

SARA TELES DE MENEZES

**DEPRESSÃO ATUAL, USO DE ANTIDEPRESSIVO E MARCADOR
INFLAMATÓRIO: ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-
BRASIL)**

**Universidade Federal de Minas Gerais
Programas de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto
Belo Horizonte - MG
2015**

SARA TELES DE MENEZES

**DEPRESSÃO ATUAL, USO DE ANTIDEPRESSIVO E MARCADOR
INFLAMATÓRIO: ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-
BRASIL)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto (área de concentração em Ciências Clínicas).

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Sandhi Maria Barreto

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Roberta Carvalho de Figueiredo

Belo Horizonte

2015

Menezes, Sara Teles de.
M543d Depressão atual, uso de antidepressivo e marcador
inflamatório [manuscrito]: estudo longitudinal de saúde do adulto (Elsa-
Brasil). / Sara Teles de Menezes. -- Belo Horizonte: 2015.
56f.
Orientador (a): Sandhi Maria Barreto.
Coorientador (a): Roberta Carvalho de Figueiredo.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

1. Depressão. 2. Antidepressivos. 3. Inflamação. 4. Proteína C-
Reativa. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Barreto, Sandhi Maria. II.
Figueiredo, Roberta Carvalho de. III. Universidade Federal de Minas
Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título

NLM : WM 171.5

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitora de Pesquisa

Profa. Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Prof. Unai Tupinambás

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS A SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora

Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Sub-Coordenador

Prof. Paulo Caramelli

Colegiado

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof^a. Gilda Aparecida Ferreira

Prof^a. Rosângela Teixeira

Prof. Paulo Caramelli

Prof^a. Valéria Maria Azeredo Passos

Andréa de Lima Bastos (representante discente)



FOLHA DE APROVAÇÃO

DEPRESSÃO ATUAL, USO DE ANTIDEPRESSIVO E MARCADOR INFLAMATÓRIO:
ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)

SARA TELES DE MENEZES

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 18 de setembro de 2015, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Sandli Maria Barreto - Orientadora
UFMG


Prof. Roberta Carvalho de Figueiredo - Coorientadora
UFSJ


Prof. Rosa Weiss Telles
UFMG


Prof. Ana Paula Souto Melo
UFSJ

Belo Horizonte, 18 de setembro de 2015.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO
ADULTO

UFMG

ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA SARA TELES DE MENEZES

Realizou-se, no dia 18 de setembro de 2015, às 14:00 horas, Sala 029, andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada **DEPRESSÃO ATUAL, USO DE ANTIDEPRESSIVO E MARCADOR INFLAMATÓRIO: ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)**, apresentada por **SARA TELES DE MENEZES**, número de registro 2013708461, graduada no curso de ENFERMAGEM, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, à seguinte Comissão Examinadora: Prof^ª. Sandhi Maria Barreto - Orientadora (UFMG), Prof^ª. Roberta Carvalho de Figueiredo - Coorientadora (UFSJ), Prof^ª. Rosa Weiss Telles (UFMG), Prof^ª. Ana Paula Souto Melo (UFSJ).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 18 de setembro de 2015.


Prof^ª. Sandhi Maria Barreto (Doutora)


Prof^ª. Roberta Carvalho de Figueiredo (Doutora)


Prof^ª. Rosa Weiss Telles (Doutora)


Prof^ª. Ana Paula Souto Melo (Doutora)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida e por guiar-me nos caminhos que me fizeram chegar até aqui.

À minha mãe e ao meu irmão pelo carinho, incentivo, e por caminharem sempre ao meu lado.

De forma especial ao meu pai, que mesmo junto de Deus sempre esteve presente em minha vida.

Ao Leonardo Petrarca e aos meus amigos e familiares pelo carinho e apoio.

As minhas queridas, Fernanda Lima, Suzana Freitas e Fabiana Gomes por tornarem minha caminhada mais leve e divertida.

As Professoras, Sandhi Maria Barreto e Roberta Carvalho de Figueiredo por me orientarem, por serem tão disponíveis, dando total atenção e colaboração para a realização deste trabalho. Sem elas esse sonho não seria possível.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Saúde do Adulto e Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais por todos os ensinamentos que contribuíram para a minha formação.

A todos do Projeto ELSA - MG que diretamente e indiretamente me apoiaram nesse trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), pela concessão da bolsa de mestrado.

SUMÁRIO

RESUMO.....	5
ABSTRACT.....	7
1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	9
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	10
2.1 DEPRESSÃO E PCR.....	10
2.2 USO DE ANTIDEPRESSIVOS E PCR.....	12
3. JUSTIFICATIVA.....	14
4. OBJETIVOS.....	15
4.1. OBJETIVO GERAL.....	15
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
5. METODOLOGIA.....	16
5.1 Delineamento.....	16
5.2 População de estudo.....	16
5.3 Coleta de dados.....	17
5.4 Variáveis do estudo.....	17
6. REFERÊNCIAS.....	23
7. ARTIGO 1	
ABSTRACT.....	31
INTRODUÇÃO.....	32
MÉTODOS.....	33
RESULTADOS.....	38
DISCUSSÃO.....	42
REFERÊNCIAS.....	46
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
ANEXO - APROVAÇÃO DO ELSA-BRASIL NA COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA (CONEP).	

RESUMO

INTRODUÇÃO: Estudos em populações gerais têm mostrado a associação da depressão com a elevação de diferentes marcadores inflamatórios, mas os resultados são inconsistentes. O uso de antidepressivo também mostra associação com marcadores inflamatórios, mas parece variar segundo a classe do medicamento.

OBJETIVOS: A presente dissertação tem três objetivos, a saber: 1) Investigar se existe associação da depressão atual com níveis de PCR de forma independente da presença de outras covariáveis de confusão em participantes da coorte. 2) Investigar se existe associação do uso de antidepressivos com níveis de PCR de forma independente da presença de depressão e de outras covariáveis de confusão em participantes da coorte. 3) Investigar se existe associação das diferentes classes de antidepressivos com níveis de PCR, após ajuste por covariáveis de confusão.

METODOLOGIA: A amostra deste estudo é proveniente da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto ELSA-Brasil, composta por 15.105 participantes adultos e idosos, servidores públicos de instituições de ensino superior e pesquisa de seis estados brasileiros: Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia e Rio Grande do Sul. O artigo desenvolvido trata-se de uma análise seccional em 14.821 participantes (35-74 anos) da linha de base (2008-2010) da coorte ELSA-Brasil. A depressão nos últimos 7 dias (sim/não), avaliada pelo *Clinical Interview Schedule-Revised*, combinada ou não ao uso de antidepressivos (sim/não) foi a variável explicativa principal e os níveis séricos de PCR, a variável resposta. Características sociodemográficas, comportamentos de saúde e comorbidades foram as covariáveis. Também foi avaliado se alguma classe de antidepressivo estava associada de forma independente aos níveis de PCR. As razões de médias aritméticas (RMA) e seus intervalos de confiança de 95% foram estimados por meio do modelo linear generalizado (GLM), utilizando a distribuição Gama e a função de ligação logarítimo.

RESULTADOS: Após ajustes por sexo, idade e escolaridade, nem a depressão isoladamente, nem associada ao uso de antidepressivo, nem o uso de antidepressivo isolado se manteve estatisticamente associado a níveis de PCR elevados. A entrada dos demais fatores de ajuste no modelo multivariável (comportamentos relacionados à saúde e presença de morbidades) não alterou este resultado. O mesmo resultado ocorreu na análise de acordo com o tipo e gravidade da depressão e estratificação por sexo. A restrição das análises aos participantes com PCR menor que 10 mg/dL, ou que não usaram

anti-inflamatórios e excluindo mulheres em uso de anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal não alterou os resultados acima.

CONCLUSÃO: Os resultados do presente estudo mostraram que, após ajuste por importantes fatores de confusão, nem a depressão atual, nem o uso de antidepressivos, em combinação ou isoladamente, foram estatisticamente associados a maiores níveis de PCR e que este resultado se manteve inalterado na análise estratificada por sexo. Os resultados encontrados neste estudo são consistentes com alguns estudos publicados na literatura e discordam de estudos anteriores, também realizados em populações gerais que ligam a depressão a níveis elevados de diferentes marcadores inflamatórios. Nossos resultados sugerem assim, que é possível que o estilo de vida, condições clínicas subjacentes, o uso de outros medicamentos, a presença de viés de indicação e diferentes estratégias metodológicas possam explicar as inconsistências nas investigações sobre uso de antidepressivos e marcadores inflamatórios, em particular a PCR, em estudos conduzidos em população geral. A presença de indivíduos com depressão no último ano ou na vida entre os não deprimidos também pode ter contribuído para diluir uma associação, se esta existir.

Palavras-chave: depressão, antidepressivos, inflamação, Proteína C-Reativa.

ABSTRACT

BACKGROUND: Studies on rural populations have shown the association of depression with the rise of various inflammatory markers, but the results are inconsistent. The use of antidepressants also shows association with inflammatory markers, but seems to vary according to the drug class.

OBJECTIVES: This thesis has three objectives, namely: 1) To investigate whether there is an association of depression with current CRP levels independently of the presence of other covariates of confusion in the cohort participants. 2) To investigate whether there is an association of antidepressant use with CRP levels independently of the presence of depression and other covariates of confusion in the cohort participants. 3) To investigate whether there is an association of different classes of antidepressants with CRP levels, after adjustment for covariates of confusion.

METHODS: The sample is from the baseline of the Adult Health Longitudinal Study ELSA-Brazil, consisting of 15 105 adult participants and the elderly, public servants higher education and research institutions in six Brazilian states: Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia and Rio Grande do Sul. The article developed it is a sectional analysis of 14,821 participants (35-74 years) from baseline (2008-2010) of the cohort ELSA-Brazil. The depression in the last 7 days (yes / no), assessed by the Clinical Interview Schedule-Revised, combined or not with the use of antidepressants (yes / no) was the main explanatory variable and serum CRP levels, the response variable. Sociodemographic characteristics, health behaviors and comorbidities were the covariates. It also assessed whether any antidepressant class was independently associated with CRP levels. The reasons for arithmetic means (RMA) and 95% confidence intervals were estimated using the general linear model (GLM) using the Gamma distribution and log link function.

RESULTS: After adjustment for sex, age and education, or depression alone or associated with antidepressant use or the use of isolated antidepressant remained statistically associated with high CRP levels. The entry of other adjustment factors in the multivariate model (health-related behaviors and the presence of morbidities) did not alter this result. The same result occurred in the analysis according to the type and severity of depression and stratification by sex. Restricting analysis to those with CRP less than 10 mg / dL, or did not use anti-inflammatory and excluding women using contraceptives and hormone replacement therapy did not alter the results above.

CONCLUSION: The results of this study showed that, after adjustment for important confounding factors, or the current depression, or the use of antidepressants in combination or separately, were statistically associated with higher CRP levels and that this result has remained unchanged in stratified analysis by gender. The results of this study are consistent with some studies published in the literature and disagree with previous studies also carried out in general populations linking depression to high levels of different inflammatory markers. Our results thus suggest that it is possible that the lifestyle, underlying medical conditions, use of other medications, presence indication bias and different methodological strategies can explain the inconsistencies in the investigations on the use of antidepressants and inflammatory markers, particularly PCR, in studies conducted in the general population. The presence of individuals with depression in the past year or life among depressed can not have contributed to dilute an association, if any.

Keywords: depression, antidepressants, inflammation, C-Reactive Protein.

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Este volume trata-se de uma dissertação de mestrado desenvolvida no Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais (PPG CASA-UFMG). Este trabalho insere-se na linha de pesquisa “Doenças crônico-degenerativas e transtornos neurológicos e psiquiátricos” e é parte integrante de um estudo maior, intitulado “Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto” (ELSA- Brasil). O ELSA-Brasil é um estudo prospectivo multicêntrico, desenvolvido em instituições de ensino superior e pesquisa, em seis estados brasileiros: Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia e Rio Grande do Sul.

Os principais objetivos do ELSA-Brasil são investigar a incidência e a progressão do diabetes e das doenças cardiovasculares e examinar os fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e às suas complicações¹.

Este estudo investigou a associação da depressão atual e do uso de antidepressivos com níveis de Proteína C- Reativa (PCR) entre 14.821 participantes (35-74 anos) da linha de base do ELSA-Brasil.

¹Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, et al. ELSA-Brasil (Brazilian Longitudinal Study of Adult Health): objectives and design. *Am J Epidemiol.* 2012; 175(4):315-24.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEPRESSÃO E PCR

A depressão é a terceira causa que mais contribui para a carga global de doenças no mundo de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS)². O Observatório Global de Doenças da OMS estima que a depressão afeta mais de 300 milhões de pessoas e este número deve crescer. Apesar da sua inequívoca relevância, menos da metade dos indivíduos com depressão tem acesso a tratamento². Em realidade, os países mais afetados pela depressão parecem ser aqueles que dispõem de menos recursos para enfrenta-la³. O São Paulo *Megacity Mental Survey* identificou, utilizando o *Composite International Diagnostic Interview*, uma prevalência de depressão na vida igual a 19,9% em adultos (10% em homens e 23% em mulheres) residentes da região metropolitana daquela cidade em 2008⁴.

