ANDRÉA PLÁCIDO BORGES

O impacto prognóstico dos sintomas depressivos detectados na manifestação do infarto agudo do miocárdio em uma coorte de pacientes submetidos a cuidados intensivos de prevenção cardiovascular após o evento.

Brasília, 2009

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

ANDRÉA PLÁCIDO BORGES

O impacto prognóstico dos sintomas depressivos detectados na manifestação do infarto agudo do miocárdio em uma coorte de pacientes submetidos a cuidados intensivos de prevenção cardiovascular após o evento.

Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade de Brasília
para obtenção do Título de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Andrei Sposito

Brasília, 2009

Dedicatória

Ao meu esposo, **Andrei**, meu amor, amigo e companheiro para toda a vida

Aos meus pais, **Hélio** e **Elaine**, pelo amor incondicional e pelo esforço empregado em minha educação

Aos meus irmãos, **Aline** e **Gustavo** amorosos e fiéis torcedores

À minha tia **Nina** pelo cuidado e dedicação

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. Andrei Spósito** meu orientador e mestre, exemplo de profissional e cientista por seu incentivo, dedicação e parceria nesta jornada rumo ao conhecimento científico

Ao **Dr. José Carlos Quináglia** pela parceria, amizade e generosidade

Aos alunos e pesquisadores que pacientemente trabalham e continuam a árdua tarefa de pesquisar e assistir aos pacientes da Coorte Brasília**, Augusto, Antonio, Daniel, Luiza, Natalie, Thiago, André, Ana Laura, Riobaldo, Sérgio, Alison, Bruno, Uelver**

Aos **pacientes**, objetivo maior de toda atividade científica

Índice remissivo

Lista de abreviaturas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

1. Resumo..... 1

2. Abstract..... 5

3. Introdução..... 9

4. Objetivos..... 13

5. Revisão de Aspectos Relevantes ao Tema da Dissertação..... 15

5.1. Depressão..... 16

5.1.1.Epidemiologia da Depressão..... 16

5.1.2 .Modelos Teóricos Psicológicos na Depressão..... 17

5.1.3.Critérios Diagnósticos da Depressão..... 20

5.1.4.BDI-II como Instrumento para Avaliação dos Sintomas Depressivos 22

5.2. Aterogênese..... 25

5.2.1.Aterogênese e os Fatores de Risco Cardiovasculares..... 25

5.2.2.Aterogênese e a Proteína C Reativa..... 28

5.2.3.Associação entre Doença Cardiovascular e Depressão..... 29

5.2.4.Depressão na DAC..... 30

5.2.5.DAC na Depressão..... 33

6. Métodos..... 35

6.1.Casuística 36

6.2.Delineamento do Estudo 36

6.3.Avaliação Experimental 36

6.4.Análises Bioquímicas 37

6.5.Tratamento Intra-Hospitalar..... 38

6.6.Acompanhamento e tratametno ambulatorial..... 38

6.7.Desfechos Clínicos..... 39

6.8.Avaliação dos Sintomas Depressivos..... 39

6.9.Métodos Estatísticos..... 39

7. Resultados..... 41
7.1.Caracterização da População Estudada..... 42
7.2.Manifestação dos Sintomas Depressivos na população estudada..... 46
7.3.Frequência Individual dos Sintomas Depressivos e sua Associação com os Fatores de Risco Cardiovasculares..... 50
7.4.Intensidade e Frequência Individual dos Sintomas Depressivos e sua Associação com a Atividade Inflamatória Sistêmica..... 57
7.5.Impacto da Intensidade dos Sintomas Depressivos na Incidência de Morte Súbita ou IAM não Fatal Após o Evento Inicial..... 60
7.6.Frequência dos Sintomas Depressivos Somáticos na Admissão Hospitalar de Pacientes com IAM e seu Papel Prognóstico..... 64
7.7.Impacto Individual dos Sintomas Depressivos na Incidência de Morte Súbita ou IAM não Fatal Após o Evento Inicial..... 68
8. Discussão..... 72
8.1.Aspectos Gerais..... 73
8.2.Associação entre Sintomas Depressivos e Fatores de Risco Cardiovasculares..... 78
8.3.Associação entre Sintomas Depressivos e Atividade Inflamatória..... 83
8.4.Associação entre Sintomas Depressivos e Risco Cardiovascular..... 87
8.5.Associação Individual entre os Sintomas Depressivos e Risco Cardiovascular..... 90
8.6.Limitações..... 91
8.7.Perspectivas Futuras..... 92
9. Conclusões..... 94
10. Referências..... 96

Lista de abreviaturas

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ANCOVA	Análise de Covariância
ANOVA	Análise de Variância
BDI-II	Inventário de Depressão de Beck 2ª Edição
CABG	"The Post-CABG Trial Randomized Patients"
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - 10ª Revisão
CK-MB	Creatino-Fosfoquinase Fração MB
DAC	Doença Arterial Coronariana
DM	Diabete Melito
DSM-IV	Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais 4ª edição
DSM-IV-TR	Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais 4ª edição- Texto revisto
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FRICAS	"Fatores de Risco para o Infarto do Miocárdio no Brasil"
GRACE	"Global Registry of Acute Coronary Events
G-S-C	Depressão Geral, Fatores Somáticos e Fatores Cognitivos
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HBDF	Hospital de Base do Distrito Federal
HDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
HMG CoA	Hidroxil-metil-glutaril coenzima A
HPA	Eixo Hipotálamo-Hipofisário Adrenal
HPLG	Cromatografia Líquida de Alta Performance
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICAM-1	Moléculas de Adesão Intracelular- 1
IDL	Lipoproteína de Densidade Intermediária
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corpórea
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade

LIPID	"Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischemia Disease"
MCP-1	Proteína Quimiotáxica para Monócitos
MCSF	Fator Estimulador das Colônias de Monócitos
NCEP-ATP-III	"Third Report of The National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults"
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C Reativa
PDGF	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
SM	Síndrome Metabólica
SMILE	"Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation"
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TIMI	"Thrombolysis in Myocardial Infarction"
TNF-α	Fator Alfa de Necrose Tumoral
VCAM-1	Moléculas de Adesão Vascular- 1
VLDL	Lipoproteína de Densidade Muito Baixa

Lista de Tabelas

Tabela 1. Principais Modelos Teóricos Psicológicos da Depressão..... 19

Tabela 2. Critérios do DSM-IV-TR para Episódio Depressivo Maior..... 21

Tabela 3. Critérios do DSM-IV-TR para Gravidade do Episódio Depressivo Maior..... 21

Tabela 4. Características Demográficas da população estudada..... 44

Tabela 5. Características Relacionadas ao IAM..... 45

Tabela 6. Características dos Pacientes na Admissão de Acordo com a Intensidade dos Sintomas Depressivos..... 48

Tabela 7. Características dos Pacientes na Evolução do IAM de Acordo com a Intensidade dos Sintomas Depressivos..... 49

Tabela 8. Níveis Plasmáticos de PCR dos Pacientes na Evolução do IAM de Acordo com a Intensidade dos Sintomas Depressivos..... 57

Tabela 9. Regressão Logística Tendo como Variável Dependente a Soma dos Pontos dos Sintomas Somáticos >4 (mediana)..... 65

Tabela 10. Regressão Multivariada pelo Teste de Cox Tendo como Variável Dependente o Tempo até a Ocorrência do Desfecho Combinado e os Sintomas Depressivos como variáveis independentes 69

Tabela 11. Regressão Multivariada pelo Teste de Cox Tendo como Variável Dependente o Tempo até a Ocorrência do Desfecho Combinado e os Preditores de Risco Cardiovascular..... 71

Lista de Figuras

Figura 1. Modelo Proposto por Ward para a Classificação Dimensional dos Sintomas Depressivos..... 24

Figura 2. Frequência de Sintomas Depressivos na população estudada divididos pela intensidade conforme Beck..... 46

Figura 3. Frequência de Sintomas Depressivos de Acordo com o Gênero..... 47

Figura 4. Frequência de Sintomas Depressivos de Acordo com a Presença ou Ausência de Hipertensão Arterial Sistêmica..... 47

Figura 5. Frequência dos Sintomas Depressivos segundo o BDI-II na Admissão Hospitalar em Pacientes com IAM..... 50

Figura 6. Razão das chances e 95% do intervalo de confiança para o risco de manifestar HAS de acordo com a análise de regressão logística que incluiu no modelo idade, gênero, escore do BDI-II e 21 sintomas depressivos..... 51

Figura 7. Razão das chances e 95% do intervalo de confiança para o risco de manifestar SM de acordo com a análise de regressão logística que incluiu no modelo idade, gênero, escore do BDI-II e 21 sintomas depressivos..... 52

Figura 8. Razão das chances e 95% do intervalo de confiança para a chance de apresentar uma Escolaridade igual ou inferior a 5 anos de acordo com a análise de regressão logística que incluiu no modelo idade, gênero, escore do BDI-II e 21 sintomas depressivos..... 54

Figura 9. Razão das chances e 95% do intervalo de confiança para a chance de apresentar uma Renda Familiar igual ou inferior a 3 salários mínimos de acordo com a análise de regressão logística que incluiu no modelo idade, gênero, escore do BDI-II e 21 sintomas depressivos.... 55

Figura 10. Número Médio ± Desvio Padrão de Sintomas Depressivos em Indivíduos com Um ou Mais dos Fatores de Risco Cardiovasculares Avaliados na Coorte..... 56

Figura 11. Razão das chances e 95% do intervalo de confiança para o risco de apresentar PCR ≥ 1mg/L de acordo com a análise de regressão logística que incluiu no modelo idade, gênero, escore do BDI-II e 21 sintomas depressivos..... 58

Figura 12. Sobrevida Livre do Desfecho Combinado Conforme a Intensidade dos Sintomas Depressivos..... 60

Figura 13. Sobrevida Livre do Desfecho Combinado nos Grupos com ou sem Sintomas Depressivos Graves..... 61

Figura 14. Sobrevida Livre do Desfecho Combinado nos Grupos com BDI-II < ou ≥ 10..... 62

Figura 15. Sobrevida Livre do Desfecho Combinado nos Grupos com BDI-II < ou ≥ 90..... 63

Figura 16. Frequência dos Sintomas Depressivos Segundo Classificação de Beck Adaptado por Ward..... 64

Figura 17. Sobrevida Livre do Desfecho Combinado em todo o Período de Acompanhamento Segundo os Sintomas Somáticos do BDI-II na Admissão Hospitalar em Pacientes com IAM..... 67

Figura 18. Impacto Prognóstico do Sentimento de Punição em Pacientes com ou sem SM..... 82

Figura 19. Variação da PCR entre o Primeiro e o Quinto Dia Após IAM nos Pacientes com ou sem Dificuldade de Concentração, Usuários ou Não de Estatina..... 86

Figura 20. Razões de Chances para Risco de Morte Após IAM em Indivíduos com BDI ≥ 10..... 88

1. Resumo

O impacto prognóstico dos sintomas depressivos detectados na manifestação do infarto agudo do miocárdio em uma coorte de pacientes submetidos a cuidados intensivos de prevenção cardiovascular após o evento.

Fundamentos: Um substancial volume de evidências associa a presença de sintomas depressivos ao aumento do risco cardiovascular em pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio (IAM). Entretanto, a força de associação estimada pela razão de chances varia amplamente entre os estudos e, em alguns desses, essa associação não atingiu significância estatística. Embora não esteja clara a razão para a divergência de resultados, é hipoteticamente plausível que a variação da qualidade dos cuidados de prevenção cardiovascular recebidos modifique a natureza dessa associação. Além disso, é também possível que limitações na diferenciação entre sintomas somáticos do IAM ou da depressão possam enviesar a estimativa da força de associação.

