N (%)	Valor P
Uso de agentes anti-hipertensivos			0,91
Não	248	29 (11,7)	
Sim	159	20 (12,6)	
Diuréticos			0,35
Não	266	32 (12,0)	
Sim	68	11 (16,2)	
Outros agentes anti-hipertensivos	73	6 (8,2)	
Betabloqueadores			0,24
Não	266	32 (12,0)	
Sim	41	2 (4,9)	
Outros agentes anti-hipertensivos	100	15 (15,2)	
Inibidores da enzima de conversão			0,94
Não	266	32 (12,0)	
Sim	38	4 (10,5)	
Outros agentes anti-hipertensivos	103	13 (12,6)	
Bloqueadores dos canais de cálcio			0,99
Não	266	32 (12,0)	
Sim	17	2 (11,8)	
Outros agentes anti-hipertensivos	124	15 (12,1)	
Alfa-agonistas			0,39
Não	266	32 (12,0)	
Sim	25	1 (4,0)	
Outros agentes anti-hipertensivos	116	16 (13,8)	

Figura 1. Associação entre depressão e o uso de agentes anti-hipertensivos: resultados do modelo de regressão logística, ajustado para idade, gênero, educação, e sedentarismo no lazer.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1436-1442.
2. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-Month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in United States. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:8-19.
3. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;(420):21-27.
4. Jo I, Ahn Y, Lee J, Shin KR, Lee HK, Shin C. Prevalence, awareness, treatment, control and risk factors of hypertension in Korea: the Ansan study. *J Hypertens*. 2001;19:1523-1532.
5. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2004;22:11-19.
6. Almeida-Filho N, Mari J de J, Coutinho E, Franca JF, Fernandes J, Andreoli SB, et al. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry*. 1997;171:524-529.
7. Piccini RX, Victora CG. Systemic arterial hypertension in an urban area of southern Brazil: prevalence and risk factors. *Rev Saude Publica*. 1994;28:261-267.
8. Klein CH, Araújo JWG, Leal MC. Epidemiological survey on hypertension in Volta Redonda - RJ. *Cad Saude Pub*. 1985;1:58-70.

9. Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC. [Prevalence of hypertension and associated factors in Porto Alegre: a population-based study.] *Arq Bras Cardiol.* 1995;63:473-479. (por)
10. Achor RWP, Hanson NO, Gifford RW Jr. Hypertension treated with *Rauwolfia serpentina* (whole root) and with reserpine; controlled study disclosing occasional severe depression. *J Am Med Assoc.* 1955;159:841-845.
11. Pollack MH, Rosenbaum JF, Cassem NH. Propranolol and depression revisited: three cases and a review. *J Nerv Ment Dis.* 1985;173:118-119.
12. Waal HJ. Propranolol-induced depression. *Br Med J.* 1967;2:50.
13. Oppenheim G. Propranolol-induced depression: mechanism and management. *Aust N Z J Psychiatry.* 1983;17:400-402.
14. Patten SB. Propranolol and depression: evidence from the antihypertensive trials. *Can J Psychiatry.* 1990;35:257-259.
15. Thiessen BQ, Wallace SM, Blackburn JL, Wilson TW, Bergman U. Increased prescribing of antidepressants subsequent to beta-blocker therapy. *Arch Intern Med.* 1990;150:2286-2290.
16. Carney RM, Rich MW, teVelde A, Saini J, Clark K, Freedland KE. Prevalence of major depressive disorder in patients receiving beta-blocker therapy versus other medications. *Am J Med.* 1987;83:223-226.
17. Bright RA, Everitt DE. Beta-blockers and depression. Evidence against an association. *JAMA.* 1992;267:1783-1787.
18. Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. *Lancet.* 1981;2:539-543.

19. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Jeremiah S, Grandits GA, Elmer PJ, et al. Treatment of mild hypertension study: final results. *JAMA*. 1993;270:713-724.
20. Applegate WB, Pressel S, Wittes J, Luhr J, Shekelle RB, Camel GH, et al. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med*. 1994;154:2154-2160.
21. Dimsdale JE, Newton RP, Joist T. Neuropsychological side effects of B-blockers. *Arch Intern Med*. 1989; 149:514-525.
22. Long TD, Kathol RG. Critical review of data supporting affective disorder caused by nonpsychotropic medication. *Ann Clin Psychiatry*. 1993;5:259-270.
23. Siegel D, Lopez J. Trends in antihypertensive drug use in the United States: do the JNC V recommendations affect prescribing? Fifth Joint National Commission on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 1997;278:1745-1748.
24. Mehta SS, Wilcox CS, Schulman KA. Treatment of hypertension in patients with comorbidities: results from the Study of Hypertensive Prescribing Practices (SHyPP). *Am J Hypertens*. 1999;12:333-340.
25. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Woodward M, MacMahon S. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-1535.
26. Fuchs FD. Diuretics: drugs of choice for the initial management of patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2003;1:35-41.

27. Fuchs FD. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiac events. *Lancet*. 2004;363:332.
28. Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, Bredemeier M, Duncan BB. Alcohol intake and blood pressure: the importance of time elapsed since last drink. *J Hypertens*. 1998;16:175-180.
29. Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Fuchs FD. Migraine is more frequent in individuals with optimal and normal blood pressure: a population-based study. *J Hypertens*. 2002;20:1303-1306.
30. Fuchs FD, Moreira LB, Pires CP, Torres FS, Furtado MV, Moraes RS, et al. Absence of association between hypertension and epistaxis: a population-based study. *Blood Press*. 2003;12:145-148.
31. Moraes RS, Fuchs FD, Moreira LB, Wiehe M, Pereira GM, Fuchs SC. Risk factors for cardiovascular disease in a Brazilian population-based cohort study. *Int J Cardiol*. 2003;90:205-211.
32. Gus M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Wiehe M, Silva AF, et al. Association between different measurements of obesity and the incidence of hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17:50-53.
33. The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment on high blood pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157:2413-2446.
34. Zimmermann M. *Interview guide for evaluating DSM-IV psychiatric disorders and the mental status examination*. East Greenwich, RI: Psych Products Press; 1994.

35. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV™*. 4th.ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
36. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA*. 1998;280:1690-1691.
37. Faravelli C, Guerrini Degl'Innocenti B, Aiazzi L, Incerpi G, Pallanti S. Epidemiology of mood disorders: a community survey in Florence. *J Affect Disord*. 1990;20:135-141.
38. Blazer DG. Mood disorders: epidemiology. In: Sadock BJ, Sadock VA, (editors): *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 7th.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000, pp. 1298-1308.
39. Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Pereira GM, Fuchs FD. Ausência de associação entre hipertensão arterial e depressão: um estudo de base populacional [abstract]. *Arq Bras Cardiol*. 2000;74 Suppl 1:27. [55th.Congress of the Brazilian Society of Cardiology; 2000; Rio de Janeiro, Brazil]
40. Drayer DE. Lipophilicity, hydrophilicity, and the central nervous system side effects of beta blockers. *Pharmacotherapy*. 1987;7:87-91.
41. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*. 2002;288:351-357.
42. Avorn J, Everitt DE, Weiss S. Increased antidepressant use in patients prescribed beta-blockers. *JAMA*. 1986;255:357-360.
43. Davis BR, Furberg CD, Williams CB. Survival analysis of adverse effects data in the Beta-Blocker Heart Attack Trial. *Clin Pharmacol Ther*. 1987;41:611-615.

44. Gerstman BB, Jolson HM, Bauer M, Cho P, Livingston JM, Platt R. The incidence of depression in new users of beta-blockers and selected antihypertensives. *J Clin Epidemiol.* 1996;49:809-815.

ANEXOS