A depressão é uma doença complexa e sua fisiopatologia não é plenamente conhecida⁵. Nas últimas décadas, muitos esforços foram aplicados nas pesquisas sobre a fisiopatologia da depressão. A teoria monoaminérgica da depressão postula que a depressão seria uma consequência de uma menor disponibilidade de aminas biogênicas cerebrais, em particular de serotonina, noradrenalina e/ou dopamina. Essa teoria é reforçada pelo surgimento e conhecimento do mecanismo de ação dos antidepressivos, que, aumentam a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica⁶.

Entretanto, a hipótese monoaminérgica da depressão não responde a questões como a falta de eficácia imediata dos tratamentos antidepressivos, apesar desses aumentarem rapidamente as concentrações sinápticas de serotonina e de noradrenalina após o uso, ou ainda as altas taxas de refratariedade destes medicamentos. Estudos demonstram que mais de 30% dos pacientes deprimidos não conseguem controlar sua doença, apesar dos múltiplos tratamentos⁷.

Mais recentemente, tem recebido crescente atenção a hipótese da participação dos sistemas endócrino e imune no desenvolvimento da depressão. Estudos têm mostrado associações tanto entre marcadores inflamatórios e depressão maior quanto com sintomas depressivos isolados, tais como fadiga e sono prejudicado. Recentemente, uma meta-análise com 58 estudos clínicos, comparando pacientes com depressão e controles mostrou associações consistentes entre transtorno depressivo maior (TDM) e níveis

elevados de proteína C-reativa (PCR) e interleucina (IL-6), que permaneceram significantes ao se restringir a análise a estudos com pacientes que não usavam antidepressivo⁸.

Embora os resultados de diversos estudos sejam promissores, a evidência da desregulação imunitária na depressão ainda não é conclusiva em estudos realizados em populações gerais^{9,10,11,12,13,14,15}. É plausível que ela não esteja geralmente presente na depressão em geral, mas restrito a determinados subgrupos de pessoas deprimidas¹⁴. Além disso, alguns fatores podem influenciar a relação depressão-inflamação, mas eles ainda são pouco conhecidos¹⁶. Em primeiro lugar, podem existir diferenças segundo o sexo devido a influências hormonais. A fase do ciclo menstrual, o uso de contraceptivos hormonais, menopausa e uso de estrógenos^{12,16,17}, podem influenciar a relação entre depressão e inflamação entre as mulheres. Em segundo lugar, estudos^{18,19} têm mostrado que a gravidade da depressão pode modificar a associação entre depressão e inflamação, com associação mais forte entre os indivíduos com depressão grave, em comparação aos casos com depressão leve e moderada.

A associação entre depressão e marcadores inflamatórios tem sido demonstrada por vários estudos, porém os resultados de estudos em populações gerais ainda não são conclusivos e muitas vezes contraditórios. Alguns estudos demonstraram que a depressão tem sido associada a níveis elevados de marcadores inflamatórios como a PCR^{9,20}, IL6¹¹ e TNF²¹. Em contraste, outros estudos também populacionais^{13,22}, demonstraram que as associações entre depressão e níveis séricos elevados de PCR, desaparecem após ajuste por importantes fatores de confusão.

Alguns autores têm sugerido que a associação entre depressão e inflamação é explicada, na verdade, por comportamentos relacionados à saúde, como uso excessivo de álcool, tabagismo e pela presença de morbidades, como obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares, uma vez que esses fatores estão associados à depressão e a marcadores inflamatórios^{9,13,22,23,24}.

2.2 USO DE ANTIDEPRESSIVOS E PCR

Os antidepressivos estão entre os medicamentos mais utilizados no mundo, com taxas de prevalência que variam de 5 a 10%^{25,26,27}. Além do uso para tratamento dos estados depressivos, esses medicamentos têm sido frequentemente utilizados para outras morbidades. Por exemplo, no Brasil, os tricíclicos desempenham um papel importante no tratamento da dor neuropática e da fibromialgia^{28,29}. Da mesma forma, os inibidores seletivos de recaptção de serotonina estão cada vez mais sendo prescritos e utilizados como coadjuvantes no tratamento anti-obesidade³⁰.

Embora o uso desses medicamentos seja o tratamento convencional para depressão, a inadequação do seu uso não é infrequente³¹. Conti e colaboradores (2011)³¹ descreveram que os antidepressivos parecem ser usados em demasia e com suporte clínico limitado. Segundo dados das receitas médicas nos EUA a taxa de uso excessivo (*overuse*) de antidepressivo é estimada em 20%.

Em acordo com estudos realizados em outros países^{26,32}, os resultados da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) mostraram que o uso de antidepressivos foi maior no sexo feminino e nos estratos socioeconômicos mais elevados o que, no Brasil pode refletir as dificuldades de acesso ao atendimento público de saúde mental pelos estratos socio-econômicos mais baixos e ao maior uso destes serviços por mulheres do que por homens³³. Além disso, resultados desse mesmo estudo evidenciaram que apenas 14% e 16,5% dos participantes com transtorno de ansiedade generalizada e transtorno depressivo maior, respectivamente, usavam antidepressivos. A separação entre estado depressivo atual e uso de antidepressivos é uma questão complexa e nem sempre possível. No referido estudo não há informação se o uso de antidepressivo foi indicado para outro fim, ou mesmo se parcela dos participantes em uso de medicação não apresentavam depressão devido ao efeito positivo do tratamento³³.

É importante salientar que dentre os antidepressivos, os ADTs são os que mais possuem evidências de efeito cardiotoxíco^{34,35}. Os eventos adversos, principalmente os cardiotoxícos, são frequentes entre os ADTs, seguidos pelos inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSNs) e em seguida, os ISRSs^{35,36,37}. Estudos têm demonstrado que o uso de antidepressivos, independentemente da depressão^{38,39}, pode influenciar os níveis de marcadores inflamatórios sistêmicos e que esse efeito pode variar

entre as diferentes classes do medicamento^{38,39,40}. O uso de ISRSs foi associado à diminuição dos níveis de marcadores inflamatórios em um grande estudo³⁸, mas não em outros^{39,40}. Em contraste, resultados recentes de estudos populacionais sugerem que o uso de antidepressivos, principalmente os ADTs, está associado a níveis elevados de marcadores inflamatórios^{38,39,40}.

São muitas as inconsistências encontradas nos estudos desenvolvidos em populações gerais já realizados sobre a associação entre uso de antidepressivo e marcadores inflamatórios. Estudos populacionais sobre potenciais efeitos sistêmicos do uso de medicamentos são difíceis de serem conduzidos devido a potencial viés de indicação e dificuldade de controle de fatores de confusão. Alguns pesquisadores têm sugerido que a associação da depressão e do uso de antidepressivo com inflamação pode ser explicada, na verdade, por comportamentos relacionados à saúde, como uso excessivo de álcool e tabagismo, e pela presença de morbidades, como obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares (DCV). Isto ocorre por que esses fatores e doenças estão associados tanto à ocorrência de depressão quanto à elevação de marcadores inflamatórios^{34,35,36,41,42,43,44,45,46}. De fato, muitos estudos demonstraram que a associação entre depressão e inflamação, diminui⁹ ou desaparece após ajuste pela presença de comportamentos de risco^{13,22,23}.

Estudo mostrou que 20 a 40% dos pacientes com DCV sofriam de depressão⁴⁷, e outros já mostraram que indivíduos com depressão e/ou em uso de antidepressivo estavam em maior risco de infarto agudo do miocárdio^{35,36}, mesmo após controlar por obesidade, atividade física, hipertensão e hipercolesterolemia⁴⁷. A associação entre diabetes e depressão também é frequentemente mostrada. Indivíduos com diabetes apresentam risco bem mais elevado de desenvolver depressão do que a população em geral⁴⁸. Ao mesmo tempo, pacientes com depressão têm um aumento de 35% no risco de desenvolver diabetes, em comparação com indivíduos não deprimidos⁴⁹. Os mecanismos dessas associações não são totalmente conhecidos, mas um deles é que a associação entre depressão e/ou uso de antidepressivo e doenças crônicas não transmissíveis, seria mediada pelos níveis elevados de marcadores inflamatórios, dentre eles a PCR, já que estas doenças tem a inflamação como solo comum de causalidade^{36,50}.

3. JUSTIFICATIVA

Estudos têm mostrado que tanto a depressão, quanto o uso de antidepressivos, independentemente da presença de depressão, estão associados a níveis de PCR, um marcador inflamatório que aumenta o risco de diversas morbidades, dentre elas as doenças cardiovasculares e o diabetes. Porém ainda há grande inconsistência entre os resultados dos estudos desenvolvidos em populações gerais que investigaram tais associações no que concerne principalmente o uso e a categoria de antidepressivos associada a inflamação sistêmica. Além disso, no Brasil, há poucas referências de estudos nessa temática.

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é investigar a associação da depressão atual e do uso de antidepressivos com níveis de PCR entre os participantes da linha de base do ELSA-Brasil (2008-2010). Resultados anteriores da linha de base do ELSA-Brasil mostraram que a prevalência de uso de antidepressivos, especialmente dos antidepressivos tricíclicos, foi alta mesmo entre os participantes sem transtornos mentais, em comparação a outros estudos realizados em populações semelhantes³³.

Finalmente, a diversidade regional e o tamanho da coorte ELSA-Brasil garante um aspecto inovador à proposta e maior poder à investigação da relação entre depressão atual, uso de antidepressivos e PCR, uma vez que a maioria dos estudos realizados em populações gerais encontraram resultados inconsistentes ou restringiram a um gênero apenas, ou a uma faixa etária.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Estimar a associação da depressão atual e do uso de antidepressivos com níveis séricos de PCR entre os participantes da linha de base do ELSA Brasil 2008-2010 e investigar se a associação varia segundo sexo.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar se existe associação da depressão atual com níveis de PCR de forma independente da presença de outras covariáveis de confusão em participantes da coorte.
- Investigar se existe associação do uso de antidepressivos com níveis de PCR de forma independente da presença de depressão e de outras covariáveis de confusão em participantes da coorte.
- Investigar se existe associação das diferentes classes de antidepressivos com níveis de PCR, após ajuste por covariáveis de confusão.

5. METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo de corte transversal que utilizou dados da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). O ELSA-Brasil é a primeira coorte sobre a saúde do adulto no Brasil. É uma coorte prospectiva composta por servidores públicos efetivos, ativos ou aposentados, de seis instituições públicas de ensino superior e/ou pesquisa das regiões Nordeste, Sul e Sudeste do Brasil: Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade de São Paulo, Fundação Oswaldo Cruz - RJ, Universidade Federal do Espírito Santo, Universidade Federal da Bahia e Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Os principais objetivos do ELSA-Brasil são investigar a incidência e a progressão do diabetes e das doenças cardiovasculares e examinar os fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e às suas complicações.

A linha de base do ELSA-Brasil foi realizada entre 2008 e 2010 e é composta por 15.105 participantes com idade entre 35 e 74 anos. 78% têm menos de 60 anos, 46% é do sexo masculino e 54% do sexo feminino. Não foram incluídas participantes grávidas ou participantes com: diagnóstico de doença com prognóstico de sobrevida inferior a cinco anos; dificuldade cognitiva para a entrevista; afastamento prolongado por doença ou aqueles que mostraram interesse em mudança de emprego nos dois anos seguintes. Maiores informações sobre o ELSA-Brasil podem ser conseguidas em outras publicações, Aquino (2012)¹; Schmidt (2014)⁵¹.

5.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Para a realização do presente estudo foram incluídos todos os participantes da linha de base do ELSA-Brasil. Alguns estudos excluíram participantes com níveis de PCR > 10mg/L, alegando que este valor pode indicar um processo de inflamação aguda. No entanto, tais níveis também podem sugerir inflamação crônica, como em mulheres obesas⁵² e desta forma foram incluídos em nosso estudo. Mas, devido à falta de consenso sobre este recorte, uma análise de sensibilidade foi feita excluindo estes indivíduos.

Foram excluídos de nosso estudo participantes que apresentaram valores faltantes para PCR e participantes que não tinham informações sobre a presença de depressão e uso de

antidepressivos. Além disso, foram excluídos também participantes que apresentaram valores de PCR acima de 20,4 mg/L (valor correspondente ao percentil 99 considerados como *outliers*).