Objetivos: O presente estudo tem como objetivos: (i) Avaliar o impacto da presença de sintomas depressivos no risco do desfecho combinado: morte intra-hospitalar, morte súbita e IAM fatal ou não fatal, em pacientes com IAM com supradesnivelamento do segmento ST submetidos a cuidados intensivos de prevenção cardiovascular; (ii) Avaliar a associação entre os sintomas somáticos investigados pelo BDI-II e as características clínicas ou anatômicas do IAM ou o risco do desfecho combinado; (iii) Avaliar a existência de associação entre os sintomas depressivos e a resposta inflamatória do IAM ou fatores de risco cardiovasculares; (iv) Investigar a existência de associação

independente entre cada um dos 21 sintomas depressivos estimados pelo BDI-II e o risco dos desfechos combinados.

Casuística e métodos: Foram admitidos 245 pacientes nas primeiras 24 horas após IAM com supradesnivelamento do segmento ST. Todos pacientes foram submetidos à avaliação clínica, antropométrica e de sintomatologia depressiva pelo inventário de depressão de Beck (BDI-II) nas primeiras 24 horas da admissão. A evolução foi acompanhada pelos investigadores na fase intra-hospitalar e até dois anos após o evento inicial. Amostras de sangue foram colhidas na admissão e no quinto dia após IAM em todos os pacientes arrolados.

Resultados: Encontramos uma tendência à recorrência de eventos cardiovasculares, morte intra-hospitalar, morte súbita e IAM fatal ou não fatal, nos pacientes com BDI-II superior a 10 ou ao percentil 90. Entretanto, a associação não atingiu significância estatística (p=0,63). Na regressão multivariada de Cox a associação entre cada um dos sintomas depressivos e o desfecho combinado, nos dois anos de acompanhamento clínico, foram independentemente associados aos desfechos a idade (p=0,004) e os sintomas depressivos pessimismo (p=0,019) e perda do prazer (p=0,035). Os sintomas perda de auto-estima (p=0,09) e perda do interesse (p=0,07) tiveram uma tendência à associação significativa. Entre os fatores de risco para a DAC, somente hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi estatisticamente associada à intensidade dos sintomas depressivos estimada pelo BDI-II (p=0,006). A gravidade da DAC (p=0,98) e a presença de trombos intracoronários (p=1,0) não se relacionaram à gravidade dos sintomas.

Também não houve associação estatisticamente significante entre a intensidade dos sintomas e a atividade inflamatória sistêmica, estimada pela PCR plasmática, na admissão hospitalar (p= 0,65) ou seu aumento durante o IAM (p=0,9). A intensidade dos sintomas não se associou significativamente à extensão da massa infartada ou mesmo à gravidade clínica da manifestação do IAM (p>0,05). Encontramos associação independente entre HAS e presença de fadiga (p= 0,016) e alterações do sono (p=0,007) e associação de síndrome metabólica e sentimentos de punição (p= 0,006). Indivíduos com baixa escolaridade apresentaram mais freqüentemente perda da auto-estima (p=0,003), sentimentos de punição (p=0,018), irritabilidade (p=0,028) e perda do prazer (p=0,008). Indivíduos com baixa renda apresentaram autocrítica exacerbada (p=0,007) e sentimento de inutilidade (p=0,04).

Conclusões: Em pacientes que recebem cuidados clínicos intensivos após IAM, a intensidade dos sintomas depressivos estimada pelo BDI-II não prediz a recorrência de eventos coronarianos agudos. No entanto, mesmo em condições ideais de prevenção cardiovascular, indivíduos que apresentam os sintomas depressivos pessimismo e perda do prazer têm maior risco de morte súbita ou recorrência de IAM. Parte da ligação causal entre a presença de sintomas depressivos e o risco de IAM pode decorrer da associação desses sintomas com fatores de risco para DAC como HAS, síndrome metabólica e fatores de risco psicossociais.

Palavras Chaves: Infarto agudo do miocárdio, sintomas depressivos, risco cardiovascular.

2. Abstract

The prognostic impact of depressive symptoms after acute myocardial infarction in a cohort of patients maintained under intensive cardiovascular prevention care during 12 months after the event.

Background: A substantial amount of evidence links the presence of depressive symptoms to increased cardiovascular risk in patients who suffered acute myocardial infarction (AMI). However, the strength of association estimated by the odds ratio varies widely between studies and, in some, this association did not reach statistical significance. Although not clear the reason for the divergence of results, it is hypothetically plausible that the variation in the quality of the preventive cardiovascular care would change the nature of this association. It is also possible that constraints on the differentiation between somatic symptoms from AMI or from depression may bias the estimated strength of association.

Objectives: This study aims to: (i) assess the prognostic impact of the presence of depressive symptoms during AMI in the outcome of patients undergoing intensive cardiovascular prevention care; (ii) assess the presence of independent association between the 21 major depressive symptoms and the risk of clinical outcomes: sudden death or fatal or nonfatal AMI; and (iii) evaluate the existence of association between depressive symptoms and inflammatory response during AMI or risk factors for coronary artery disease (CAD).

Patients and methods: We admitted 245 patients (60 ± 11 years) in the first 24 hours after AMI with ST-segment elevation. All patients underwent clinical evaluation, anthropometric and depressive symptoms by the Beck Depression

Inventory (BDI-II) in the first 24 hours of admission. Blood samples were collected at admission and on the fifth day after AMI in all patients enrolled. The clinical outcome was accompanied by the investigators in the in-hospital phase and up to two years after the initial event. **Results:** We found a tendency for recurrence of cardiovascular events, death and fatal or nonfatal AMI in patients with BDI-II greater than 10 or the 90th percentile. However, the association did not reach statistical significance (p = 0.63). In Cox multivariate regression of the association between each of the depressive symptoms and the combined outcome were considered independent predictors: age (p=0.004) and the depressive symptoms pessimism (p=0.019) and loss of pleasure (p=0.035). Loss of self-concept (p=0.09) and loss of interest (p=0.07) had a trend toward significant association. Among the risk factors for CAD, only hypertension was statistically associated with the intensity of depressive symptoms as estimated by the BDI-II (p=0.006). The severity of CAD (p=0.98) and the presence of intracoronary thrombus (p=1.0) were not related to the severity of depressive symptoms. There was also no statistically significant association between the intensity of symptoms and systemic inflammatory activity, estimated by plasma CRP, at hospital admission (p=0.65) or its increase during AMI (p=0.9). The intensity of symptoms was not significantly associated with the extension of the infarcted mass or even the severity of AMI clinical manifestation (p> 0.05). We found an independent association between hypertension and the presence of fatigue (p=0.016) and sleep disorders (p=0.007) and metabolic syndrome and feelings of self-punishment (p=0.006). Individuals with lower education had more

frequent loss of self-esteem (p=0.003), feelings of punishment (p=0.018), irritability (p=0.028) and loss of pleasure (p=0.008). Individuals with low income had exacerbated self-blame (p=0.007) and feelings of worthlessness (p=0.04).

Conclusions: In patients receiving intensive medical care after AMI, the intensity of depressive symptoms estimated by the BDI-II does not predict the recurrence of acute coronary events. However, even under ideal conditions for preventing cardiovascular disease, individuals who present the depressive symptoms pessimism and loss of pleasure are at increased risk of sudden death or recurrent AMI. Part of the causal link between the presence of depressive symptoms and risk of AMI may result from the association of these symptoms with risk factors for CAD such as hypertension, metabolic syndrome and psychosocial factors.

Key words: Myocardial infarction, depressive symptoms, cardiovascular risk

3. Introdução

A doença aterosclerótica representa um dos grandes desafios à humanidade. Enquanto indivíduos, a aterosclerose desafia a qualidade e a duração de nossa existência. À medicina, a aterosclerose desafia o conceito binomial saúde-doença quando atinge todos os seres humanos e durante toda a sua existência, da embriogênese à idade senil. À saúde pública, desafia por ser acima das guerras, da fome, das doenças infecciosas, das neoplasias, a maior causa de óbito em todo o mundo, independente de raça, credo ou estrato social. À ciência, desafia pela multicausalidade e pela imbricação com sistemas essenciais à vida como o metabolismo lipídico e de carboidratos, a regulação da pressão arterial, a resposta imuno-inflamatória e, particularmente, com o mais emblemático patrimônio da espécie humana, a psique.

A manifestação mais letal da doença aterosclerótica é o infarto agudo do miocárdio (IAM). Estima-se que, no Brasil, a cada 5 minutos morra um indivíduo de IAM e, segundo estimativa da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 20 anos, morrerá um a cada 47 segundos [1]. Entre os sobreviventes da fase aguda do IAM, o risco de recorrência ou morte súbita é cerca de 12 vezes maior no primeiro ano de vida [2]. Nestes indivíduos, a identificação de fatores de risco tradicionais como a hipercolesterolemia e seu controle tem-se mostrado eficaz na atenuação da recorrência dos eventos [2]. O risco residual, no entanto, permanece alto mesmo nos indivíduos submetidos a um tratamento intensivo. Por isso, há uma enorme relevância em investigar, por variadas metodologias, novos fatores de risco e formas de prevenção nos indivíduos pós-IAM.

À semelhança das doenças cardiovasculares, a depressão tem alta prevalência na população geral, alto índice de recorrência e se manifesta mais freqüentemente em indivíduos com doenças crônicas [3, 4]. Em pacientes com IAM, a presença de sintomas depressivos ocorre em mais de 35% dos casos [5], e nesses, a intensidade dos sintomas depressivos parece estar relacionado à mortalidade precoce e tardia [6].

A depressão pode se associar a doença arterial coronariana (DAC) por meios diretos e indiretos. Indivíduos deprimidos têm maior ativação inflamatória, simpática e neuro-humoral de forma a criar um *melieu* que favorece a aterogênese. Em paralelo, a depressão favorece a presença de fatores de risco comportamentais como a obesidade, sedentarismo, tabagismo, e a baixa aderência ao tratamento de doenças aterogênicas como diabete, hipertensão arterial, dislipidemias, etc.

Apesar da plausibilidade causal pela abundância de mecanismos, uma enorme variação da razão das chances entre os estudos clínicos tem atribuído fragilidade e inconsistência à associação. Diversos fatores têm sido sugeridos para explicar a divergência de achados. Ressaltam entre estes, a natureza retrospectiva de alguns estudos, a heterogeneidade nas populações estudadas e a dificuldade inerente ao método em se distinguir sintomas somáticos cardíacos e depressivos na vigência do IAM. Além disso, como a maioria desses estudos clínicos arrolou pacientes após a fase aguda do IAM, o viés de seleção para indivíduos menos graves, os sobreviventes, torna-se uma variável de confusão indissociável.

Num estudo recente, a presença de sintomas depressivos não influenciou a progressão da DAC em indivíduos tratados com redutores do colesterol, as estatinas [7]. Naqueles não tratados com esses fármacos, a progressão foi proporcional à intensidade dos sintomas. Esse novo achado levanta a hipótese de que a associação entre a presença de sintomas depressivos e o risco cardiovascular se faça prioritariamente de forma indireta, através da freqüente coexistência da depressão com fatores de risco para DAC. Alternativamente, a ação antiinflamatória das estatinas poderia atenuar a ação pró-inflamatória da depressão e, por conseqüência, sua associação com o risco cardiovascular. Análises ajustadas para a presença destes fatores têm sido empregadas em alguns dos estudos, mas sua natureza retrospectiva restringe suas conclusões ao terreno hipotético. Nenhum dos estudos precedentes foi delineado para controlar prospectivamente os fatores de risco cardiovasculares de forma a responder essas hipóteses.

Assim, o presente estudo foi planejado e realizado prospectivamente com definição *a priori* dos desfechos clínicos, aplicação de escala diagnóstica de sintomas depressivos nas primeiras 24 horas do IAM e acompanhamento clínico regular com terapêutica intensiva para controle dos fatores de risco tradicionais para DAC. Planejamos avaliar através do delineamento, se em condições adequadas de prevenção de doenças cardiovasculares, a presença de sintomas depressivos condiciona ao aumento do risco de eventos recorrentes após o IAM.

4. Objetivos

Primário:

Avaliar o impacto da presença de sintomas depressivos no risco do desfecho combinado, morte intra-hospitalar, morte súbita e IAM fatal ou não fatal, em pacientes com IAM com supradesnivelamento do segmento ST submetidos a cuidados intensivos de prevenção cardiovascular;

Secundários:

1- Avaliar a associação entre os sintomas somáticos investigados pelo BDI-II e as características clínicas ou anatômicas do IAM ou o risco do desfecho combinado. Verificar com isso sua capacidade em atuar como variável de confusão;
2- Avaliar a existência de associação entre os sintomas depressivos e a resposta inflamatória no IAM ou fatores de risco cardiovasculares;
3- Investigar a existência de associação independente entre cada um dos 21 sintomas depressivos estimados pelo BDI-II e o risco dos desfechos combinados.

5. Revisão de Aspectos Relevantes ao Tema da Dissertação

5.1. Depressão

5.1.1. Epidemiologia da depressão

Os transtornos do humor têm sido foco de inúmeras investigações devido à complexidade, a alta prevalência e, conseqüentemente, custos sociais e econômicos. Dentre os transtornos do humor, a depressão tem sido mais estudada nos últimos anos pelo crescente aumento de incidência e pela associação com a manifestação e gravidade de doenças crônico-degenerativas. Segundo a OMS, nos próximos 20 anos, a depressão se tornará a segunda doença mais dispendiosa e fatal, perdendo apenas para as enfermidades do coração [8].

Na população geral, a prevalência de um episódio de depressão maior para toda a vida é de 16% [3] e sua recorrência está entre 75 e 85%. Como comorbidade em doenças clínicas, agudas ou crônicas, a incidência é de 5% a 10% entre pacientes ambulatoriais e de 9% a 16% entre pacientes internados[4]. Apesar da alta prevalência, a depressão ainda é subdiagnosticada e, quando corretamente diagnosticada, é muitas vezes subtratada. De fato, estima-se que de 10 a 30% dos pacientes tratados têm recuperação incompleta com persistência de sintomas residuais similares aos sintomas anteriores, porém mais leves [9]. Além disso, pacientes com doenças crônicas e depressão têm maior risco de não aderirem às recomendações médicas [10]. Em conjunto, esses dados fazem da depressão um dos mais importantes problemas de saúde pública na atualidade.

5.1.2. Modelos teóricos psicológicos na depressão

Os transtornos do humor foram observados e descritos há mais de dois mil anos, antes mesmo do nascimento da psiquiatria, criada no final do século XVIII [11]. Melancolia é o termo mais antigo para designar transtornos do humor. No século V a.C., Hipócrates a define como um estado de tristeza e medo de longa duração [12].

A partir do século XIX, melancolia foi traduzida e o termo latino "depremere", significando pressionar, apertar para baixo, trouxe a nomenclatura depressão para o contexto médico [13]. Emil Kraepelin, em fins do século XIX, agrupa depressão e mania em uma única entidade nosológica e a diferencia de outras depressões clínicas, que teriam, segundo ele, uma causalidade psicogênica, não interna, configurando-se a dicotomia endógeno-exógeno, que durante muito tempo foi de plena aceitação. No final do século XX, o termo psicobiologia criado por Adolf Meyer estabelece um "*Continuum*" entre o somático e o psíquico, acentuando a ocorrência de ambos os fatores como causalidade desencadeante dos transtornos depressivos [14].

Como exposto acima, o debate sobre a discriminação entre depressão endógena (causas orgânicas) e depressão reativa (causada por situações existenciais) existe desde a Grécia antiga e continua até o presente. O modelo de interpretação predominante, biológico ou existencial, variou neste período. O nascimento da psiquiatria trouxe destaque ao modelo biológico. Em seguida, o nascimento da teoria psicanalítica fez o mesmo para o modelo psicológico. Atualmente, ambos os

modelos são igualmente considerados como complementares e não excludentes.

É amplamente aceito que a depressão resulta da interação de elementos biopsicossociais. A síndrome depressiva reflete aptidões e aprendizados biológicos e psicológicos, cuja manifestação necessita ser interpretada contextualizando o meio social e cultural.

Muitos autores, de diversas abordagens teóricas, dedicaram-se a compreender a depressão em seu aspecto psíquico e subjetivo. Um dos pioneiros na investigação subjetiva para a depressão foi Sigmund Freud, que deu ênfase ao conflito psicológico, aos fatores relacionados à dinâmica do psiquismo, sempre situada no campo das questões psicogênicas [15].

Diversas escolas teóricas como a psicodinâmica, interpessoal, cognitiva e a comportamental, propuseram modelos de interpretação para a depressão (Tabela 1). Apesar das diferenças entre elas, dois elementos são uniformemente tratados: o critério diagnóstico e a contextualização da doença. Com a finalidade de utilizar uma definição nosológica comum, estas escolas utilizaram os critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais - 4ª edição (DSM-IV) e a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - 10ª Revisão (CID-10) para o diagnóstico de Depressão Maior Unipolar. O valor à contextualização está consistentemente indicado na ênfase ao papel das relações interpessoais do paciente deprimido e o contexto social no qual o mesmo está inserido.

Tabela 1. Principais modelos teóricos psicológicos da depressão.

Escolas	Teoria	Sinais - Sintomas
Psicanalítica (Freud- 1911)	Depressão - conseqüências da perda Depressão é a raiva internalizada pela perda do objeto de amor A perda do objeto transforma-se na perda do ego. "No luto, é o mundo que se torna pobre e vazio, na melancolia, é o próprio ego". Ego comparado a um objeto coloca-se contra a outra parte do ego, julgando-a criticamente (auto-recriminações)	(Melancolia) Desânimo Falta de interesse pelo mundo Perda da capacidade de amar Inibição de toda e qualquer atividade Diminuição da auto-estima Auto-recriminação Expectativa delirante de punição
Psicodinâmica breve tradicional (Sifneos-1987- Davanloo- 1996) Base teórica psicanalítica, porém estruturalmente modificada	Depressão como um fracasso adaptativo resultante de conflitos intrapsíquicos, e mais modernamente de distúrbios relacionais. Foco centralizado em temas de perdas e separação Interpretações transferenciais e elaboração da raiva e pesar pelo iminente término da terapia	Depressão unipolar Segundo o DSM-IV e CID-10
Interpessoal (Gerald Klerman- 1984)	Depressão ocorre num contexto social e interpessoal Seu início, resposta ao tratamento e prognóstico são influenciados pelas relações interpessoais do deprimido com suas pessoas significativas Foco nas relações interpessoais atuais e não tanto nas passadas. Foco em quatro principais áreas problema: Luto, Disputas de papéis, transição de papéis e Déficits interpessoais.	Depressão unipolar Segundo o DSM-IV e CID-10
Cognitiva (Beck -1967)	Tríade cognitiva: visão negativa de si, do ambiente e do futuro Sintomas depressivos mantidos por distorções cognitivas. As distorções surgiriam da ativação de crenças aprendidas construídas e mantidas desde a infância, de forma inconsciente Foco na alteração da memória e atenção, levando o indivíduo a um processamento cognitivo automático, dificultando a interpretação de fatos e soluções de problemas	Depressão unipolar Segundo o DSM-IV e CID-10
Comportamental (Pavlov e Skinner) (Thorndike e Bandura) Teoria da aprendizagem e aprendizagem social	Depressão e reforço- estão relacionados Os déficits nas habilidades sociais contribuem para a incapacidade do paciente em obter reforços positivos e lidar com os problemas do cotidiano. Depressão relacionada a uma impotência aprendida que é causada pela perda do reforço de comportamentos não depressivos, levando a déficits nos comportamentos sociais adaptativos e a busca de outra forma de reforços importantes como afeição, cuidado e atenção.	Depressão unipolar Segundo o DSM-IV e CID-10

A análise fisiopatogênica da depressão, tanto no modelo biológico quanto no psicológico, foram intuitivamente tratados como secundário a múltiplos conjuntos de elementos causais. Tomando por base a teoria multicausal de Rothman [16], o modelo causal para a depressão, em todas as escolas supracitadas, é composto de variados elementos causais que se associam para formação da doença. Em consistência com as teorias biológicas, também não se admite a obrigatoriedade de uma causa necessária que esteja sempre presente e que, por isso, influencie o risco de manifestar depressão. Assim sendo, em ambos os modelos, indivíduos com semelhantes manifestações clínicas da depressão podem ter como complexo causal diferentes elementos psicológicos e biológicos. Disto advém a enorme complexidade das análises de associação entre os sintomas depressivos e a manifestação de doenças.

5.1.3. Critérios Diagnósticos da depressão

Os transtornos do humor englobam um grande grupo de distúrbios onde a disfunção do humor e perturbações associadas dominam o quadro clínico. São melhor considerados como síndromes, consistindo de um conjunto de sinais e sintomas persistentes por semanas ou meses e tendem à recorrência, de forma periódica ou cíclica.

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição com texto revisto (DSM- IV- TR), transtorno depressivo maior (TDM) caracteriza-se por humor deprimido ou perda do interesse ou prazer por no mínimo duas semanas e mais cinco sintomas adicionais descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Critérios do DSM-IV-TR para episódio depressivo maior

1- Humor deprimido ou irritável na maior parte do dia, quase todos os dias
2- Interesse ou prazer acentuadamente diminuído
3- Perda ou ganho significativo de peso, ou diminuição ou aumento
4- Insônia ou hipersônia quase todos os dias
5- Agitação ou retardo psicomotor
6- Fadiga ou perda de energia
7- Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada
8- Capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão
9- Pensamentos de morte recorrentes, ideação suicida, tentativa ou plano suicida

Os critérios especificadores de gravidade para episódio depressivo estão na Tabela 3 abaixo. O término do episódio é considerado quando não mais são satisfeitos todos os critérios para o TDM por pelo menos 2 meses consecutivos [17].

Tabela 3. Critérios do DSM-IV-TR para gravidade do episódio depressivo maior

Níveis	Características
Leve	- Poucos sintomas (se existem) além dos exigidos para o diagnóstico, pequeno prejuízo no funcionamento ocupacional e social
Moderado	- Sintomas de prejuízo funcional entre leve e grave
Grave	
Sem características psicóticas	- Diversos sintomas excedendo os necessários para o diagnóstico, prejuízo no funcionamento ocupacional e social
Com características psicóticas	- Delírios ou alucinações (congruentes ou não com o humor)
Em remissão parcial	- Presença de sintomas depressivos maior, porém não satisfeito todos os critérios ou período sem qualquer sintoma depressivo, com duração mínima de dois meses após o término de um episódio depressivo maior.
Em remissão completa	- Ausência de sinais ou sintomas significativos da perturbação durante os últimos dois meses

O diagnóstico diferencial do paciente deprimido deve ser baseado no número de sintomas presentes, sua duração, intensidade e no prejuízo do seu funcionamento ocupacional e social. Apesar da superioridade óbvia da

entrevista clínica para o diagnóstico dos transtornos do humor, a utilização de escalas auto-aplicáveis para avaliação dos sintomas depressivos permite a realização de estudos com grandes casuísticas e a comparação entre os estudos. No presente estudo, além dos motivos acima, optamos pela utilização de escalas pela gravidade clínica dos pacientes estudados o que inviabiliza a realização de entrevistas prolongadas e minuciosas.