5.3 COLETA DE DADOS

A coleta de dados da linha de base do ELSA-Brasil foi realizada em duas fases. A primeira incluiu a assinatura do termo de consentimento livre esclarecido e a realização de uma primeira entrevista, a segunda, incluiu entrevistas, exames clínicos, laboratoriais e medidas antropométricas com foco em fatores de risco cardiovasculares. Todas as medidas e avaliações foram realizadas por profissionais treinados e certificados conforme protocolos pré-estabelecidos.

Considerando as características sociais singulares da população brasileira, bem como as disparidades socioeconômicas existentes no país, os questionários do ELSA-Brasil incluíram uma ampla gama de questões sociais, biológicas e comportamentais: características sociodemográficas, história médica pregressa, história ocupacional, história familiar de doenças, história reprodutiva, fatores psicossociais, história do peso e imagem corporal, consumo de alimentos, tabagismo, consumo de álcool, atividade física, função cognitiva, saúde mental e uso de medicamentos.

5.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

5.4.1 Variável Resposta

5.4.1.1 Marcadores inflamatórios no ELSA-Brasil

Proteína C-Reativa

A PCR foi a primeira proteína de fase aguda a ser descrita. Hoje é uma das principais proteínas plasmáticas da fase aguda, exibindo aumento rápido e pronunciado da sua concentração no soro em resposta a infecção ou lesão do tecido. O rápido aumento da sua concentração no soro durante a fase aguda, a magnitude da resposta que se aproxima a um aumento de 1000 vezes no período de 24-48 h, e o regresso igualmente rápido à concentração normal muito baixa de poucos ug / ml são o produto biológico mais impressionante característico da PCR⁵³. A semivida plasmática de PCR é cerca de 19 horas e é constante em todas as condições de saúde e doença, de modo que o único

determinante da concentração de PCR em circulação é a taxa de síntese, que reflete, portanto, diretamente a intensidade do processo patológico a estimular a produção PCR⁵⁴.

A principal função biológica da PCR é determinada pela sua capacidade de reconhecer patógenos e células danificadas do hospedeiro e mediar a sua eliminação através do recrutamento do sistema complemento e células fagocíticas. Essa capacidade faz da PCR um componente importante da primeira linha de defesa imune inata. Além disso, a proteína parece desempenhar um papel na depuração de células apoptóticas e necróticas hospedeiras, contribuindo assim para a restauração da estrutura e função normais dos tecidos lesionados⁵³.

A PCR, produzida principalmente no tecido hepático em resposta a estímulos da IL-6 e TNF- α , é a responsável pela ativação da cascata do complemento que regula, em última análise, os processos inflamatórios. Desta forma, a PCR é um marcador sensível, embora de baixa especificidade, de inflamação tecidual e, pela sua íntima inter-relação com a IL-6 e TNF- α , pode inclusive servir como marcador da ação destas citocinas^{55,56}.

A importância da PCR reflete em parte o fato de ser uma substância excepcionalmente estável no soro ou plasma e os seus imunoenaios são robustos, bem padronizado, reprodutível e facilmente disponíveis⁵⁴. A PCR ao contrário de outros marcadores inflamatórios faz parte da rotina laboratorial, por ser facilmente dosada por métodos comerciais baratos, confiáveis e de alta sensibilidade. Também apresenta vantagens, por não ser influenciada pelo ciclo circadiano ou pela ingestão de alimentos⁵³.

Além disso, as propriedades biológicas intrínsecas de PCR como um reagente de fase aguda são, como explicado acima, especialmente favorável para a sua utilização como um marcador quantitativo sistêmico, sensível da resposta de fase aguda. Em contraste, nenhum dos outros marcadores sistêmicos de inflamação, tem tais características robustas e desejáveis. As propriedades inerentes da PCR e seu comportamento pode suficientemente explicar porque ele fornece associações mais estreitas e previsões melhores do que os outros marcadores de inflamação⁵⁴. No entanto, é extremamente importante reconhecer que a resposta da PCR é inespecífica e é desencadeada por muitas doenças não relacionadas à doença em estudo, como discutido abaixo.

Em um grande número de doenças, o valor de circulação de PCR reflete inflamação em curso e / ou danos nos tecidos com muito mais precisão do que os outros parâmetros

laboratoriais da resposta de fase aguda. A insuficiência hepática prejudica produção PCR, mas não há outras patologias intercorrentes e são poucas drogas que reduzem valores de PCR, a menos que eles também afetam a patologia subjacente fornecendo o estímulo de fase aguda⁵⁴.

Com o número crescente de evidências ligando a inflamação crônica com vários grandes processos de doença, o interesse na PCR como um marcador de inflamação sistêmica robusto, tem aumentado acentuadamente. Os esforços para elucidar o papel do PCR em processos de doenças cardiovasculares e outras tem sido necessário⁵².

Vários estudos também têm demonstrado uma forte associação positiva entre o aumento nas concentrações de PCR e obesidade, resistência à insulina ou à síndrome metabólica^{57,58,59,60}, assim como o diabetes mellitus^{61,62}. Outras influências fisiológicas potencialmente importantes nas concentrações de PCR, são sugeridas pela constatação de que o uso de contraceptivo e terapia de reposição hormonal pós-menopausa^{16,52,63,64,65} também estão associados com aumento significativo nas concentrações de PCR sem qualquer sinal de inflamação prejudicial do tecido.

Valores de PCR acima de 10 mg / L tem sido tratada de forma convencional como inflamação aguda e excluídos dos estudos epidemiológicos de inflamação crônica⁶⁶. No entanto, evidências recentes sugerem que tais elevações de PCR podem ser vistas mesmo com inflamação crônica⁵².

Ishii e colaboradores (2012)⁵², demonstraram em seu estudo que, pessoas que não relatam estar doente (nas últimas 24 horas) têm níveis de PCR maiores que 10 mg / L, que persistem, ou sejam, pelo menos, são recorrentes ao longo de 13 anos de acompanhamento. Seus resultados em um único ponto no tempo (transversal) confirmaram que o sexo feminino, IMC elevado, o uso de hormônios sexuais e baixa renda são fatores crônicos que estão associados a valores de PCR maiores que 10 mg / L, e sugerem que esses fatores talvez possam contribuir para a elevação crônica persistente dos níveis de PCR. Nesse sentido, a exclusão dos níveis de PCR > 10 mg / L levaria a viés em estudos epidemiológicos, uma vez que, nesse caso, excluiria também indivíduos com inflamação crônica.

5.4.2 Variáveis explicativas

5.4.2.1 Depressão no ELSA-Brasil

Os transtornos psiquiátricos no ELSA foram avaliados por meio de uma versão em Português do Brasil adaptado da Entrevista Clínica - *Clinical Interview Schedule – Revised* (CIS-R). Algumas versões ligeiramente diferentes deste questionário foram usadas em estudos anteriores no Brasil^{67,68} e em outros países⁶⁹. O instrumento foi validado na língua original inglesa, e realizada tradução, retro-tradução e adaptação da versão original em inglês. Foram realizadas análises de equivalência conceitual, entre os itens, semântica e operacional, o que permitiu considerar o instrumento adequado para investigar transtornos mentais comuns e suas associações com outras doenças crônicas⁷⁰.

O CIS-R consiste em um questionário estruturado desenvolvido por Lewis et al., que pode ser utilizado fora do contexto clínico por entrevistadores treinados e permite o diagnóstico de morbidade psiquiátrica não psicótica em comunidade. Resultados do estudo de Lewis, em 1992, apresentaram adequada confiabilidade do instrumento⁷¹.

O CIS-R é composto por 14 seções que investigam os sintomas de depressão e ansiedade em um nível que causa sofrimento e interferência nas atividades diárias. As seções iniciam com perguntas referentes aos últimos trinta dias, que são utilizadas como filtros. Em casos positivos perguntas mais detalhadas sobre o sintoma específico, referentes aos últimos sete dias, são realizadas. O CIS-R apresenta vantagens sobre outros testes em avaliar transtornos mentais comuns devido à possibilidade de medir frequência e intensidade dos sintomas, o que determina uma pontuação para cada seção^{70,71}.

As pontuações podem variar de zero a quatro em cada seção com uma pontuação máxima de cinco para a seção sobre ideias depressivas. O sintoma é considerado clinicamente relevante, se atinge uma pontuação de dois ou mais na seção correspondente, sendo assim a pontuação do CIS-R pode variar de 0 a 57. A pontuação total do CIS-R, ou seja, a soma da pontuação obtida em todas as seções é utilizada para indicar a presença e a gravidade de um transtorno mental comum (TMC). Este instrumento permite ainda que os sintomas relevantes sejam agrupados e classificados de acordo com os critérios da CID-10 em cinco categorias; transtorno de ansiedade generalizada, transtorno depressivo, fobias, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de pânico.

5.4.2.2 Uso de Antidepressivos no ELSA-Brasil

Todos os participantes foram orientados a levar ao Centro de Investigação ELSA todas as receitas, embalagens, bulas e/ou cartelas dos medicamentos usados nas últimas duas semanas. Foram registrados todos os medicamentos, prescritos ou não por médico ou dentista, usados de forma contínua ou esporádica, produzidos industrialmente ou através de fórmulas manipuladas em farmácias, sob qualquer forma de apresentação.

Os nomes comerciais foram relacionados aos princípios ativos por meio de pareamento com produtos registrados na ANVISA (CMED) e com o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF). A construção de uma base de dados de uso de medicamentos é sempre um desafio, por isso, estudos de confiabilidade foram realizados para garantir a qualidade da base de dados de medicamentos da linha de base do ELSA-Brasil. Informações detalhadas sobre o padrão de uso de antidepressivos no ELSA-Brasil encontra-se em Brunoni e colaboradores (2013)³³.

5.4.3 Covariáveis

Características Sociodemográficas

No presente estudo, foram consideradas as seguintes variáveis sociodemográficas: sexo, idade (em escala contínua) e escolaridade (categorizada em: ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo, ensino médio concluído e ensino superior completo).

Comportamentos relacionados a saúde

Os comportamentos relacionados à saúde foram determinados por auto-relato dos participantes. Foram considerados tabagistas os participantes que declararam ter fumado pelo menos 100 cigarros ao longo da vida. A categoria fuma atualmente foi composta por participantes que ainda fumavam no momento em que a entrevista foi realizada. Aqueles que relataram ter fumado ao longo da vida, mas não fumavam no momento da entrevista foram classificados como ex-fumantes.

A atividade física no lazer foi obtida através do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)⁷² e definida como leve, moderada e forte. Foram classificados no grupo de atividade física moderada os participantes que realizaram atividade física ≥ 3 dias, durante 20 minutos/dia, de intensidade vigorosa; ou participantes que realizaram atividade física ≥ 3 dias, durante 30 minutos/dia com intensidade moderada e/ou caminhada; ou > 5 dias,

≥ 600 MET com intensidade de caminhada, moderada ou vigorosa; ou > 3 dias com ≥ 1500 MET e intensidade vigorosa. No grupo de atividade física Forte foram incluídos os participantes que realizaram atividade física 7 dias por semana, equivalente a ≥ 3000 MET com intensidade de caminhada, moderada ou vigorosa⁷². Todos os indivíduos que não preencheram os critérios para atividade moderada ou forte foram classificados no grupo de atividade física leve.

O consumo excessivo de bebida alcoólica foi avaliado e definido por meio do tipo de bebida usualmente consumida, frequência de consumo e padrões de consumo. As informações obtidas no questionário foram resumidas e definidas em gramas de álcool consumidas por semana. O consumo excessivo de bebida alcoólica foi definido como ≥ 210 g de álcool por semana para os homens, e ≥ 140 g por semana para as mulheres.

Comorbidades Clínicas

A variável doença cardiovascular foi construída a partir do auto-relato do diagnóstico médico das seguintes comorbidades: infarto agudo do miocárdio, angina instável, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral e revascularização miocárdica. Diabetes foi definido por auto-relato de diagnóstico prévio de diabetes ou uso de medicamento para o tratamento do diabetes ou glicemia de jejum ≥ 126 mg / dL ou teste de tolerância à glicose ≥ 200 mg / dL ou hemoglobina glicada $\geq 6.5\%$. Foi avaliado ainda, a presença de obesidade através de medidas antropométricas de peso e altura, foi definido como "obeso", os participantes que apresentaram índice de massa corporal ≥ 30 kg / m².