5.1.4. BDI-II como instrumento para avaliação dos sintomas depressivos

A avaliação quantitativa da depressão permanece um desafio. Apesar das limitações naturais a essa estimativa em distintos contextos psíquicos e na presença de doenças crônico-degenerativas, algumas escalas e inventários têm sido criados para esse fim.

A segunda edição do Inventário Beck de Depressão (BDI-II) tem sido apontado como o mais preciso na identificação do risco de recorrência em pacientes com IAM [18]; razão pela qual foi escolhido para o presente estudo. O inventário é composto de 21 itens e as respostas são disponíveis numa escala de 0 a 3 que correspondem à sua intensidade. Os escores podem variar de 0 a 63 pontos, estratificados em: mínimo (0-13), leve (14-19), moderado (20-28) e grave (29-63).

Apesar da indicação qualitativa e quantitativa dos escores, o ponto de corte para o diagnóstico qualitativo de depressão é menos consensual e há várias propostas entre os autores. De acordo com Beck et al [19], a escolha do ponto de corte adequado depende da natureza da amostra e dos objetivos do estudo. O ponto de corte ≥ 10 tem sido amplamente utilizado para caracterizar pacientes com sintomas depressivos após IAM [20].

Ward [21] avaliou por meio de análise fatorial os sintomas depressivos do BDI-II e demonstrou em cinco diferentes amostras populacionais que a divisão dos sintomas em um modelo de depressão geral, fatores somáticos e fatores cognitivos (G-S-C) se encaixa melhor do que o modelo cognitivo e somático proposto por Beck [19]. No presente estudo, seguimos o modelo proposto por Ward [21] para a classificação dimensional dos sintomas depressivos (Figura 1).

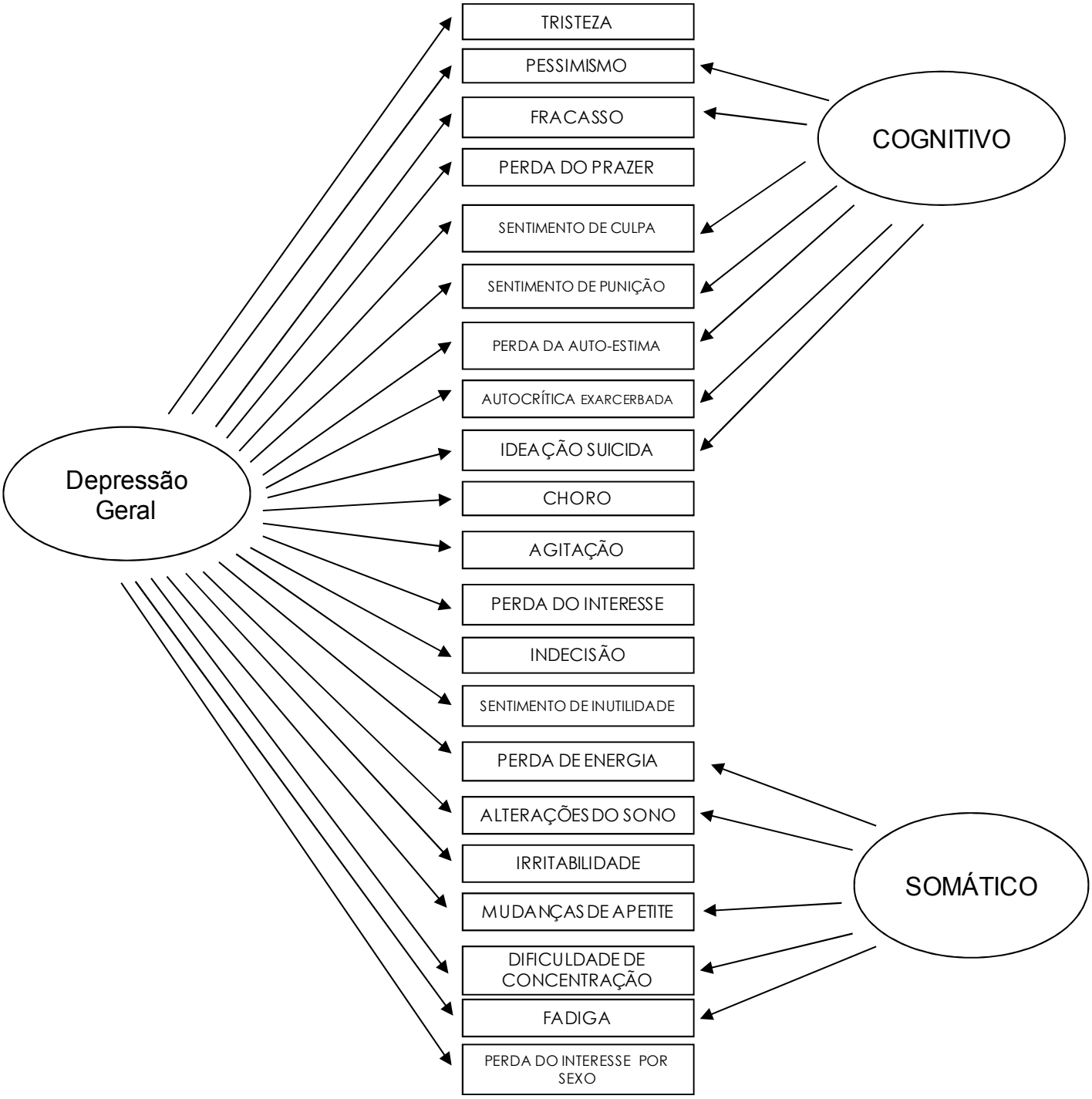

Figura 1. Modelo proposto por Ward [21] para a classificação dimensional dos sintomas depressivos.

5.2. Aterogênese

5.2.1. Aterogênese e os fatores de risco cardiovasculares

A aterogênese resulta do contato entre artérias de condutância e um conjunto de estímulos que causam lesão à parede arterial, os subprodutos dos fatores de risco cardiovasculares. Tais lesões vasculares podem ser desencadeadas por uma plêiade de estímulos tais como a tensão de cisalhamento do fluxo sanguíneo, altas concentrações plasmáticas de glicose, de lipoproteínas aterogênicas ou de produtos derivados do tabagismo, por exemplo. Esses estímulos aterogênicos são definidos clinicamente como fatores de risco cardiovascular.

As células endoteliais que recobrem todo o leito vascular formando uma extensa rede de interação entre os componentes do sangue e os tecidos são o primeiro ponto de contato com tais estímulos. Como conseqüência, ainda nas fases iniciais da aterogênese, esses estímulos podem desencadear disfunção de diversas funções endoteliais como o controle do tônus vascular, da coagulação, da trombólise, da remodelação vascular e da resposta imuno-inflamatória na parede arterial [22]. De fato, a presença de disfunção endotelial se associa ao risco de manifestações futuras de eventos cardiovasculares [23].

Além das disfunções mencionadas acima, células endoteliais lesionadas pelos fatores de risco se tornam mais permeáveis à transmigração e, conseqüentemente, à retenção de lipoproteínas na camada intimal. Lipoproteínas potencialmente aterogênicas como a "low-density lipoprotein" (LDL), a "intermediate density lipoprotein" (IDL), a "very low-density lipoprotein" (VLDL), os quilomícrons e seus remanescentes sofrem oxidação

por ação das espécies reativas de oxigênio (ERO) liberadas pelas células endoteliais, pelas células musculares lisas e pelos macrófagos no espaço intimal. A produção das ERO por estas células faz parte da resposta inicial à agressão promovida pelos fatores de risco cardiovasculares [12].

Após mínima oxidação, as lipoproteínas retidas na íntima estimulam a expressão endotelial de moléculas quimiotáticas como as moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e vascular 1 (VCAM-1) e as selectinas que atrairão monócitos e linfócitos para a intima arterial. Em paralelo, essas células produzem ativadores de monócitos como a proteína quimiotáxica para monócitos (MCP-1) e o fator estimulador das colônias de monócitos (M-CSF). Monócitos então atraídos se tornam ativados e secretam mais ERO no espaço intimal, aumentando, desta forma, o grau de oxidação das lipoproteínas. Ativados, os macrófagos também secretam citocinas como a interleucina (IL) -1, a IL-6, o fator alfa de necrose tumoral (TNF-α) e fatores de crescimento como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). A produção desses mediadores tem por função orquestrar a resposta inflamatória local e sistêmica ao estímulo aterogênico.

Do ponto de vista sistêmico, a IL-6 produzida na parede arterial é liberada na circulação e estimula a resposta de fase aguda sistêmica através da ativação de receptores no fígado, na medula, no sistema nervoso central e em células inflamatórias circulantes. Esta resposta sistêmica tem por finalidade aumentar a eficácia da resposta imuno-inflamatória local. Do ponto de vista local, os mediadores produzidos pelos leucócitos controlarão a ação de outras células da resposta inflamatória como linfócitos e mastócitos presentes na parede arterial e promoverão a

produção de mais ERO e enzimas proteolíticas responsáveis pela dissolução da matriz amorfa intimal como as colagenases, gelatinases e estromielisinas.

À medida que são oxidadas, as lipoproteínas retidas são fagocitadas pelos macrófagos através dos receptores "*scavenger*" tornando-os células repletas de inclusões citoplasmáticas ricas em proteínas e lípides oxidados e que, pelo seu aspecto, são denominadas células esponjosas. O continuo acúmulo intracelular de colesterol oxidado induz apoptose da célula esponjosa, liberando no espaço intimal restos celulares e o conteúdo dos lisossomas com moléculas oxidadas e restos de microorganismos como *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* [24, 25]. Esses elementos formarão o núcleo do ateroma e sua composição molecular determinará a magnitude do estimulo pró-inflamatório e, desta forma, a progressão ou formação de novas placas ateroscleróticas. Quanto maior o estímulo pró-inflamatório, maior será a ativação da resposta inflamatória local e sistêmica e maior o volume de placas ateroscleróticas em paredes arteriais de vasos de condutância de múltiplos órgãos e sistemas.

A aterogênese resulta em distintos fenótipos conforme localização, estímulos desencadeantes, atividade inflamatória sistêmica, etc. Disto resultam distintas evoluções de ateromas situados muitas vezes num mesmo segmento arterial. Classicamente, os fenótipos são diferenciados em estáveis e instáveis. No fenótipo estável, a baixa intensidade de estímulo pró-inflamatório faz com que o núcleo do ateroma se torne progressivamente substituído por fibrose e calcificações. Desta evolução resulta a redução do risco de ruptura ou erosão da placa e, conseqüentemente, do risco de eventos cardiovasculares. No fenótipo instável, o alto estímulo pró-

inflamatório atrai macrófagos que inibem as células musculares lisas a produzirem componentes da matriz intimal e induz a dissolução da matriz amorfa em torno do núcleo do ateroma com a finalidade de promover sua extrusão tal qual uma reação ordinária a um corpo estranho. Simultaneamente, os macrófagos secretam Fator Tecidual para indução da cascata trombótica após ruptura do tecido que envolve o corpo estranho. No caso específico do ateroma, com a ruptura da capa fibrosa que separa a placa da luz vascular, a exposição do Fator Tecidual promoverá a formação de um trombo na luz vascular interrompendo parcialmente ou totalmente o fluxo sanguíneo.

Em suma, a combinação da antigenicidade no núcleo do ateroma gerada pelos fatores de risco e a reatividade a estes estímulos deverão determinar a evolução fenotípica do ateroma e, conseqüentemente, o risco de sua ruptura e desencadeamento de um evento vásculo-trombótico agudo.

5.2.2. Aterogênese e a Proteína C reativa

O aumento da PCR resulta da ativação da resposta inflamatória sistêmica secundária a um conjunto de estímulos como traumas, infecções ou doenças auto-imunes. Citocinas produzidas nessas situações clínicas estimulam o fígado a produzir proteínas de fase aguda, incluindo a PCR [26]. Estudos clínicos têm demonstrado que marcadores de inflamação sistêmica como a PCR, por exemplo, são fortes preditores de eventos cardiovasculares [26, 27].

De fato, indivíduos saudáveis possuem baixos níveis de PCR, podendo subir de 100 a 200 vezes na presença de inflamação sistêmica aguda [28]. Nos indivíduos sem doença infecciosa ou inflamatória, a elevação da PCR têm se mostrado útil como forma de identificar pacientes com placas instáveis e, portanto, maior risco cardiovascular.

5.2.3. Associação entre doença cardiovascular e Depressão

Desde a década de 1990, um crescente conjunto de evidências tem indicado que a manifestação [29, 30] ou agravamento da depressão [31, 32] são associados à ocorrência de doenças cardiovasculares ou morte por causas cardíacas em pacientes com ou sem DAC crônica preexistente [33, 34]. A relevância potencial desta associação é substancial uma vez que as doenças cardiovasculares e a depressão são as morbidades mais freqüentes em todo o mundo.

De acordo com os estudos atualmente disponíveis, a presença de depressão aumenta mais acentuadamente (2 a 2,5 vezes) o risco de eventos recorrentes em pacientes com IAM que em pacientes com DAC crônica (1,81 vezes) [6, 35, 36]. Além disso, a presença de sintomas depressivos após IAM está associada a um maior número de re-hospitalizações, recorrência de angina, limitação física e pior qualidade de vida [37].

No entanto, a natureza retrospectiva da maioria desses estudos, amostragens subdimensionadas ou selecionadas por conveniência, vieses de publicação de estudos negativos e, principalmente, limitações metodológicas na caracterização da depressão na fase aguda do IAM dificultam a interpretação desses achados.

Potencialmente, a depressão pode influenciar direta e indiretamente a história natural da DAC. Indiretamente, o impacto negativo dos sintomas do humor deprimido como o desânimo, a apatia, a intolerância à frustração e a falta de flexibilidade psíquica, podem criar condições desfavoráveis à adesão ao tratamento medicamentoso e à mudança de estilo de vida. Diretamente, a depressão pode influenciar a evolução da doença aterosclerótica coronariana crônica e aguda via diversos mecanismos como o desbalanço do sistema nervoso autônomo (SNA) e do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal (HPA), aumento da coagulogênese, da agregação plaquetária e da resposta inflamatória sistêmica. [38-40]

Estes mecanismos potenciais de associação são particularmente relevantes em indivíduos em fase aguda de síndromes coronarianas agudas, nos quais o consumo miocárdico de oxigênio, a reparação miocárdica e vascular e a trombogênese tornam-se determinantes de morbi-mortalidade em curto prazo.

5.2.4. Depressão na DAC

A ruptura ou erosão da placa aterosclerótica é o evento desencadeador para a manifestação de síndromes coronarianas agudas. Seu surgimento resulta do estresse hemodinâmico e da fragilização da matriz extracelular da parede arterial onde se situa a placa aterosclerótica. Esta fragilização decorre da ativação de monócitos e linfócitos e, em sua decorrência, da secreção de substâncias líticas como a colagenase e a metaloproteinase na camada íntima da parede arterial. Assim, quanto maior

o estímulo pró-inflamatório local ou a reatividade inflamatória sistêmica, mais provável será o surgimento de eventos coronarianos agudos.

Até o momento, não existe associação conhecida entre a depressão e o aumento de substrato para a atividade inflamatória na parede arterial, sejam estes lipoproteínas ou geração de espécies reativas de oxigênio. No entanto, evidências de estudos recentes apontam para o aumento da resposta imuno-inflamatória sistêmica nos indivíduos com depressão. De fato, alterações da função imunológica em pacientes com depressão têm sido freqüentemente relatadas e consideradas secundárias a distúrbios da regulação neuroendócrina [41]. Uma regulação recíproca existe entre o sistema nervoso central (SNC) e o sistema imune, primariamente via eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal, através de hormônios de resposta ao estresse e de glicocorticóides [42]. Além disso, o SNC pode ainda regular o sistema imune através da liberação por nervos periféricos de substância P e de hormônio liberador de corticotropina [42].

Distúrbios no eixo neuro-humoral podem levar a um desbalanço do sistema imune propiciando sua supressão ou estimulação. Nos indivíduos com depressão, o desbalanço favorece a elevação dos níveis circulantes das citocinas pró-inflamatórias como a IL-6, a PCR e o TNF-α [43, 44]. Nos pacientes com DAC crônica, o nível plasmático destas citocinas prediz, com significativa acurácia, a recorrência de IAM e a ocorrência de morte cardíaca [45-47].

Após ruptura da placa aterosclerótica e exposição do conteúdo intimal à circulação sanguínea, a evolução para a manifestação de uma síndrome coronariana aguda dependerá primordialmente da intensidade da

agregação plaquetária e da trombogênese. Musselman et all [48] verificaram que indivíduos deprimidos apresentaram ativação e sensibilidade das plaquetas 41% maiores que indivíduos não deprimidos. Em outro estudo, Laghrissi-Thode et all [49], observaram concentrações plasmáticas mais elevadas de fator 4 de plaquetas e Beta-tromboglobulina em pacientes deprimidos com doença coronariana do que em pacientes não deprimidos com a mesma doença. Assim, a depressão está associada à maior ativação das plaquetas podendo com isto contribuir para o maior risco de recorrência de eventos coronarianos agudos ou maior morbi-mortalidade na fase aguda do IAM.

Indivíduos com depressão têm freqüência cardíaca de repouso mais elevada e menor variabilidade dessa freqüência [50, 51]. A baixa variabilidade da freqüência cardíaca reflete um desbalanço em favor do tônus simpático [52], e é forte indicador de mortalidade em pacientes com DAC crônica ou aguda [53, 54]. Além disso, em indivíduos deprimidos, níveis elevados de cortisol, noradrenalina e de seus metabólitos no plasma e na urina têm indicado aumento da atividade neuro-humoral com hipersecreção de noradrenalina e cortisol [55].

Potencialmente, o aumento da atividade simpática e neuro-humoral pode reduzir o limiar para isquemia do miocárdio e aumentar a ocorrência de arritmias letais na fase aguda após o IAM [56, 57]. Nestes pacientes, a combinação de um miocárdio isquêmico e depressão após IAM pode favorecer o surgimento de arritmias ventriculares fatais como taquicardia ventricular sustentada e fibrilação ventricular [33].

Em suma, existe plausibilidade biológica para justificar uma maior propensão à ruptura de placas ateroscleróticas, maior risco de evolução para trombose coronariana oclusiva após ruptura e maior risco de morte por arritmias na fase aguda do IAM em pacientes deprimidos. Hipoteticamente, a depressão pode ainda influenciar a recorrência de eventos e a remodelação e reparação ventricular após IAM através de seus efeitos sobre a atividade autonômica, a resposta imuno-inflamatória e a trombogênese. No entanto, a plausibilidade pode também ser vista inversamente; i.e., indivíduos mais graves clinicamente e, portanto, com maior risco de eventos recorrentes podem estar mais vulneráveis biologicamente e ou psicologicamente ao surgimento de depressão.

5.2.5. DAC na depressão

O estresse psicológico, como o que ocorre na fase aguda do IAM, tem sido apontado como o mais potente gatilho para a manifestação de depressão [58]. Assim, o IAM pode ser o evento desencadeador de depressão num indivíduo vulnerável ou predisposto a depressão. Ainda nesta óptica, a predisposição a depressão ou mesmo sua pré-existência podem resultar de um construto psíquico de vulnerabilidade e ou do envolvimento precoce da doença aterosclerótica nas artérias carotídeas e em pequenos vasos cerebrais [59]. Consistente com esta hipótese, numa análise retrospectiva do estudo clínico "Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischemia Disease" (LIPID), a relação entre depressão e risco de eventos cardiovasculares perdeu a significância após ajuste pela presença de manifestações da

doença aterosclerótica ou de seus fatores de risco como a HAS e o Diabete Melito(DM) [60].

Naturalmente, as hipóteses direta ou inversa de nexo causal entre depressão e DAC aguda não são excludentes. A depressão pode atuar simultaneamente como causa e conseqüência da doença aguda. Investigações da força de associação entre a presença de sintomas depressivos e o risco cardiovascular têm gerado uma enorme variação nas razões de chance e mesmo no grau de significância estatística [61-67]. A metanálise destes dados indica que a manifestação de depressão aumenta significativamente o risco de manifestação do IAM em indivíduos sem DAC pré-existente [68]. Este achado aponta para a possibilidade de haver uma relação direta entre a depressão e o risco de DAC aguda. Neste caso, a depressão pode representar uma conseqüência ou ser um modulador da expressão dos fatores relacionados a esse risco. Por exemplo, conforme citado acima, a depressão promove desregulação do eixo neuro-humoral com o aumento da cortisolemia e este, por sua vez, pode favorecer o aparecimento ou agravamento da Síndrome Metabólica (SM) ou do DM [69, 70]. De forma semelhante, a depressão aumenta o predomínio do tônus simpático em relação ao tônus vagal e, conseqüentemente, aumenta a reatividade cardiovascular ao estresse. A hiperreatividade cardiovascular aumenta o risco de manifestação de HAS e de evolução para hipertrofia ventricular esquerda após a hipertensão [71-73]. Assim, é possível que a associação se faça bilateralmente. Ou seja, por um lado, a aterosclerose e a DAC aguda podem favorecer a manifestação de depressão e, por outro

lado, a depressão pode favorecer a aterogênese e o surgimento de eventos coronarianos agudos.

6. Métodos

6.1. Casuística

A população estudada é composta de participantes da Coorte Brasília. Nesta coorte, pacientes consecutivos com IAM com supradesnivelamento do segmento ST atendidos no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) desde maio de 2005 são arrolados. São critérios de inclusão: (i) menos de 24 horas desde o início dos sintomas de IAM, (ii) supradesnivelamento do segmento ST, (iii) comprovação de necrose miocárdica pela elevação da CK-MB e troponina, e (iv) ausência de dificuldades cognitivas que impossibilitem a resposta verbal aos questionários. A razão da escolha desse tipo de IAM foi relacionada à acuidade diagnóstica para a inclusão em menos de 24 horas. O estudo foi aprovado pela comissão de ética da Secretaria de Saúde do Distrito Federal e todos os pacientes arrolados assinaram o consentimento livre e esclarecido, autorizando a realização do estudo.

6.2. Delineamento do estudo

O estudo foi idealizado e realizado como uma coorte prospectiva no qual a avaliação dos sintomas depressivos e sua associação com os desfechos clínicos foram delineados a priori.

6.3. Avaliação experimental

Na avaliação admissional, foram realizados: (i) antropometria, (ii) avaliação clínica e (iii) coletas de sangue para análises bioquímicas.

Na admissão foram dosados: hemoglobina glicada, glicemia, colesterol total, triglicérides, HDL colesterol, PCR, uréia e creatinina. No quinto

dia após IAM foram realizadas nova coleta de sangue para bioquímica e avaliação médica da evolução intra-hospitalar. Nesta visita, foram levados em consideração: o estadiamento clínico conforme classificação de Killip, as medicações utilizadas e o surgimento de eventos isquêmicos recorrentes. As dosagens realizadas nesta 2ª avaliação foram: glicemia, colesterol total, triglicérides, HDL colesterol e PCR.