6. REFERÊNCIAS

1. Aquino, E.M., Barreto, S.M., Bensenor, I.M., Carvalho, M.S., Chor, D., Duncan, B.B., Lotufo, P.A., Mill, J.G., Molina, M.del. C., Mota, E.L., Passos, V.M., Schmidt, M.I., Szklo, M., 2012. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *American journal of epidemiology*. 175, 315-24.
2. World Health Organization (WHO). Noncommunicable diseases country profiles 2014. Disponível em: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2014/en/>. Acesso em: 20 de janeiro 2015.
3. Nature, 2014. Mental health: The great depression. Depression causes more disability than any other disorder. A special issue explores how science can help. *Nature* 515, 179. Available: <http://www.nature.com/news/mental-health-the-great-depression-1.16306> Accessed 25 January 2016
4. Viana, M.C., Andrade, L.H., 2012. Lifetime Prevalence, age and gender distribution and age-of-onset of psychiatric disorders in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil: results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 34, 249 – 260.
5. Nature, 2014. The burden of depression. Mental health is gaining acceptance as a medical problem, but progress in finding treatments is being hampered by the stigma surrounding people's everyday experiences. *Nature* 13(7526):163. Available: <http://www.nature.com/news/the-burden-of-depression-1.16308> Acesso em: 20 de janeiro 2015.
6. Vismari L., Alves G., Neto J., 2008. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. *Revista Psiquiatria Clínica*. 35(5):196-204.
7. Moussavi S., Chatterji S., Verdes E., Tandon A., Patel V., Ustun B., 2007. Depression, chronic diseases, and decrements in health: Results from the World Health Surveys. *Lancet*. 370:851–858.
8. Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K.P., Alenius, H., Kivimäki, M., 2015. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior and Immunity*. 49, 206-215.
9. Hamer, M., Molloy, G.J., de Oliveira, C., Demakakos, P., 2009. Persistent depressive symptomatology and inflammation: to what extent do health behaviours and weight control mediate this relationship? *Brain, Behavior and Immunity*. 23, 413–418.
10. Hamer, M., Batty, G.D., Marmot, M.G, Singh-Manoux, A., Kivimäki, M., 2011. Anti-depressant medication use and C-reactive protein: Results from two population-based studies. *Brain, Behavior, and Immunity*. 25, 168-173.
11. Bremner, M.A., Beekman A.T., Deeg, D.J., Penninx, B.W., Dik, M.G., Hack, C.E., Hoogendijk, W.J., 2008. Inflammatory markers in late-life depression: results from a population-based study. *Journal of affective disorders*. 106, 249-255.

12. Elovainio, M., Aalto, A.M., Kivimäki, M., Pirkola, S., Sundvall, J., Lönnqvist, J., Reunanen, A., 2009. Depression and C-reactive protein: population-based Health 2000 Study. *Psychosomatic Medicine*. 71, 423-430.
13. Almeida, O.P., Norman, P., Hankey, G.J., Jamrozik, K., Flicker, L., 2007. The association between C-reactive protein concentration and depression in later life is due to poor physical health: results from the Health in Men Study (HIMS). *Psychological Medicine*. 37,1775-86.
14. Pasco, J.A., Nicholson, G.C., Williams, L.J., Jacka, F.N., Henry, M.J., Kotowicz, M.A., Schneider, H.G., Leonard, B.E., Berk, M., 2010. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *The British Journal of Psychiatry*. 197, 372–377.
15. Andersen, M.K.W., Orsted, D.D., Nordestgaard, B.G., 2013. Elevated plasma fibrinogen, psychological distress, antidepressant use, and hospitalization with depression: Two large population-based studies. *Psychoneuroendocrinology*. 38, 638-647.
16. Cushman M., Legault C., Barrett-Connor E., Stefanick ML., Kessler C., Judd HL., Sakkinen P.A., Tracy R.P., 1999. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation*. 100(7):717-22.
17. Jilka B., Dirnberger E., Loscher I., Rimplmayr A., Hildebrandt J., Eichler H.G., Kapiotis S., Wagner O.F., 1997. Menstrual cycle-associated changes in blood levels of interleukin-6, alpha1 acid glycoprotein, and C-reactive protein. *The Journal Laboratory Clinical Medicine*. 130(1):69-75.
18. Duijvis, H.E., de Jonge, P., Penninx, B.W., Na B.Y., Cohen, B.E., Whooley, M.A., 2011. Depressive symptoms, health behaviors, and subsequent inflammation in patients with coronary heart disease: prospective findings from the heart and soul study. *The American Journal Psychiatry*. 168, 913–920.
19. Hamer, M., Molloy, G.J., de Oliveira, C., Demakakos, P., 2009. Persistent depressive symptomatology and inflammation: to what extent do health behaviours and weight control mediate this relationship? *Brain, Behavior and Immunity*. 23, 413–418.
20. Wium-Andersen, M.K., Ørsted, D.D., Nielsen, S.F., Nordestgaard, B.G., 2013. Elevated C-Reactive Protein Levels, Psychological Distress, and Depression in 73131 Individuals. *JAMA Psychiatry*. 70 (2): 176-184
21. Vogelzangs, N., Duijvis, H.E, Beekman, A.T.F., Kluft, C., Neuteboom, J., Hoogendijk, W., Smit, J.H., de Jonge, P., Penninx, B.W.J.H., 2012. Association of depressive disorders, depression characteristics and antidepressant medication with inflammation. *Translational Psychiatry*. 2, 1-9.
22. Glaus, J., Vandeleur, C.L., K€anel, R.V., Lasserre, A.M., Strippoli, M.P.F., Gholam-Rezaee, M., Castelao, E., Marques-Vidal, P., Bovet, P., Merikangas, K., Mooser, V., Waeber, G., Vollenweider, P., Aubry, J.M., Preisig, M., 2014. Associations between

mood, anxiety or substance use disorders and inflammatory markers after adjustment for multiple covariates in a population-based study. *Journal of Psychiatric Research*. 58, 36-45.

23. Bjerkeset O., Romild U., Smith G.D., Hveem K., 2011. The associations of high levels of C-reactive protein with depression and myocardial infarction in 9258 women and men from the HUNT population study. *Psychological Medicine*. 41(2):345-352.

24. Stewart J.C., Rand K.L., Muldoon M.F., Kamarck T.W., 2009. A prospective evaluation of the directionality of the depression-inflammation relationship. *Brain Behavior Immunity*. 23(7):936-944.

25. Allgulander, C., Nasman, P., 1991. Regular hypnotic drug treatment in a sample of 32,679 Swedes: associations with somatic and mental health, inpatient psychiatric diagnoses and suicide, derived with automated record-linkage. *Psychosomatic Medicine*. 53: 101-108.

26. Demyttenaere, K., Bonnewyn, A., Bruffaerts, R., De Girolamo, G., Gasquet, I., Kovess, V., Haro, J.M., Alonso, J., 2008. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD). *The Journal of Affective Disorders*. 110, 84-93.

27. Ohayon, M.M., Lader, M.H., 2002. Use of psychotropic medication in the general population of France, Germany, Italy, and the United Kingdom. *The Journal of clinical psychiatry*. 63: 817-825.

28. Moore R.A., Derry, S., Aldington, D., Cole, P., Wiffen, P.J., 2012. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 12;12:CD008242.

29. Silva J.C, Las V. Dor em reumatologia. Biblioteca da Dor. Permanyer Portugal. Lisboa, 2007.

30. Oliveira, R.C., Barão, F.M., Ferreira, E., Oliveira, A.F.M., 2009. A farmacoterapia no tratamento da obesidade. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. 3:375-388.

31. Conti, R., Busch, A.B., Cutler, D.M., 2005. Overuse of antidepressants in a nationally representative adult patient population in 2005. *Psychiatric Services*. 62: 720-726.

32. Patten, S.B., Beck, C.A., 2009. Underuse of antidepressants. *The American Journal of Psychiatry*. 160:189-190.

33. Brunoni, A.R., Nunes, M.A., Figueiredo, R., Barreto, S.M., Jesus, M., Lotufo, P.A., Benseñor, I.M., 2013. Patterns of benzodiazepine and antidepressant use among middle-aged adults. *The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)*. *Journal of Affective Disorders*. 151:71-7.

34. Kemp, A.H., Quintana, D.S., Gray, M.A., Felmingham, K.L., Brown, K., Gatt, J., 2010. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: A review and meta-analysis. *Biologic Psychiatry*.67:1067–74.
35. Cohen, H.W., Gibson, G., Alderman, M.H., 2000. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *The American Journal of Medicine*.108:2–8.
36. Tata, L.J., West, J., Smith, C., Farrington, P., Card, T., Smeeth, L., Hubbard, R., 2005. General population based study of the impact of tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on the risk of acute myocardial infarction. *Heart*. 91:465–71.
37. Kemp, A.H., Quintana, D.S., Malhi, G.S., 2011. Effects of serotonin reuptake inhibitors on heart rate variability: methodological issues, medical comorbidity, and clinical relevance. *Biology Psychiatry*. 69: 25–6.
38. Hamer, M., Batty, G.D., Marmot, M.G., Singh-Manoux, A., Kivimäki, M., 2011. Anti-depressant medication use and C-reactive protein: Results from two population-based studies. *Brain Behavior Immunity*. 25:168-173.
39. Vogelzangs, N., Duijvis, H.E, Beekman, A.T.F., Kluft, C., Neuteboom, J., Hoogendijk, W., Smit, J.H., de Jonge, P., Penninx, B.W.J.H., 2012. Association of depressive disorders, depression characteristics and antidepressant medication with inflammation. *Translational Psychiatry*. 2, 1-9.
40. Andersen, M.K.W., Orsted, D.D., Nordestgaard, B.G., 2013. Elevated plasma fibrinogen, psychological distress, antidepressant use, and hospitalization with depression: Two large population-based studies. *Psychoneuroendocrinology*. 38, 638-647.
41. Rubin, R.R., Gaussoin, S.A., Peyrot, M., DiLillo, V., Miller, K., Wadden, T.A., West, D.S., Wing, R.R., Knowler, W.C., 2010. Cardiovascular disease risk factors, depression symptoms and antidepressant medicine use in the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) clinical trial of weight loss in diabetes. *Diabetologia*. 53: 1581–1589.
42. Rubin, R.R, Ma Y., Marrero, D.G., Peyrot, M., Barrett-Connor, E.L., Kahn, S.E., Haffner, S.M., Price, D.W., Knowler, W.C., 2008. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2008. 31:420–426.
43. Andersohn, F., Schade, R., Suissa, S., Garbe, E., 2009. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry*. 166:591–598.
44. Chen, Y., Guo, J.J., Li, H., Wulsin, L., Patel, N.C., 2008. Risk of cerebrovascular events associated with antidepressant use in patients with depression: a population-based, nested case-control study. *Ann Pharmacother*. 42:177–84.
45. Fosbøl, E.L., Gislason, G.H., Poulsen, H.E., Hansen, M.L., Folke, F., Schramm, T.K., Olesen, J.B., Bretler, D.M., Abildstrøm, S.Z., Sørensen, R., Hvelplund, A., Køber, L.,

Torp-Pedersen, C., 2009. Prognosis in heart failure and the value of β -blockers are altered by the use of antidepressants and depend on the type of antidepressants used. *Circ Heart Fail.* 2:582–90.

46. Aronne, L.J., Segal, K.R., 2003. Weight gain in the treatment of mood disorders. *J Clin Psychiatry.* 64:22–29.

47. Penninx, B.W., Beekman, A.T., Honig, A., Deeg, D.J., Schoevers, R.A., van Eijk, J.T. 2001. Depression and cardiac mortality: Results from a communitybased longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry.* 58:221–227.

48. Egede, L.E., Zheng, D., 2003. Independent factors associated with major depressive disorder in a national sample. *Diabetes Care.* 26:104–111.

49. Knol, M.J., Geerlings, M.I., Egberts, A.C., Gorter, K.J., Grobbee, D.E., Heerdink, E.R., 2007. No increased incidence of diabetes in antidepressant users. *Int Clin Psychopharmacol.* 22:382–386.

50. Van Reedt, D.A.K., Giltay, E.J., van, V.T., Zitman, F.G., Penninx, B.W., 2010. Metabolic syndrome abnormalities are associated with severity of anxiety and depression and with tricyclic antidepressant use. *Acta Psychiatr Scand.* 122: 30–39.

51. Schmidt, M.I., Duncan, B.B., Moinho, J.G., Lotufo, P.A., Chor, D., Barreto, S.M., Aquino, E.M., Passos, V.M., Matos, S.M., Molina Mdel, C., Carvalho, M.S., Bensenor, I.M., 2015. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *International Journal of Epidemiology.* 44:68-75.

52. Ishii, S, Karamangla, A.S, Bote, M., Irwin, M.R., David, R., Jacobs, J.R., Hyong Jin Cho, Teresa, E.S., 2012. Gender, obesity and repeated elevation of C-reactive protein: data from the CARDIA cohort. *PLoS One.* 7, 4e36062, 2012.

53. Volanakis, J.E., 2001. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol.* 38:189-97.

54. Pepys, M.B., Hirschfield, G.M., 2003. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 111:1805–1812.

55. Mortensen, R.F., 2001. C-reactive protein, inflammation, and innate immunity. *Immunol Res.* 24:163–76.

56. Casella F.A., Araújo, R.G., Galvão, T.G., Chagas, A.C.P., 2003. Inflamação e aterosclerose: Interação de novas teorias e valorização de novos marcadores. *Rev Bras Cardiol Invas.* 11: 14-19.