6.4. Análises bioquímicas

Após coleta, o sangue foi centrifugado em EDTA a 5º C, 4500 rpm por 15 minutos para separação do plasma e creme leucocitário. Amostras de plasma e do creme leucocitário foram congeladas a -80º C para posterior análise. Numa alíquota das amostras colhidas, foram dosados por testes enzimáticos, glicose (Glucose GOD-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA), colesterol total (CHOD-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA), triglicérides (GPO-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA), HDL colesterol (HDL colesterol sem pré-tratamento, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA). A PCR foi determinada por método de alta sensibilidade, a imunonefelometria (Cardiophase, Dade Behring, Marburg, EUA). A hemoglobina glicada é determinada por cromatografia líquida de alta performance (HPLC), por método comercialmente disponível (Variant II, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EUA).

6.5. Tratamento intra-hospitalar

Avaliação médica e amostras de sangue foram realizadas após a admissão hospitalar. Os tratamentos realizados foram integralmente decididos pelo médico da unidade de emergência sem qualquer influência dos pesquisadores.

6.6. Acompanhamento e tratamento ambulatorial

Trinta dias após o evento coronariano, os pacientes retornaram para avaliação médica e orientação terapêutica no ambulatório. A dose de estatina foi ajustada para reduzir o LDL colesterol para um nível abaixo de 100 mg/dL ou para atingir a dose máxima. A adição de ezetimiba ou fibratos foi utilizada quando necessário para atingir a meta do LDL colesterol ou para aumentar o nível de lipoproteína de alta densidade (HDL) colesterol para um nível acima de 40 mg/dL ou triglicérides inferiores a 150 mg/dL.

Foram realizadas orientações quanto ao estilo de vida, dieta, tabagismo, atividade física regular e perda de peso para todos os pacientes. As prescrições no acompanhamento dos pacientes também incluíram captopril ou losartan para a hipertensão ou para pacientes com fração de ejeção < 40%, metformina e glybenclamide para o controle glicêmico; aspirina 100 mg/dia associado a clopidogrel 75 mg/dia para pacientes submetidos à angioplastia coronária percutânea; e terapia anti-isquêmica quando clinicamente indicado (propranolol e dinitrato de isossorbida, isoladamente ou em combinação).

6.7. Desfechos clínicos

O desfecho combinado foi composto de morte intra-hospitalar em decorrência do IAM, morte súbita após alta hospitalar definida como morte não traumática ou ocorrida inesperadamente 24 horas após o aparecimento dos sintomas e IAM fatal ou não fatal.

6.8. Avaliação dos sintomas depressivos

A aplicação do BDI-II foi realizada na admissão hospitalar. Conforme descrito anteriormente, o BDI-II é um inventário composto de 21 itens, suas instruções são diretas e claras, o que o torna uma escala de fácil utilização. Pode ser preenchido pelo próprio avaliado ou por um técnico, num tempo médio de preenchimento de 15 a 30 minutos.

Em nossa coorte a aplicação foi realizada por técnicos, devidamente treinados pelo investigador principal. O treinamento foi realizado com leitura e discussão de cada item do instrumento e aplicação em pacientes voluntários, sob supervisão e correção da escala pelo investigador principal antes do início do estudo.

6.9. Métodos estatísticos

Os dados são apresentados como média ± desvio-padrão para dados normalmente distribuídos ou mediana (intervalo interquartil) para dados não paramétricos.

A análise de covariância (ANCOVA) foi utilizada para avaliar o efeito dos sintomas depressivos sobre a PCR. Pré-requisitos para os modelos ANCOVA (linearidade, normalidade da distribuição e igualdade de

variância) foram verificados utilizando histogramas, gráficos de probabilidade e de resíduos. Ajustes para PCR basal, idade e gênero foram realizados para comparação das médias de variação da PCR entre grupos.

A caracterização da presença de desfecho clínico e do tempo de acompanhamento para pacientes que tiveram o seguimento perdido ou que não atingiram os 24 meses foram determinadas pela última avaliação disponível. As estimativas da taxa acumulada evento foram calculados pelo método de Kaplan-Meier. O efeito da variável independente, medido pela razão de chances e 95% do intervalo de confiança (IC), foi estimado com o uso do teste de Cox. As variáveis categóricas foram comparadas através do teste qui-quadrado, e as variáveis contínuas comparadas pela ANOVA ou teste Kruskal Wallis. Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. As análises estatísticas foram realizadas usando SPSS para Windows versão 16.0.

7. Resultados

7.1. Caracterização da população estudada

Conforme Tabela 4, nos 245 pacientes estudados houve predomínio do gênero masculino (75%) e alta freqüência de sedentarismo (51%), de HAS (53%) e de SM (51%) conforme os critérios da IV Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose [74]. A freqüência dos demais fatores de risco para a DAC se assemelhou a relatos anteriores na população geral em distintas cidades brasileiras [74].

Quanto à faixa etária, a idade média para os homens foi 60 ± 11 anos e para as mulheres foi de 62 ± 11 anos. Entre todos os participantes, 9% tinham idade < 45 anos e 5% > 80 anos. Renda familiar inferior a três salários mínimos ocorreu em 62% dos nossos pacientes. Escolaridade ≤ 5 anos em 57% e apenas 11% tiveram 12 anos ou mais de estudo.

O percentual de pacientes com índice de massa corpórea (IMC) acima de 25 kg/m^2, caracterizando sobrepeso, foi de 43% e acima de 30 kg/m^2, caracterizando obesidade, de 3%. A atividade inflamatória sistêmica esteve levemente aumentada conforme a leucometria, mas a média da PCR foi compatível com baixa atividade inflamatória (Tabela 4). De fato, 69% dos pacientes apresentaram PCR admissional menor ou igual a 1,0 mg/L. Somente 13% apresentaram PCR > 2,0 mg/L e 8% PCR > 3,0 mg/L.

Na Tabela 5, estão dispostas as características relacionadas à manifestação e tratamento do IAM. Observa-se que 84% dos pacientes tiveram uma manifestação de baixa gravidade e somente 4% de alta gravidade conforme o escore de Killip. As médias da pressão arterial sistólica e diastólica e da freqüência cardíaca confirmam a estabilidade hemodinâmica na maioria dos pacientes estudados. De fato, somente 7%

dos pacientes tiveram pressão arterial sistólica abaixo de 100 mm Hg e 5% freqüência cardíaca acima de 100 bpm.

O tempo entre o início dos sintomas de IAM e a chegada ao hospital ou início da terapia de reperfusão foi em média inferior a 6 horas, o que é considerado ideal. O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a terapia de reperfusão foi inferior a 6 horas em 63% dos pacientes, e superior a 12 horas em 13%. Em consistência com esses achados, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo avaliada trinta dias após o IAM foi inferior a 40%, caracterizando disfunção sistólica, em somente 7% dos participantes. A maioria dos pacientes arrolados foi tratada com angioplastia primária ou trombólise, ácido acetilsalicílico (AAS), estatinas, heparina não fracionada ou de baixo peso molecular e betabloqueadores (Tabela 5).

Tabela 4. Características demográficas da população estudada

N	245
Idade, anos	60 ± 11
Sexo Masculino, %	75
Antecedente de IAM, %	12
História Familiar para DAC, %	34
DM em tratamento ou Hb glicosilada > 7 %	21
Tabagismo, %	40
Sedentarismo, %	51
HAS, %	53
Índice de massa corpórea, kg/m^2	27 ± 4
SM,%	51
Circunferência abdominal, cm	96 ± 13
Colesterol total, mg/dL	186 ± 49
Triglicérides, mg/dL	153 ± 129
HDL colesterol, mg/dL	40 ± 12
LDL colesterol, mg/dL	119 ± 42
Hb Glicada, %	6,5 ± 1,5
Leucócitos, células/mm3	11681 ± 4342
PCR, mg/L	0,9 ± 1,0
Uréia, mg/dL	40 ± 20
Creatinina, mg/dL	61 ± 892

DAC= Doença arterial coronariana; DM= diabete melito; HAS= hipertensão arterial sistólica; SM= síndrome metabólica; Hb= Hemoglobina; IAM= Infarto agudo do miocárdio; HDL= Lipoproteína de alta densidade; LDL= Lipoproteína de baixa densidade; PCR= Proteína C reativa.

Tabela 5. Características relacionadas ao IAM

Pressão arterial sistólica na admissão, mm Hg	134 ± 33
Pressão arterial diastólica, mm Hg	85 ± 21
Frequência cardíaca, bpm	76 ± 17
Leucócitos, células/mm3	11681 ± 4342
Pico de CK-MB, mg/dL	232 ± 237
Glicemia, mg/dL	138 ± 68
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %	50 ± 13
Tempo entre sintomas e chegada no hospital, minutos	240 ± 292
Tempo entre sintomas e tratamento, minutos	300 ± 292
Escore angiográfico de Gensini, pontos	59 ± 56
Gravidade do IAM conforme escala TIMI, pontos	3,3 ± 2,0
Gravidade do IAM conforme escala de Killip	
• I, %	84
• II, %	8
• III, %	4
• IV, %	4
Uso de angioplastia primária ou trombólise, %	70
Uso de estatina, %	77
Uso de betabloqueadores, %	67
Uso de ácido acetilsalicílico, %	95
Uso de heparina não fracionada,%	50
Uso de heparina de baixo peso molecular, %	39

CK-MB= Fração MB da creatinina fosfoquinase; IAM= Infarto agudo do miocárdio

7.2. Manifestação dos sintomas depressivos na população estudada

Dos 245 pacientes arrolados, 221 estavam aptos para responder o BDI-II. A aplicação do BDI-II não foi possível em 24 pacientes por instabilidade hemodinâmica (n=22) ou dificuldade cognitiva grave (n=2).

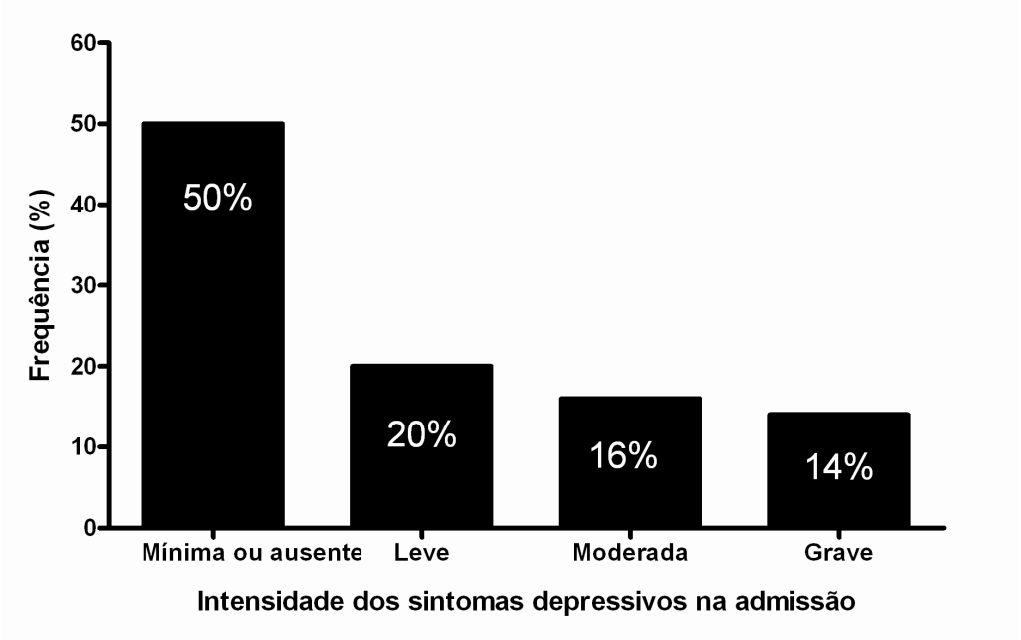

Figura 2. Freqüência de sintomas depressivos na população estudada divididos pela intensidade conforme Beck[19].

Considerando a análise qualitativa dos escores proposto por Beck[19] para o BDI-II, dentre os pacientes avaliados, metade tiveram sintomas mínimos ou ausentes de depressão (Figura 2). Essa distribuição, no entanto, diferiu entre os gêneros (Figura 3). Entre hipertensos de ambos os sexos e nas mulheres as manifestações mais graves de depressão foram mais frequentes (Figura 3 e 4). Não houve associação entre a gravidade dos sintomas depressivos e a presença de tabagismo, DM, história familiar para DAC, sedentarismo, SM, gravidade do IAM pela classificação de Killip ou TIMI, tratamento de reperfusão ou com estatinas, AAS ou betabloqueadores (Tabelas 6 e 7). Também não houve associação com variáveis contínuas

como as variáveis bioquímicas plasmáticas, hemodinâmica e tempo até atendimento ou tratamento.

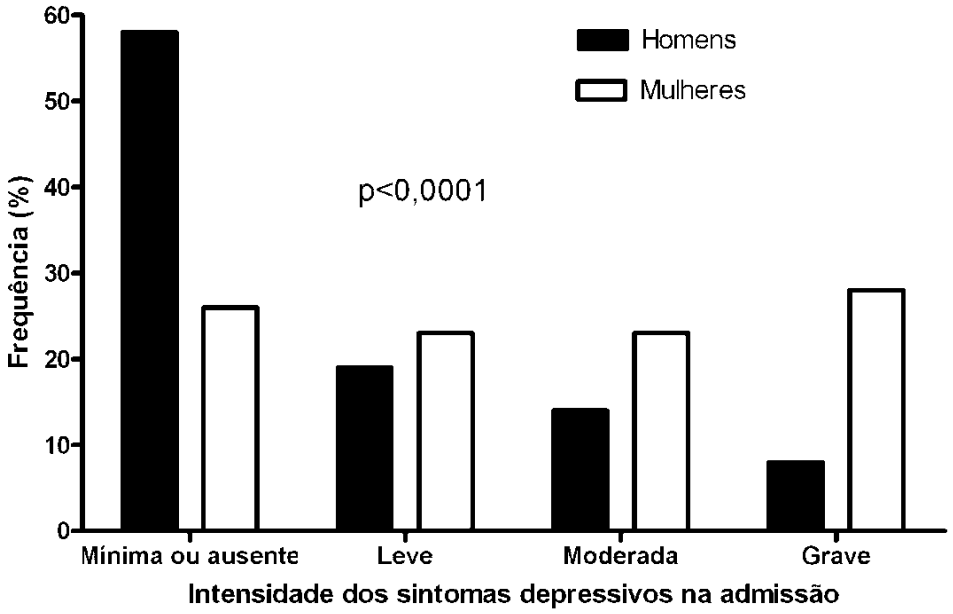

Figura 3. Freqüência de sintomas depressivos de acordo com o gênero.

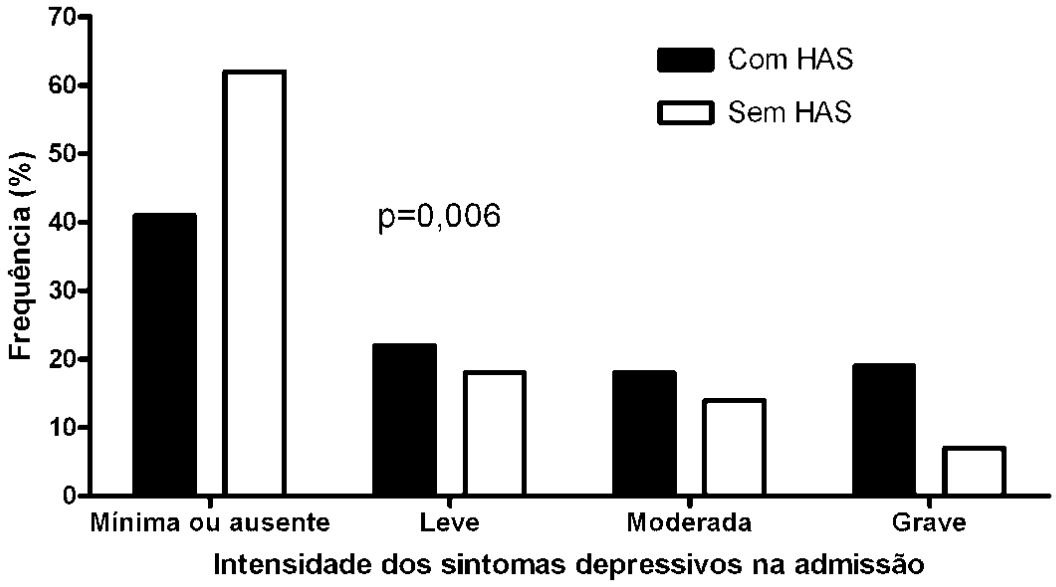

Figura 4. Freqüência de sintomas depressivos de acordo com a presença ou ausência de hipertensão arterial sistêmica (HAS).

Tabela 6. Características dos pacientes na admissão de acordo com a intensidade dos sintomas depressivos

	Sintomas depressivos			
	Mínimo	Leve	Moderado	Grave
Intervalo do BDI-II	**0 a 13**	**14 a 19**	**20 a 28**	**29 a 63**
N	112	44	35	30
BDI-II, média ± DP	6 ± 4	16 ± 2	23 ± 2	39 ± 8
Idade, anos	61 ± 11	58 ± 9	59 ± 11	59 ± 11
DM, %	20	14	34	28
Sedentarismo, %	50	44	57	69
Tabagismo, %	36	40	60	45
SM, %	48	44	52	62
Antecedente de IAM, %	15	19	14	14
História familiar de DAC, %	34	37	32	41
IMC, Kg/m^2	27 ± 4	27 ± 4	27 ± 4	27 ± 5
Circ. Abdominal, cm	96 ± 12	96 ± 12	92± 19	95 ± 14
PAS, mm Hg	133 ± 30	135 ± 34	134 ± 31	134 ± 43
PAD, mm Hg	85 ± 20	87 ± 20	81 ± 19	85 ± 28
FC, bpm	77 ± 16	73 ± 15	77 ± 17	75 ± 23
TIMI Escore, pontos	3,1 ± 2,0	3,0 ± 1,9	3,4 ± 1,9	3,9 ± 1,8
Killip III ou IV, %	6	2	9	11
Escore angiográfico, pontos	58 ± 55	66 ± 45	51 ± 55	59 ± 86
Glicemia, mg/dL	133 ± 51	145 ± 87	142 ± 61	143 ± 98
Hb Glicada, %	6,5 ± 1,4	6,3 ± 1,1	6,3 ± 0,8	6,9 ± 2,3
Uréia, mg/dL	36 ± 17	39 ± 10	43 ± 20	42 ± 26
Creatinina, mg/dL	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,5	1,1 ± 0,3

Todas as variáveis não apresentaram diferenças estatisticamente significante (p>0,05).

Tabela 7. Características dos pacientes na evolução do IAM de acordo com a intensidade dos sintomas depressivos

	Sintomas depressivos			
	Mínimo	Leve	Moderado	Grave
Pico de CKMB, mg/dL	226 ± 215	193 ± 198	238 ± 261	212 ± 241
FEVE no 30º dia pós IAM, %	49 ± 13	53 ± 14	51 ± 11	48 ± 14
Triglicérides, mg/dL				
Admissão	150 ± 132	167 ± 156	171 ± 136	113 ± 61
Quinto dia	147 ± 78	176 ± 103	187 ± 98	138 ± 45
HDL colesterol, mg/dL				
Admissão	40 ± 11	39 ± 10	40 ± 13	41 ± 16
Quinto dia	35 ± 10	34 ± 10	38 ± 11	38 ± 10
LDL colesterol, mg/dL				
Admissão	117 ± 41	120 ± 41	119 ± 44	110 ± 39
Quinto dia	96 ± 40	94 ± 30	107 ± 39	91 ± 35
Tempo entre início do IAM e admissão, minutos	232 ± 277	240 ± 346	257 ± 310	262 ± 286
Tempo entre início do IAM e tratamento, minutos	292 ± 277	300 ± 346	317 ± 310	322 ± 286
Terapia de reperfusão, %	70	71	69	69
Uso de AAS, %	96	95	94	93
Uso de betabloqueadores, %	66	73	67	71

Todas as variáveis não apresentaram diferenças estatisticamente significante ($p>0,05$).

7.3. Freqüência individual dos sintomas depressivos e sua associação com os fatores de risco cardiovasculares

Analisamos em seguida a freqüência de cada um dos sintomas depressivos incluídos no BDI-II em todos os pacientes estudados (Figura 5). Além dos sintomas somáticos, a exacerbação da autocrítica e sintomas gerais da depressão como tristeza e choro ocorreram freqüentemente nessa coorte.

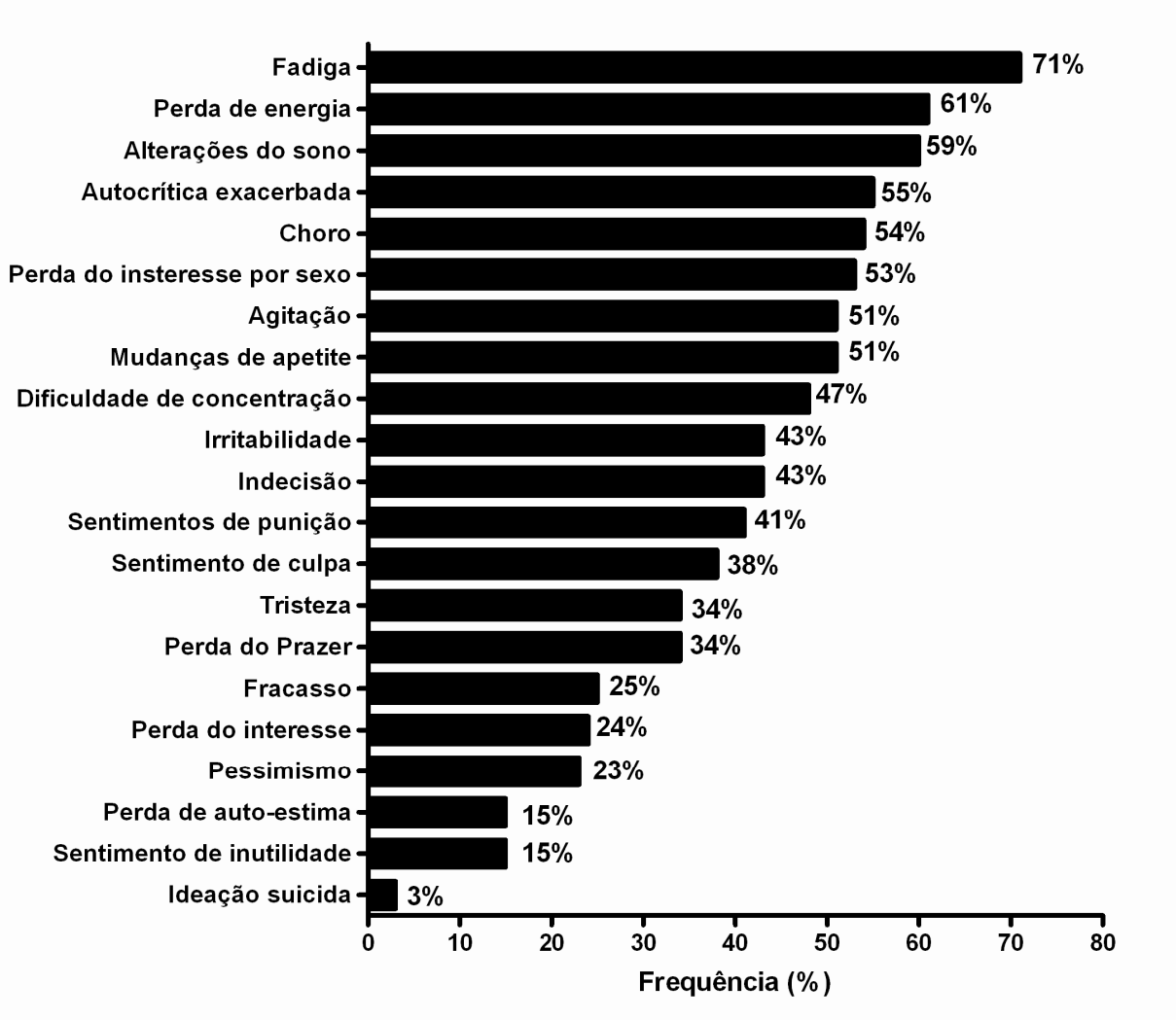

Figura 5. Freqüência dos sintomas depressivos segundo o BDI-II na admissão hospitalar em pacientes com IAM.