57. Fröhlich, M., Imhof, A., Berg, G., Hutchinson, W.L., Pepys, M.B., Boeing, H., Muche, R., Brenner, H., Koenig, W., 2000. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care.* 23:1835–1839.

58. Chambers, J.C., Eda, S., Bassett, P., Karim, Y., Thompson, S.G., Gallimore, J.R., Pepys, M.B., Kooner, J.S., 2001. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. *Circulation*. 104:145–150.
59. Yudkin, J.S., Stehouwer, C.D.A., Emeis, J.J., and Coppack, S.W. 1999. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19:972–978.
60. McLaughlin, T., Abbasi, F., Lamendola, C., Liang, L., Reaven, G., Schaaf, P., Reaven, P., 2002. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation*. 106:2908–2912.
61. Ford, E.S. 1999. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999. 22:1971–1977.
62. Freeman, D.J., Norrie, J., Caslake, M.J., Gaw, A., Ford, I., Lowe, G.D., O'Reilly, D.S., Packard, C.J., Sattar, N., 2002. West of Scotland Coronary Prevention Study. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes Care* 2002. 51:1596–1600.
63. Sorensen, C.J., Pedersen, O.B., Petersen, M.S., Sørensen, E., Kotze, S., Thørner, L.W., Hjalgrim, H., Rigas, A.S., Møller, B., Rostgaard, K., Riiskjær, M., Ullum, H., Erikstrup, C., 2014. Combined oral contraception and obesity are strong predictors of low-grade inflammation in healthy 22 individuals: results from the Danish Blood Donor Study (DBDS). *PLoS One*. 6;9(2):e88196.
64. Cushman, M., Meilahn, E.N., Psaty, B.M., Kuller, L.H., Dobs, A.S., Tracy, R.P., 1999. Hormone replacement therapy, inflammation, and hemostasis in elderly women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 19:893–899.
65. Ridker, P.M., Hennekens, C.H., Rifai, N., Buring, J.E., Manson, J.E., 1999. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*. 100:713–716.
66. Ridker, P.M., 2003. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 107: 363–369.
67. Khandaker, G.M., Pearson, R.M., Zammit, S., Lewis, G., Jones, P.B., 2014. Association of Serum Interleukin 6 and C-Reactive Protein in Childhood With Depression and Psychosis in Young Adult Life. A Population-Based Longitudinal Study. *JAMA Psychiatry*. 71:1121-1128.
68. Cooke, D., Newman, S., Sacker, A., DeVellis, B., Bebbington, P., Meltzer, H., 2007. The impact of physical illnesses on non-psychotic psychiatric morbidity: data from the household survey of psychiatric morbidity in Great Britain. *Br J Health Psychol*. 12:463-71.

69. Deverill C & King M. Common mental disorders. Psychiatric morbidity of adults in England, results of a household survey. The NHS Information Centre for health and social care in 2007. 25-51 Available: <http://www.ic.nhs.uk/about-us> Accessed 25 January 2016
70. Nunes, M.A., Alves, M.G.M., Chor, D., Schmidt, M.I., Duncan, B.B., 2011. Adaptação transcultural do CIS-R (Clinical Interview Schedule- Revised Version) para o português no Estudo Longitudinal De Saúde Do Adulto (ELSA). Rev HCPA. 31(4):487-490
71. Lewis, G., Pelosi, A., Araya, R., Dunn, G., 1992. Measuring psychiatric disorder in the community: a standardized assessment for use by lay interviewers. Psychological Medicine.22 (02): 465-86.
72. IPAC Guidelines for Data Processing and Analysis - Short and Long Forms (2005) Available: <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>. Accessed 25 January 2014.

ARTIGO 1**Lack of association between depression, antidepressant use and CRP level in the baseline of ELSA-Brasil cohort**

Sara Teles de Menezes^{a*}, Roberta Carvalho de Figueiredo^{b*}, Alessandra Goulart^{c*}, Maria Angelica Nunes^{d*}, Isabela Bensenor^{e*}, Maria Carmen Viana^{f*}, Sandhi Maria Barreto^{g*}

^aPostgraduate Program in Sciences Applied to Adult Health Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Professor Alfredo Balena, 190, Belo Horizonte, MG, 30130-100, Brazil.

^bPostgraduate Program in Health Sciences, Universidade Federal de São João Del-Rei, Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Divinópolis, MG, 35501-296, Brazil

^cClinical Research Center and Epidemiology, Academic Hospital, Universidade de São Paulo, Avenida Doutor Arnaldo, 455, Cerqueira César, São Paulo - SP, 01246-903, Brazil.

^d Postgraduate Program in Epidemiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2600, Sala 414, Porto Alegre - RS, 90035-003, Brazil.

^eClinical Research Center and Epidemiology, Academic Hospital, Faculty of Medicine of Universidade de São Paulo, Avenida Doutor Arnaldo, 455, Cerqueira César, São Paulo - SP, 01246-903, Brazil.

^f Department of Social Medicine Post-Graduate Program in Public Health, Health Sciences Center, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória - ES Brazil.

CORRESPONDING AUTHOR: ^gSandhi Maria Barreto. Postgraduate Program in Public Health, Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Professor Alfredo Balena, 190, Belo Horizonte, MG, 30130-100, Brazil, e-mail: sbarreto@medicina.ufmg.br, Telephone/Fax: (+55) 31 3409-9140.

*These authors contributed equally to this work

ABSTRACT

BACKGROUND: Studies suggest that systemic low-grade inflammation may contribute to the development of depression, but the exact nature of this association is still unknown and may be restricted to a specific subgroup. Furthermore, the use of antidepressants, independently of the presence of depression may be associated with higher levels of inflammatory markers and this association may vary between different classes of medication. **METHODS:** Sectional study with 14,821 participants (35-74 years) from baseline of ELSA-Brasil. The current depression (in the last 7 days), assessed by the Clinical Interview Schedule-Revised, combined or not with the use of antidepressants was the main explanatory variable and serum CRP levels, the response variable. Associations were adjusted for confounders. Associations with PCR were also evaluated according to the type and severity of depression, as well as in relation to antidepressant class used. The arithmetic mean ratio (AMR) and 95% confidence intervals were estimated by means of the general linear model (GLM), using the Gamma distribution and the log link function. **RESULTS:** After adjustments, depression alone or combined with antidepressant use, or the use of isolated antidepressant were statistically associated with elevated CRP levels. The same result occurred in the analysis according to the type and severity of depression and stratification by sex. No class of drug was associated with serum levels of CRP in the multivariable analysis. **LIMITATIONS:** The reference group in our analysis (medication-free non-currently depressed individuals) may have included participants with a lifetime history of depression. Additionally, the exclusion of questions on weight fluctuation and appetite from the CIS-R applied in ELSA-Brasil may have slightly underestimated the prevalence of depression, as well as limited our ability to assess the presence of somatic symptoms. **CONCLUSION:** This study found no association between current depression, use of antidepressants, and high levels of C-reactive protein. Our limitations may have contributed to dilute an association, if it exists.

Keywords: depression, antidepressants, inflammation, CRP levels.

INTRODUCTION

Depression is the single most prevalent mental disorder in the general population (Smith, 2014; Moussavi et al., 2007; Viana and Andrade, 2012; Andrade et al., 2012; Bromet et al., 2011) and usually presents as a chronic condition (Bromet et al., 2011), being the leading cause of disability worldwide (Smith, 2014; Moussavi et al., 2007). Still, its pathophysiological mechanisms are not fully understood (Miller et al., 2007; Nature, 2014). The role of the endocrine and immune systems in the development of depression has been the focus of increasing interest (Dowlati et al., 2010; Howren et al., 2009; Duivis et al., 2011; Hamer et al., 2009; Miller and William, 2008). Moreover, several studies have reported associations between depression, the use of anti-depressant drugs, or both, and increased levels of C-reactive protein (CRP) and other inflammatory markers (Bremmer et al., 2008; Elovainio et al., 2009; Pasco et al., 2010; Danner et al., 2003; Hamer et al., 2011; Vogelzangs et al., 2012).

A recent meta-analysis, combining data from 58 studies, found consistent associations between major depressive disorder (MDD) and elevated CRP and Interleukins 6 (IL-6) levels, even after excluding studies with subjects currently on antidepressant medications (Haapakoski et al., 2015). However, no population-based studies were included in this meta-analysis, but only studies of patients with a variety of health conditions, some of which possibly related to inflammation. Few existing studies assessing general population samples show inconsistent results: association between depression and inflammatory markers was found only for specific subgroups some age groups (Hamer et al., 2009; Bremmer et al., 2008; Danner et al., 2003; Almeida et al., 2007) or only one gender (Elovainio et al., 2009; Pasco et al., 2010) and, in one case, depression correlated with decreased, rather than increased, CRP levels (Glaus et al., 2014).

The discrepancies observed in general population studies might be partially explained by the use of antidepressant treatment, generating two possible sources of inconsistency: First, there is evidence that use of antidepressants may raise levels of inflammatory markers. Indeed, an association between increased CRP or IL-6 levels and the use of antidepressants has been reported from population-based studies (Hamer et al., 2011; Vogelzangs et al., 2012; Andersen et al., 2013). One study found this association only for men (Vogelzangs et al., 2012), while, in another (Hamer et al., 2011) study, increased CRP levels were associated with tricyclic antidepressants (TCA) use, but not with

selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), even after controlling for depressive symptoms. Second, the use of antidepressants may mask the diagnosis of depression (antidepressants may be effective in almost half of depressive patients (Pigott et al., 2010)), as depressed participants under treatment may not achieve the cutoff scores required for case-identification in epidemiological studies, thus impacting the association between depression and CRP or IL-6 levels. A possible approach to address the latter issue was applied in a study of 73,131 individuals, which assessed the presence of depression considering several criteria, including the use of antidepressants as a proxy for depression (Wium-Andersen et al., 2013).

More recent reports pointed out to the association of inflammation-related conditions (obesity, metabolic syndrome, hypertension, diabetes, and other somatic conditions) and inflammatory markers (CRP, cortisol, TNF- α , IL-6, leptin) with the atypical depression sub-type, but not with melancholic depression (Lamers et al., 2016; Glaus et al., 2014; Rodgers et al., 2016). Most previous studies did not take the symptom profile of depression into consideration when assessing such associations, and this may also contribute to explain inconsistency of results across studies.

This study evaluated the association of current depression status and of antidepressant use with serum CRP levels, in baseline participants of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). The study also assessed the impact of gender, type and severity of depression, as well as the antidepressant class used, on the associations. The issue of masking of depression symptoms by antidepressant treatment was dealt with by creating a variable combining current depression status and antidepressant use.

METHODS

Setting

This is a cross-sectional study analyzing baseline data from the ELSA-Brasil, a prospective cohort study of active and retired civil servants from six higher education or research institutions in six Brazilian states (Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e São Paulo). The baseline sample consisted of 15,105 participants, aged 35–74 years, and enrolled between 2008 and 2010. Detailed information about ELSA-Brasil can be found elsewhere (Aquino et al., 2012; Schmidt et al., 2015).

Study population

ELSA-Brasil participants with missing CRP data (n = 117) or without information on the presence of depression (n = 10) or antidepressant use (n = 13) were excluded from the analyses. In addition 144 participants with CRP > 20.4 mg/L (outliers corresponding to the 99th percentile) were also excluded. Thus, the remaining 14,821 (98.1%) participants comprised the study population.

Study variables

Response variable

Serum C-reactive protein level

Serum was obtained from fasting blood samples stored at -80 °C and CRP levels were measured in mg/L using a high-sensitivity immunochemical nephelometry assay (BN II, Siemens). Samples were collected and stored following a standardized protocol (Aquino et al., 2012).

Explanatory variables

Current depression

The presence of depression over the previous seven days was assessed through the adapted Brazilian Portuguese version of the Clinical Interview Schedule – Revised (CIS–R) (Nunes et al., 2011). The CIS–R was applied in face-to-face interviews, and the presence of depression was determined by algorithms based on ICD-10 criteria for depression, which include the sum and type of all depressive symptoms. The CIS–R version used in ELSA-Brasil did not include two questions on weight fluctuation and appetite changes.

Severity depression and Type of depression

For this study the presence of current depression was also grouped according to different subtypes of depression, with three categories: 1) No depression; 2) Depression without somatic symptoms; and 3) Depression With somatic symptoms and gravity of depression with four categories: 1) No depression (reference); 2) Light depression; 3) Moderate depression; and 4) severe depression).

Current use of antidepressants

Information on medication use was collected via a face-to-face interview using a standardized questionnaire, where participants were asked about the use of antidepressant drugs in the previous two weeks, and was complemented by prescriptions, outer packagings, patient information leaflets, and blister packs brought by the participants to the interview. For this study, participants were arranged into five groups, according to their use of antidepressants: no antidepressant use; *serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors* (SNRIs) (N06AX: N06AX16, N06AX21, and N06AX23); *selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)* (N06AB: N06AB03, N06AB04, N06AB05, N06AB06, N06AB08, and N06AB10); tricyclic antidepressants (TCAs) (N06AA: N06AA02, N06AA04, N06AA09, N06AA10, and N06AA21); and other antidepressants (N06AX: N06AX05, N06AX11, N06AX12, and N06AX22). More detailed information on the pattern of antidepressant use in ELSA-Brasil participants can be found in Brunoni *et al.* (2013).

Depression and use of antidepressants

Because the CIS-R only estimated the presence of depression over the previous seven days, depressed participants on antidepressants at baseline may have been classified as non-depressed, due to the therapeutic effect treatment should produce. Conversely, non-depressed patients may use antidepressants as co-adjuvant treatment for other conditions, such as chronic pain or anxiety disorders. To account for all possible combinations, we created a variable with four categories : 1) no current depression and no antidepressant use (reference); 2) no current depression and antidepressant use; 3) current depression and no antidepressant use; and 4) current depression and antidepressant use.

Covariates

All the covariates included in this analysis were self-reported through standardized questionnaires or obtained through clinical procedures or laboratory exam measurements (Aquino et al., 2012).

Sociodemographic variables

The following variables were used: gender, age (in years), and education level (defined in number of completed years of schooling).

Lifestyle behaviors

Smoking: Participants who reported having smoked less than 100 cigarettes over their entire life were classified as never-smokers. Participants who reported having smoked at least 100 cigarettes in their lifetime, but answered “no” when asked if they were smokers at the time of the interview were classified as former smokers. Current smokers included those who reported having smoked at least 100 cigarettes over their lifetime and answered “yes” when asked if they were current smokers at the time of the interview.

Physical activity: Leisure-time physical activity was assessed using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (IPAC, 2005). Exercise intensity was defined as low, moderate, and high. Participants were included in the ‘high’ intensity activity group if they performed 7 days of any combination of walking, or moderate- or vigorous-intensity activities achieving ≥ 3000 Metabolic Equivalent of Task (MET)-min/week. Participants were classified in the ‘moderate’ activity group if they met any one of the following criteria: ≥ 3 days of vigorous activity of at least 20 min/day, or ≥ 3 days of moderate-intensity activity or walking of at least 30 min/day, or > 5 days of any combination of walking, or moderate- or vigorous-intensity activities, achieving ≥ 600 MET-min/week, or > 3 days of vigorous activity achieving ≥ 1500 MET-min/week. All participants who did not meet the inclusion criteria for the ‘high’ or ‘moderate’ intensity activity groups were included in the ‘low’ intensity activity group (IPAC, 2005).

Alcohol consumption: Excessive alcohol use was defined as ≥ 210 g ethanol consumption/week for men and ≥ 140 g/week for women. Ethanol consumption, in grams of alcohol consumed per week, was calculated from type and amount of alcoholic beverage consumed and frequency of use.

Comorbidities

The presence of cardiovascular disease was defined by self-report of the following conditions: acute myocardial infarction, unstable angina, congestive heart failure, stroke, and myocardial revascularization. Diabetes was defined by self-report of previous diagnosis of diabetes, or any of the following: use of antidiabetic drugs, fasting glucose ≥ 126 mg/dL, glucose tolerance test ≥ 200 mg/dL, or glycated hemoglobin $\geq 6.5\%$. Obesity was defined as having a body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m², calculated from body measurements (height and weight) taken at the time of the interview.

Statistical analysis

The sociodemographic and clinical characteristics of participants are expressed as proportions for categorical variables and medians with interquartile ranges or means with standard deviations (SD) for continuous variables.

The association of depression, antidepressant use, or both with CRP levels was investigated with the use of generalized linear models (GLM), which are indicated when the response variable does not fit a normal distribution (Mc Cullagh and Nelder, 1989). The gamma distribution family was adopted to fit positive data, with asymmetric distribution and log link function. The magnitude of association was estimated from the exponential of estimated coefficients, which yields the arithmetic mean ratio (AMR) of the CRP. Thus, AMR indicates how much greater the CRP arithmetic mean is in comparison to the reference category (no depression and no use of antidepressant).

First, we investigated whether current depression and/or antidepressant use was associated with CRP levels. Following the univariable analysis, the regression parameters for CRP (Model 0) were adjusted for gender, age, and education level (Model 1). Next, Model 1 was adjusted for lifestyle behaviors (smoking, excessive alcohol use, and physical activity), and for the presence of comorbidities (diabetes, cardiovascular disease, and obesity – Model 2). A similar analysis was conducted for each gender separately.

Second, in order to verify whether depression severity (light, moderate and severe) and the type of depression (without and with somatic symptoms) were associated with CRP levels, we conducted similar analyses that those described in the previous paragraph using these two variables as the main explanatory factors. A similar analysis was conducted for each gender separately.

Third, we also evaluated whether specific antidepressant classes were associated with elevated CRP levels. Following univariable analysis (Model 0), Model 0 was adjusted for age, gender, and education level (Model 1). Next, Model 1 was adjusted for the presence of depression, and for lifestyle behaviors and comorbidities (Model 2). Because gender may be an important source of heterogeneity, a similar analysis was conducted for men and women separately.

All variables associated with the response variable at $p < 0.20$ in the crude linear regression models were included in the multiple regression models and retained in the final model when associated with the response variable at $p < 0.05$.

Finally, we run sensitivity analysis with the exclusion of participants who were using anti-inflammatory drugs and of women who were using contraceptives or hormone replacement therapy, because these medications may affect the levels of inflammatory markers. Because CRP levels > 10 mg/L may also indicate acute inflammation, we run a sensitivity analysis excluding these participants. All analyses were performed using Stata 12.0 software (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

Ethical aspects

ELSA-Brasil was approved by the Research Ethics Committees at the six participating institutions and by the Ministry of Health (MS) National Research Ethics Committee (CONEP/MS 976/2006). All participants signed an informed consent form prior to participating in the study.

RESULTS

Table 1 summarizes the sociodemographic, lifestyle and comorbidity characteristics of the study population, as well as the presence of depression and use of antidepressants. The group studied was predominantly middle-aged (52.0 ± 9.0 years, mean \pm SD), with high educational level (87.4% with over 11 years of schooling, and 52.8% with over 14 years of schooling), and gender-balanced (54.3% women). Of the 904 (6.0%), participants who used anti-depressants, the majority used SSRIs 449 users (3.0%), followed by TCAs 220 users (1.5%) (Table 1).

Table 1. Sociodemographic variables, lifestyle behaviors, comorbidities, and use of antidepressants, N (%) and median (25–75%) of study participants (N=14,821).

Variables	N (%) / median (25%- 75%)
Gender	
Female	8052 (54.3%)
Age (years)	
	51.0 (45.0 – 58.0)
Education (years completed)	
< 8	872 (5.9%)
8–10	999 (6.7%)
11–13	5128 (34.6%)
≥ 14	7822 (52.8%)
Smoking	
Never-smoker	8445 (57.0%)
Former smoker	4435 (29.9%)
Current smoker	1940 (13.1%)
Excessive alcohol use[‡]	
No	13701 (92.5%)
Yes	1105 (7.5%)
Leisure-time physical activity[¶]	
Low	11240 (77.0%)
Moderate	2036 (13.9%)
High	1328 (9.1%)
Body mass index (kg/m²)	
< 25	5477 (37.0%)
25 to < 30	5978 (40.3%)
≥ 30	3360 (22.7%)
Cardiovascular disease[#]	
	995 (6.7%)
Diabetes	
	2889 (19.5%)
Depression over the previous seven days^{**}	
	626 (4.2%)
Antidepressant use	
No antidepressant use	13917 (93.9%)
<i>Serotonin–noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs)</i>	94 (0.6%)
<i>Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)</i>	449 (3.0%)
Tricyclic antidepressants (TCAs)	220 (1.5%)
Other ^{††}	141 (1.0%)
C-reactive protein – CRP (mg/L)	
	1.4 (0.7–3.2)

* Differences in N for each characteristic are due to missing values for that characteristic; percentiles were calculated relative to total sample. Study sample corresponds to the 98.1% of participants enrolled in ELSA-Brasil from 2008 to 2010 that satisfied study requirements (see Methods).

[‡] ≥ 210 g/week for men and ≥ 140 g/week for women.

[¶] Based on the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ).

[#] Includes self-reported diagnosis of acute myocardial infarction, unstable angina, heart failure, stroke, and myocardial revascularization.

^{**} Includes all types and severity of depressive episodes; CIS-R depression score > 2.

†† Includes all classes of antidepressants other than SNRIs, SSRIs, and TCAs.

We detected an overall prevalence of depression of 9.0% in this sample, measured either by CIS-R scores (3.6%), by the use of anti-depressants (5.4%), or both (0.6%) (Tables 2). Univariable analysis showed significant association with overall groups of depression and antidepressant use combination with elevated CRP levels (Table 2). However, after adjusting for gender, age, and education level, none of the three groups remained statistically associated with elevated CRP levels. The addition of other risk-adjustment factors in the multivariable regression model (lifestyle behaviors and comorbidities) did not affect these results (Table 2). The results remain the same in gender-stratified analyses (data not shown, but available on request).

Table 2. Arithmetic Mean Ratio (AMR)* Crude and adjusted between depression over the previous seven days and use of antidepressants with CRP levels in the study population. ELSA-Brasil, 2008-2010.

Variable	Prevalence N (%)	Model 0 AMR (CI95%)	Multivariable	
			Model 1 AMR (CI95%)	Model 2 AMR (CI95%)
Group				
No depression and no antidepressant use	13384 (90.30%)	Ref.	Ref.	Ref.
No depression and antidepressant use	811 (5.47%)	1.11 ** (1.02; 1.20)	1.07 (0.98; 1.16)	1.04 (0.96; 1.13)
Depression and no antidepressant use	533 (3.60%)	1.19** (1.08; 1.32)	1.09 (0.99; 1.21)	1.01 (0.92; 1.12)
Depression and antidepressant use	93 (0.63%)	1.26** (1.00; 1.60)	1.14 (0.91; 1.45)	0.97 (0.77; 1.23)

* Arithmetic Mean Ratio (AMR) estimated from the exponential coefficients resulting the generalized linear models (GLM) with Gamma distribution;

** Indicate values of AMR at $p < 0.05$;

Model 1: adjusted for age, gender, and education level;

Model 2: Model 1, adjusted for smoking, excessive alcohol use, physical activity, diabetes, cardiovascular disease, and obesity.

Of the 626 participants who reported depressive symptoms, 64.0% were light cases, 21.6% were moderate cases and 14.4% were severe cases. Only mild depression was statistically associated with elevated CRP levels in univariable analysis and remained statistically associated after adjusting for gender, age, and education level. However, after the addition of other risk-adjustment factors in the multivariable regression model (lifestyle behaviors, comorbidities and antidepressant use) this association lost the statistical significance (Table 3). The results remain the same in gender-stratified analyses (data not shown, but available on request).

Regarding the depression type, of the 626 participants who reported depressive symptoms 61,0% reported somatic symptoms. Depression with somatic symptoms was statistically associated with elevated CRP levels in the univariable analysis and remained statistically associated after adjusting for gender, age, and education level. However, after adjusting for lifestyle behaviors, comorbidities and antidepressant use, the association lost statistical significance (Table 3). The results remain the same in gender-stratified analyses (data not shown, but available on request).

Table 3. Arithmetic Mean Ratio (AMR)* Crude and adjusted between severity depression and type of depression over the previous seven days with CRP levels in the study population. ELSA-Brasil, 2008-2010.

Variable	Prevalence N (%)	Model 0 AMR (CI95%)	Multivariable	
			Model 1	Model 2
			AMR (CI95%)	AMR (CI95%)
Severity depression				
No depression	14195 (95.78%)	Ref.	Ref.	Ref.
Light	401 (2.71%)	1.25 ** (1.12; 1.40)	1.14** (1.02; 1.28)	1.04 (0.93; 1.17)
Moderate	135 (0.91%)	1.20 (0.99; 1.46)	1.14 (0.94; 1.38)	1.03 (0.85; 1.24)
Severe	90 (0.61%)	0.94 (0.74; 1.19)	0.84 (0.66; 1.06)	0.80 (0.63; 1.01)
Type of depression				
Without somatic symptoms	244 (1.65%)	1.12 (0.96; 1.29)	0.99 (0.86; 1.15)	0.89 (0.77; 1.04)
With somatic symptoms	382 (2.58%)	1.25** (1.11; 1.40)	1.16** (1.04; 1.31)	1.07 (0.95; 1.20)

* Arithmetic Mean Ratio (AMR) estimated from the exponential coefficients resulting the generalized linear models (GLM) with Gamma distribution;

** Indicate values of AMR at $p < 0.05$;

Model 1: adjusted for age, gender, and education level;

Model 2: Model 1, adjusted for smoking, excessive alcohol use, physical activity, diabetes, cardiovascular disease, obesity and antidepressant use.

The analysis by type of antidepressant used showed that only TCA use was statistically associated with elevated CRP levels in univariable analysis. However, these associations did not remain significant after adjusting for gender, age, and education level (Model 1). The addition of current depression and other covariables did not affect Model 1 results (Table 4). Similarly, the results remain the same in gender-stratified analyses (data not shown, but available on request).

Sensitivity analysis for participants with CRP < 10 mg/dL, those who were not using anti-inflammatory medications, and women who were not using oral contraceptives or hormone therapy did not affect the results found for the whole sample.

Table 4. Arithmetic Mean Ratio (AMR)* Crude and adjusted between specific antidepressant classes with CRP levels in the study population. ELSA-Brasil, 2008-2010

Variable	Multivariable		
	Model 0	Model 1	Model 2
	AMR (CI95%)	AMR (CI95%)	AMR (CI95%)
Use Antidepressant			
No antidepressant use	Ref.	Ref.	Ref.
Use SNRIs	1.24 (0.98; 1.57)	1.21 (0.96; 1.52)	1.12 (0.89; 1.40)
Use SSRIs	1.04 (0.94; 1.16)	1.02 (0.91; 1.13)	0.98 (0.88; 1.09)
Use TCAs	1.26 ** (1.08; 1.47)	1.15 (0.99; 1.34)	1.14 (0.98; 1.33)
Use Other types	1.05 (0.87; 1.27)	1.02 (0.84; 1.23)	0.95 (0.78; 1.14)

* Arithmetic Mean Ratio (AMR) estimated from the exponential coefficients resulting the generalized linear models (GLM) with Gamma distribution;

** Indicate values of AMR at $p < 0.05$;

Model 1: adjusted for age, gender, and education level;

Model 2: Model 1, adjusted for smoking, excessive alcohol use, physical activity, diabetes, cardiovascular disease, obesity and current depression.

DISCUSSION

This general population study in a large Brazilian adult sample found no association between general depression and CRP after adjusting for gender, age and education level, although such association was present in the univariable analysis. We also failed to identify statistically significant associations with CRP in the analysis by severity and type of depression. Contrary to other reports, no association became apparent when genders were segregated. With regard to the analysis by antidepressant classes, TCAs seemed to be associated with increased CRP in the univariable analysis, but these association were not confirmed after considering the effect of confounders.

Our results lend support to most studies using general population samples that found no association between depression and elevated serum CRP after adjusting for sociodemographic, lifestyle and disease covariates (Elovainio et al., 2009; Danner et al., 2003; Vogelzangs et al., 2012). It should be noted that other cross sectional studies that investigated the association between CRP and depression, having depression, not CRP level, as the response variable, also failed to find significant association between the two

variables (Bremmer et al., 2008; Almeida et al., 2007). However, our main finding differs from two studies that reported significant overall associations between depression and elevated CRP level (Hamer et al., 2009; Ford and Erlinger, 2004), as well as with one study that reported an association of elevated CRP and depression, the latter taken as the response variable (Wium-Andersen et al., 2013). Similarly, our findings differ from Glaus et al.'s (2014) study, which reported a significant, but inverse, association between depression and CRP level.

We did not find any consistent difference between the characteristics of the study population of the present study and those involved in the studies with which we agree (Elovainio et al., 2009; Danner et al., 2003; Vogelzangs et al., 2012) or disagree (Hamer et al., 2009; Ford and Erlinger, 2004). Thus, we cannot explain differences in findings by differences in the study populations.

Differences regarding the methods used to ascertain depression status could, in theory, explain inconsistencies between the results of different studies. It is well known that, the lower the specificity of a given measure to classify disease cases, the lower the chance of identifying a statistical association, when it is present (Szklo and Nieto, 2007). Studies that used the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) (Elovainio et al., 2009; Vogelzangs et al., 2012), or a screening test followed by clinical interview (Bremmer et al., 2008), reported no significant association between depression and elevated CRP levels, as did this study. On the other hand, a study that employed the Diagnostic Interview Schedule (DIS) (Ford and Erlinger, 2004), which also has good specificity, did report a statistically significant association between the two variables. The CIS-R has been widely used in different cultures to determine the presence of depression, and has moderate specificity compared to the CIDI (Jordanova et al., 2004; Pez et al., 2010). Thus, the lack of association observed in our study cannot be attributed to a lack of specificity of the CIS-R.

In order to check whether the association between depression and CRP in our sample was restricted to men only, as reported by some general population studies (Elovainio et al., 2009; Vogelzangs et al., 2012; Ford and Erlinger, 2004), we did a subgroup analysis by gender. However, differently from these studies, our results remained negative for men and women. We also failed to identify associations between type or severity of depression

and CRP level, as reported by some studies (Elovainio et al., 2009; Vogelzangs et al., 2012; Lamers et al., 2016; Glaus et al., 2014; Rodgers et al., 2016).

CRP levels were not associated with any of the antidepressant classes examined in this work, contrary to what has been reported by few general population studies (Hamer et al., 2011; Vogelzangs et al., 2012). It is, however, worth pointing out that population studies on systemic effects of medication use are affected by potential indication bias and difficulties in controlling for confounding factors, and results from studies of antidepressant use in clinical populations (e.g., patients with coronary artery disease or heart failure (Andersen et al., 2013; Tousoulis et al., 2009; Hannestad et al., 2011; Dawood et al., 2007; O'Brien et al., 2006)) may not be generalized to the general population, with a healthier metabolic profile. Moreover, it may be difficult to distinguish the effect of the antidepressant from that of other underlying coexisting medical conditions. For instance, SSRIs are more commonly used to treat depression in older individuals with a history of cardiovascular disease (CVD) (Kemp et al., 2015; Glassman, 1998), an inflammatory disease. Usually, TCAs are more often prescribed to depressed patients with insomnia⁴⁴, chronic pain (Max et al., 1992; Nishishinya et al., 2008), or who do not respond to treatment with SSRIs or SNRIs (Vogelzangs et al., 2012; Anderson, 2000), who frequently have systemic inflammatory processes. Thus, it is quite hard to disentangle the effect of the antidepressant class on CRP from that of underlying coexisting inflammatory conditions.

The results presented herein may be interpreted in the light of several limitations. Even after combining current depression status and antidepressant use to avoid classifying depressed individuals as non-depressed, the reference group in our analysis (medication-free non-currently depressed individuals) may have included participants with a lifetime history of depression, with multiple episodes and varying degrees of severity, including with recent episodes with currently remission. This would contribute to dilute any potential association between current depression and CRP levels, as individuals with past depression may have higher levels of inflammatory markers. Additionally, the exclusion of questions on weight fluctuation and appetite from the CIS-R applied in ELSA-Brasil may have slightly underestimated the prevalence of depression, as well as limited our ability to assess the presence of somatic symptoms. The same applies to current use of antidepressants, as respondents may have used before the time-period covered in the questionnaire (past 2 weeks before the interview). Finally, CRP is a general marker of

chronic systemic inflammation and our results cannot be extrapolated to other inflammatory markers. In fact, some population-based studies have found an association with other inflammatory markers, but not with CRP (Bremmer et al., 2008; Glaus et al., 2014).

The adjustment for a large number of potential confounders and the sensitivity analyses are among the main strengths of our study. Additionally, the large sample size and the demographic, regional, and social diversity of the ELSA-Brasil cohort contributed to provide a high statistical power. Lastly, data collection on medication use was extremely careful in ELSA-Brasil, with interviewers being trained specifically for this component of the questionnaire, and all participants being asked the day before the interview to bring prescriptions, packages, blister packs, or patient information leaflets from all medication currently in use, which contributed to improve the quality of information and reduce memory bias.

In conclusion, this study found no association between current depression and current antidepressant use and elevated serum C-reactive protein levels. Analyses stratified by type and severity of depression confirm the absence of associations in this study.

Analysis of the longitudinal data from the ELSA-Brasil collected in 2012-2014 will contribute to further examine and better elucidate the association between depression, antidepressant use and systemic inflammation.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank all ELSA-Brasil participants for their valuable contribution to this study. This work was supported by the Brazilian Ministry of Health (Department of Science and Technology) and the Ministry of Science, Technology and Innovation (FINEP, Financiadora de Estudos e Projetos and CNPq, National Research Council), grants no 01 06 0010.00, 01 06 0212.00, 01 06 0300.00, 01 06 0278.00, 01 06 0115.00 and 01 06 0071.00. ST Menezes had postgraduate fellowship. SM Barreto is research fellow of the National Research Council (CNPq, grant no 300159/99-4). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

- Almeida, O.P., Norman, P., Hankey, G.J., Jamrozik, K., Flicker, L., 2007. The association between C-reactive protein concentration and depression in later life is due to poor physical health: results from the Health in Men Study (HIMS). *Psychological Medicine*. 37,1775-86.
- Andersen, M.K.W., Orsted, D.D., Nordestgaard, B.G., 2013. Elevated plasma fibrinogen, psychological distress, antidepressant use, and hospitalization with depression: Two large population-based studies. *Psychoneuroendocrinology*. 38, 638-647.
- Anderson, I.M., 2000. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Journal of affective disorders*. 58, 19 -36.
- Andrade, L.H., Wang, Y.P., Andreoni, S., Silveira, C.M., Alexandrino-Silva, C., Siu, E.R., Nishimura, R., Anthony, J.C., Gattaz, W.F., Kessler, R.C., Viana, M.C., 2012. Mental disorders in megacities: findings from the São Paulo megacity mental health survey, Brazil. *PLoS one*. 7, 1 -11.
- Aquino, E.M., Barreto, S.M., Bensenor, I.M., Carvalho, M.S., Chor, D., Duncan, B.B., Lotufo, P.A., Mill, J.G., Molina, M.del. C., Mota, E.L., Passos, V.M., Schmidt, M.I., Szklo, M., 2012. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *American journal of epidemiology*. 175, 315-24.
- Bremner, M.A., Beekman A.T., Deeg, D.J., Penninx, B.W., Dik, M.G., Hack, C.E., Hoogendijk, W.J., 2008. Inflammatory markers in late-life depression: results from a population-based study. *Journal of affective disorders*. 106, 249-255.
- Bromet, E., Andrade, L.H., Hwang, I., Sampson N.A., Alonso, J., Girolamo, G., Graaf, R., Demyttenaere, K., Chiyi, H., Iwata, N., Karam, A. N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lépine, J.P., Levinson, D., Matschinger, H., Mora, M.E.M., Browne, M.O., Villa, J.P., Viana, M.C., Williams, D.R., Kessler, R.C., 2011. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*. 9, 1-16.
- Brunoni, A.R., Nunes, M.A., Figueiredo, R., Barreto, S.M., Jesus, M., Lotufo, P.A., Bensenor, I.M., 2013. Patterns of benzodiazepine and antidepressant use among middle-aged adults. The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Journal of Affective Disorders*. 151, 71-77.
- Danner, M., Kasl, S.V., Abramson, J.L., Vaccarino, V., 2003. Association between depression and elevated C-reactive protein. *Psychosomatic Medicine*. 65, 347-356.
- Dawood, T., Lambert, E.A., Barton, D.A., Laude, D., Elghozi, J.L., Esler, M.D., Haikerwal, D., Kaye, D.M., Hotchkin, E.J., Lambert, G.W., 2007. Specific serotonin reuptake inhibition in major depressive disorder adversely affects novel markers of cardiac risk. *Hypertension research*. 30, 285–93.

Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E.K., Lanctôt, K.L., 2010. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*. 67, 446–457.

Duivis, H.E., de Jonge, P., Penninx, B.W., Na B.Y., Cohen, B.E., Whooley, M.A., 2011. Depressive symptoms, health behaviors, and subsequent inflammation in patients with coronary heart disease: prospective findings from the heart and soul study. *The American Journal Psychiatry*. 168, 913–920.

Elovainio, M., Aalto, A.M., Kivimäki, M., Pirkola, S., Sundvall, J., Lönnqvist, J., Reunanen, A., 2009. Depression and C-reactive protein: population-based Health 2000 Study. *Psychosomatic Medicine*. 71, 423-430.

Ford, D.E., Erlinger, T.P., 2004. Depression and C-Reactive Protein in US Adults Data From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of internal medicine*. 164, 1010-1014.

Glassman, A.H., 1998. Cardiovascular effects of antidepressant drugs: updated. *The Journal of clinical psychiatry*. 59, 13-18.

Glaus, J., Vandeleur, C.L., K€anel, R.V., Lasserre, A.M., Strippoli, M.P.F., Gholam-Rezaee, M., Castelao, E., Marques-Vidal, P., Bovet, P., Merikangas, K., Mooser, V., Waeber, G., Vollenweider, P., Aubry, J.M., Preisig, M., 2014. Associations between mood, anxiety or substance use disorders and inflammatory markers after adjustment for multiple covariates in a population-based study. *Journal of Psychiatric Research*. 58, 36-45.

Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K.P., Alenius, H., Kivimäki, M., 2015. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior and Immunity*. 49, 206-215.

Hamer, M., Batty, G.D., Marmot, M.G, Singh-Manoux, A., Kivimäki, M., 2011. Anti-depressant medication use and C-reactive protein: Results from two population-based studies. *Brain, Behavior, and Immunity*. 25, 168-173.

Hamer, M., Molloy, G.J., de Oliveira, C., Demakakos, P., 2009. Persistent depressive symptomatology and inflammation: to what extent do health behaviours and weight control mediate this relationship? *Brain, Behavior and Immunity*. 23, 413–418.

Hannestad, J., Gioia, N.D., Bloch, M., 2011. The Effect of Antidepressant Medication Treatment on Serum Levels of Inflammatory Cytokines: A Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology*. 36, 2452–2459.

Howren, M.B., Lamkin, D.M., Suls, J., 2009. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*. 71, 171–186.

IPAC, 2005. Guidelines for Data Processing and Analysis - Short and Long Forms (2005). <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf> (accessed 25/01/2014).

Jordanova, V., Wickramesinghe, C., Gerada, C., Prince, M., 2004. Validation of two survey diagnostic interviews among primary care attendees: a comparison of CIS-R and CIDI with SCAN ICD-10 diagnostic categories. *Psychological medicine*. 34, 1013-24.

Kemp, A.H., Brunoni, A.R., Bittencourt, M.S., Nunes, M.A., Benseñor, I.M., Lotufo, P.A., 2015. The Association between Antidepressant Medications and Coronary Heart Disease in Brazil: A Cross-Sectional Analysis on the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). *Frontiers in Public Health*. 3, 1-7.

Lamers, F., Beekman, A.T., Van Hemert, A.M., Schoevers, R.A., Penninx, B.W., 2016. Six-year longitudinal course and outcomes of subtypes of depression. *The British journal of psychiatry*. 208, 62 – 68.

Max, M.B., Lynch, S.A., Muir, J., Shoaf, S.E., Smoller, B., Dubner, R., 1992. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *The New England journal of medicine*. 326, 1250–1256.

McCullagh, P., Nelder, J.A., 1989. *Generalized Linear Models*, Monographs on Statistics & Applied Probability, 2 ed. Chapman & Hall/CRC.

Miller, A.H., Maletic, V., Raison, C.L., 2009. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry*. 9; 65, 732–741.

Miller, A.H., William P.T., 2008. Mechanisms of cytokine-induced behavioral changes: Psychoneuroimmunology at the translational interface Norman Cousins Lecture. *Brain, Behavior and Immunity*. 23, 149-158.

Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., Ustun, B., 2007. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *The Lancet*. 370, 851-858.

Nature, 2014. Mental health: The great depression. Depression causes more disability than any other disorder. A special issue explores how science can help. *Nature* 515, 179. Available: <http://www.nature.com/news/mental-health-the-great-depression-1.16306> Accessed 25 January 2016

Nishishinya, B., Urrútia, G., Walitt, B., Rodriguez, A., Bonfill, X., Alegre, C., Darko, G., 2008. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy. *Rheumatology (Oxford, England)*. 47, 1741-1746.

Nunes, M.A., Alves, M.G.M., Chor, D., Schmidt, M.I., Duncan, B.B., 2011. Adaptação transcultural do CIS-R (Clinical Interview Schedule- Revised Version) para o português no Estudo Longitudinal De Saúde Do Adulto (ELSA). *Clinical & Biomedical Research*. 31, 487-490.

O'Brien, S.M., Scott, L.V., Dinan, T.G., 2006. Antidepressant therapy and C-reactive protein levels. *The British journal of psychiatry*. 188, 449–52.

Pasco, J.A., Nicholson, G.C., Williams, L.J., Jacka, F.N., Henry, M.J., Kotowicz, M.A., Schneider, H.G., Leonard, B.E., Berk, M., 2010. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *The British Journal of Psychiatry*. 197, 372–377.

Pez, O., Gilbert, F., Bitfoi, A., Carta, M.G., Jordanova, V., Garcia-Mahia, C., Mateos-Alvarez, R., Prince, M., Tudorache, B., Blatier, C., Kovess-Masfety, V., 2010. Validity across translations of short survey psychiatric diagnostic instruments: CIDI-SF and CIS-R versus SCID-I/NP in four European countries. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 45, 1149-1159.

Pigott, H.E., Leventhal, A.M., Alter, G.S., Boren, J.J., 2010. Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychotherapy and psychosomatics*. 79, 267–279.

Rodgers, S., Vandeleur, C.L., Ajdacic-Gross, V., Aleksandrowicz, A.A., Strippoli, M.P., Castela, E., Glaus, J., Lasserre, A.M., Müller, M., Rössler, W., Angst, J., Preisig, M., 2016. Tracing the associations between sex, the atypical and the combined atypical-melancholic depression subtypes: A path analysis. *Journal of affective disorders*. 190, 807 – 8018.

Schmidt, M.I., Duncan, B.B., Moinho, J.G., Lotufo, P.A., Chor, D., Barreto, S.M., Aquino, E.M., Passos, V.M., Matos, S.M., Molina, M.del.C., Carvalho, M.S., Bensenor, I.M., 2015. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *International Journal of Epidemiology*. 44, 68-75.

Smith K., 2014. Mental health: A world of depression. A global view of the burden caused by depression. *Nature*. 515, 180-181.

Szklo, M. & Nieto, F.J., 2007. *Epidemiology: Beyond the Basics*. 2nd ed. Sudbury: Janes and Bartlett Publishers,

Tousoulis, D., Drolias, A., Antoniadis, C., Vasiliadou, C., Marinou, K., Latsios, G., Stefanadi, E., Gounari, P., Siasos, G., Papageorgiou, N., Trikas, A., Stefanadis, C., 2009. Antidepressive treatment as a modulator of inflammatory process in patients with heart failure: Effects on proinflammatory cytokines and acute phase protein levels. *International journal of cardiology*. 134, 238-243.

Viana, M.C., Andrade, L.H., 2012. Lifetime Prevalence, age and gender distribution and age-of-onset of psychiatric disorders in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil: results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 34, 249 – 260.

Vogelzangs, N., Duivis, H.E, Beekman, A.T.F., Kluit, C., Neuteboom, J., Hoogendijk, W., Smit, J.H., de Jonge, P., Penninx, B.W.J.H., 2012. Association of depressive disorders, depression characteristics and antidepressant medication with inflammation. *Translational Psychiatry*. 2, 1-9.

Wium-Andersen, M.K., Ørsted, D.D., Nielsen, S.F., Nordestgaard, B.G., 2013. Elevated C-Reactive Protein Levels, Psychological Distress, and Depression in 73131 Individuals. *JAMA Psychiatry*. 70, 176-184.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na presente dissertação, observamos que a depressão atual, o uso de antidepressivos, em combinação ou isoladamente, não foram estatisticamente associados a maiores níveis de PCR e que este resultado se manteve inalterado na análise estratificada por sexo. A restrição das análises aos participantes com PCR menor que 10 mg/dL, ou que não usaram anti-inflamatórios e excluindo mulheres em uso de anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal também não alterou os resultados acima.

Nossos resultados sugerem assim, que é possível que o estilo de vida, condições clínicas subjacentes, o uso de outros medicamentos, a presença de viés de indicação e diferentes estratégias metodológicas possam explicar as inconsistências nas investigações sobre uso de antidepressivos e marcadores inflamatórios, em particular a PCR, em estudos conduzidos em população geral e que a presença de indivíduos com depressão no último ano ou na vida entre os não deprimidos também pode ter contribuído para diluir uma associação, se esta existir.

Os resultados observados neste estudo reforçam a importância dos estudos sobre utilização de medicamentos, como este, que são fundamentais para conhecer aspectos importantes sobre a utilização de antidepressivos, além de contribuir para orientar a utilização de medicamentos de forma mais consciente e baseada em critérios científicos, evitando um consumo exacerbado e indiscriminado destes fármacos.

ANEXO

Aprovação do ELSA-Brasil na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)

Fis. n.º 109
Rubrica fMINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CARTA Nº 976 CONEP/CNS/MS

Brasília, 04 de agosto de 2006.

Senhora Coordenadora,

Tendo a CONEP recebido desse CEP o projeto de pesquisa "*Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA*" Registro CEP-HU/USP 659/06 - CAAE 0016.1.198.000-06, Registro Sipar MS: nº 25000.083729/2006-38, Registro CONEP nº 13065, verifica-se que:

Trata-se de protocolo a ser desenvolvido por consórcio vencedor da Chamada Pública DECIT/MS/FINEP/CNPq que foi constituído por sete instituições de ensino superior e pesquisa de seis estados, das regiões Nordeste (Universidade Federal da Bahia), Sudeste (FIOCRUZ/RJ, USP, UERJ, UFMG e UFES) e Sul (UFRS). Será um estudo de coorte de 15 mil funcionários de instituições públicas com idade igual ou superior a 35 anos. A coorte será acompanhada anualmente para verificação do estado geral e, a cada três anos, será chamada para avaliações mais detalhadas que incluem exames clínicos. Os sujeitos de pesquisa serão entrevistados por pessoas treinadas e certificadas e os exames serão realizados por profissionais de saúde. O estudo tem como objetivos principais: estimar a incidência do diabetes e das doenças cardiovasculares e estudar sua história natural; investigar associações entre fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e complicações decorrentes, buscando compor modelo causal que contemple suas inter-relações; descrever a evolução temporal desses fatores e os determinantes dessa evolução; identificar modificadores de efeito das associações observadas; identificar diferenciais nos padrões de risco entre os centros participantes que possam expressar variações regionais relacionadas a essas doenças no país. Dentre os objetivos secundários consta "*estocar material biológico, para estudos futuros com diversos tipos de marcadores relacionados à inflamação, coagulação, disfunção endotelial, resistência à insulina, obesidade central, estresse e fatores de risco tradicionais, bem como prover a extração de DNA para exames genéticos futuros*". De acordo com informação da pág. 11 do protocolo, item "coleta de sangue", as amostras de sangue serão estocadas para

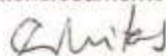
Fls. nº 110Rubrica f

Cont. Carta CONEP nº 976/2006

exames adicionais e formação de banco de DNA. Haverá um laboratório central que fará as "determinações básicas do estudo em amostras encaminhadas pelos centros de investigação", as "determinações simples" serão feitas nos próprios laboratórios. O banco de material biológico está em fase de planejamento com local e coordenador a serem definidos.

Diante do exposto, embora nos objetivos do estudo verifica-se que haverá também pesquisa genética, pelas informações do protocolo tal pesquisa não será realizada no momento, não estando descrito ainda (nem no protocolo, nem no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE) os procedimentos para tal. Portanto, nesse primeiro momento do estudo não se trata de projeto da área temática especial "genética humana" (Grupo I), conforme registrado na folha de rosto, mas sim, do grupo III. Nesse caso, a aprovação ética é delegada ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, devendo ser seguido o procedimento para projetos do grupo III, conforme o fluxograma disponível no site : <http://conselho.saude.gov.br> e no Manual Operacional para CEP. Não cabe, portanto, a referência a CONEP no 3º parágrafo da pág. 1 e no 6º parágrafo da pág.2 do TCLE. Evidenciamos, entretanto, que o armazenamento e utilização de materiais biológicos humanos no âmbito de projetos de pesquisa está regulamentado pela Resolução CNS 347/2005 e que o projeto em questão deve incluir as determinações dessa resolução. Quando for elaborado o protocolo para os estudos genéticos, deverá também ser cumprida a Resolução CNS 340/04 incluindo obtenção de TCLE específico. Em se tratando de pesquisa com funcionários de instituições públicas, cabe ressaltar o disposto no item IV.3 "b" da Res. 196/96.

Atenciosamente,



CORINA BONTEMPO DUCA DE FREITAS
Secretária Executiva da
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

À Sua Senhoria

→ Sr(a) Maria Teresa Zulini da Costa
Cordenadora Comitê de Ética em Pesquisas
Hospital Universitário da Universidade de São Paulo - HU/USP
Av. Profº Lineu Prestes, 2565
Cidade Universitária São Paulo
Cep:05.508-900

C/ cópia para os CEPs: UFBA, FIOCRUZ/RJ, UERJ, UFMG, UFES e UFRS