É plausível inferir que a presença de sintomas depressivos possa decorrer da existência de doenças crônico-degenerativas ou fatores de risco

cardiovasculares que afetem a auto-imagem ou, pela percepção de risco, a autoconfiança. Nessa perspectiva, avaliamos a existência de associação entre sintomas depressivos e os fatores de risco cardiovasculares.

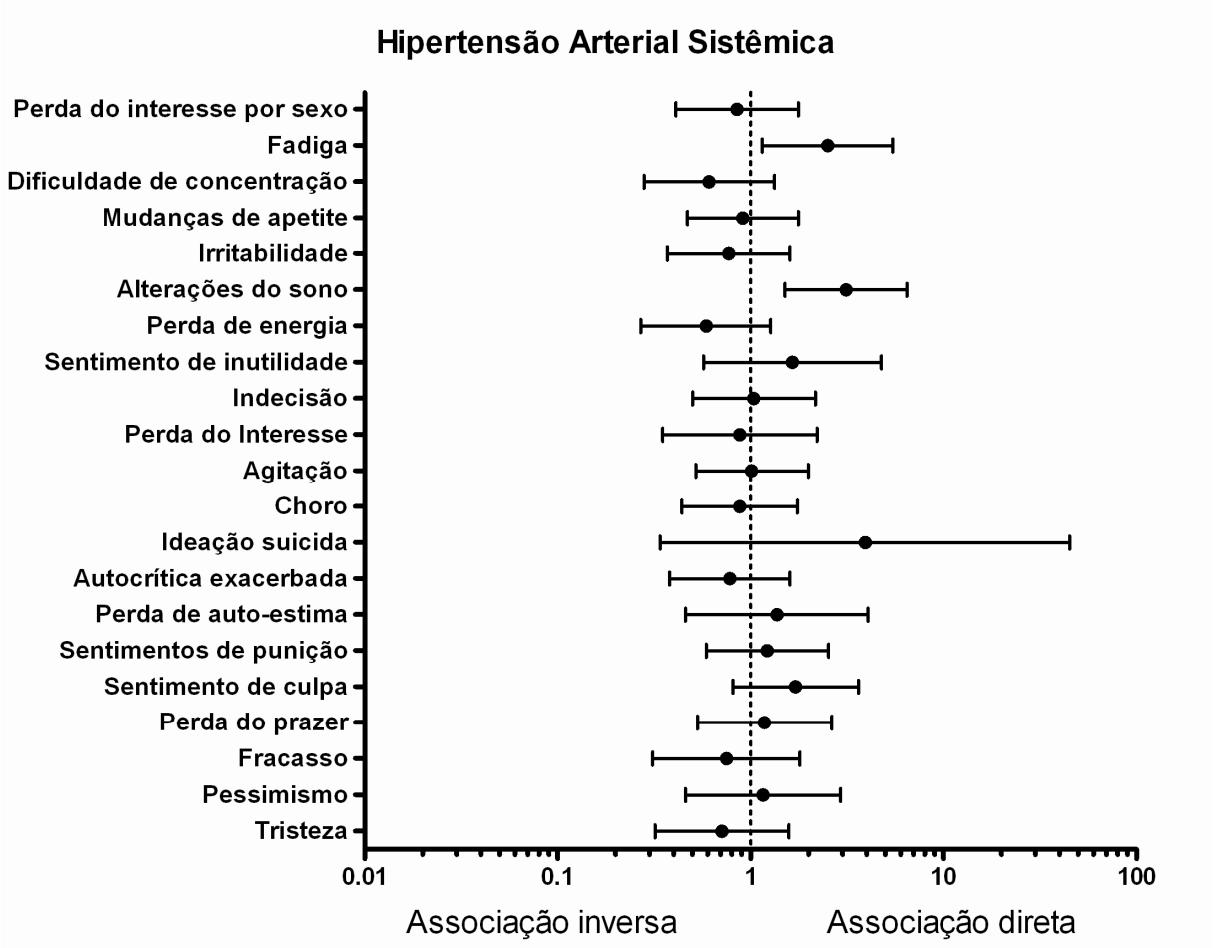

Figura 6. Razão das chances e 95% do intervalo de confiança para o risco de manifestar HAS de acordo com a análise de regressão logística que incluiu no modelo idade, gênero, escore do BDI-II e 21 sintomas depressivos.

Numa análise de regressão logística binária tomando a presença de HAS como variável dependente, observamos uma associação independente com a presença de fadiga (p= 0,016; RC= 2,5; 95% IC=1,2-5,4) e de alterações do sono (p=0,007; RC= 2,6; 95% IC=1,3-5,2). Os demais sintomas não se associaram à presença de HAS (Figura 6). Nesses modelos, o escore total do BDI-II, gênero e idade foram sistematicamente incluídos.

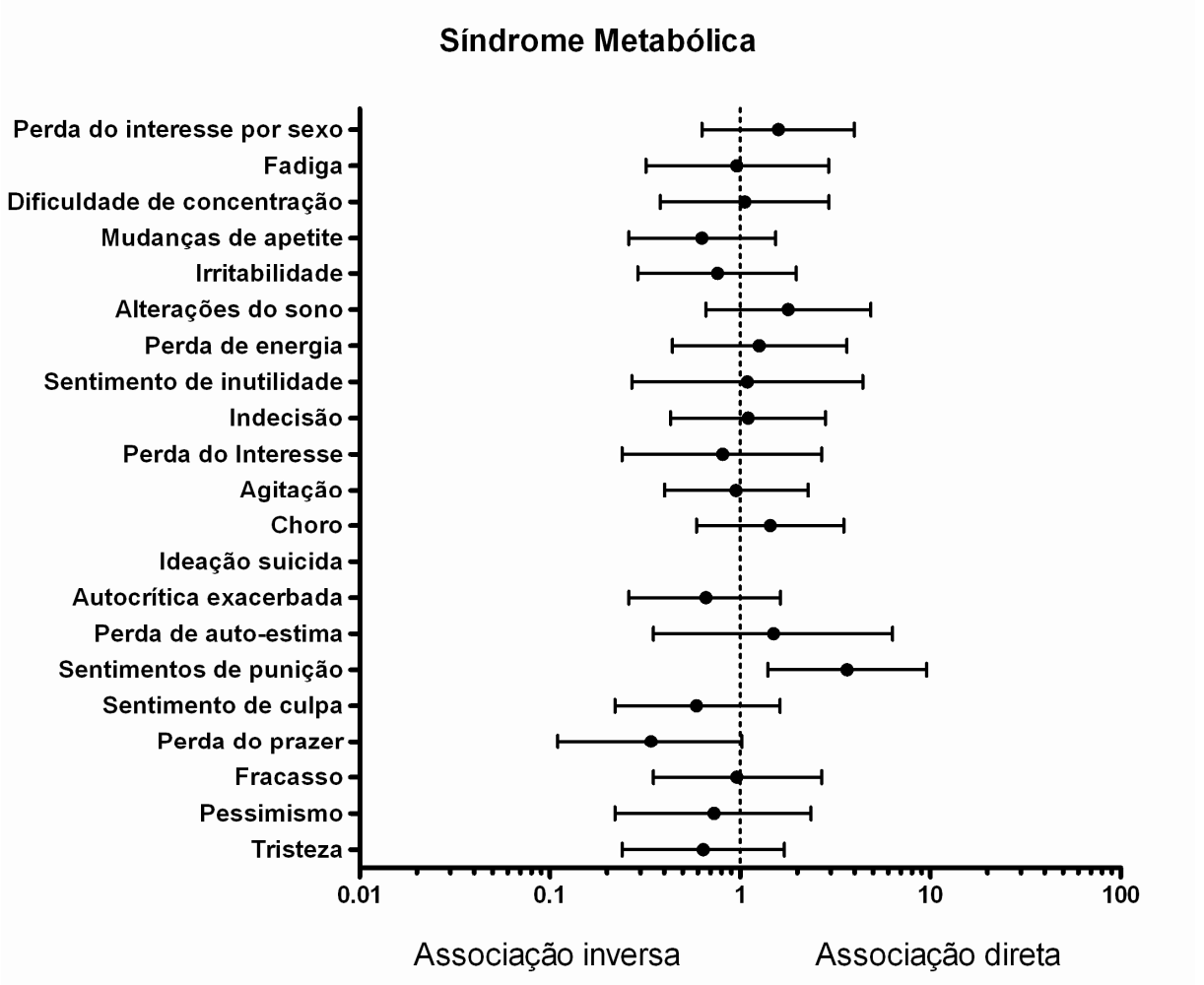

Figura 7. Razão das chances e 95% do intervalo de confiança para o risco de manifestar SM de acordo com a análise de regressão logística que incluiu no modelo idade, gênero, escore do BDI-II e 21 sintomas depressivos.

Tomando a presença de SM como variável dependente, observamos uma associação independente com a presença de sentimentos de punição (p= 0,006; RC= 3,7; 95% IC=1,4-9,5). Os demais sintomas não se associaram à presença de SM (Figura 7).

Avaliamos fatores de risco comportamentais como tabagismo e sedentarismo como possíveis mediadores da associação entre depressão e DAC. O tabagismo não foi significativamente associado a nenhum dos sintomas depressivos. Sedentarismo foi significativamente associado aos

sintomas indecisão (p=0,036; RC= 2,2; 95% IC=1,05-4,7) e perda do prazer (p= 0,035; RC= 2,4; 95% IC=1,07-5,4).

Os fatores de risco psicossociais, como baixa escolaridade e baixa renda, são igualmente potenciais elos da associação entre depressão e DAC. Na presente coorte, a população estudada é particularmente vulnerável a ambos os fatores. Considerando como variável dependente a baixa escolaridade ou tempo de estudo igual ou inferior a 5 anos, observamos uma associação independente com a perda de auto-estima (p=0,003; RC= 7,7; I.C. 95%= 2,0-30,0), com perda do prazer (p=0,008; RC= 4,0; I.C. 95%= 1,4-11,1), irritabilidade (p=0,028; RC= 2,5; I.C. 95%= 1,1-5,9) e sentimentos de punição (p=0,018; RC= 2,9 ; I.C. 95%= 1,2-6,9). Os demais sintomas não se associaram à presença de baixa escolaridade (Figura 8).

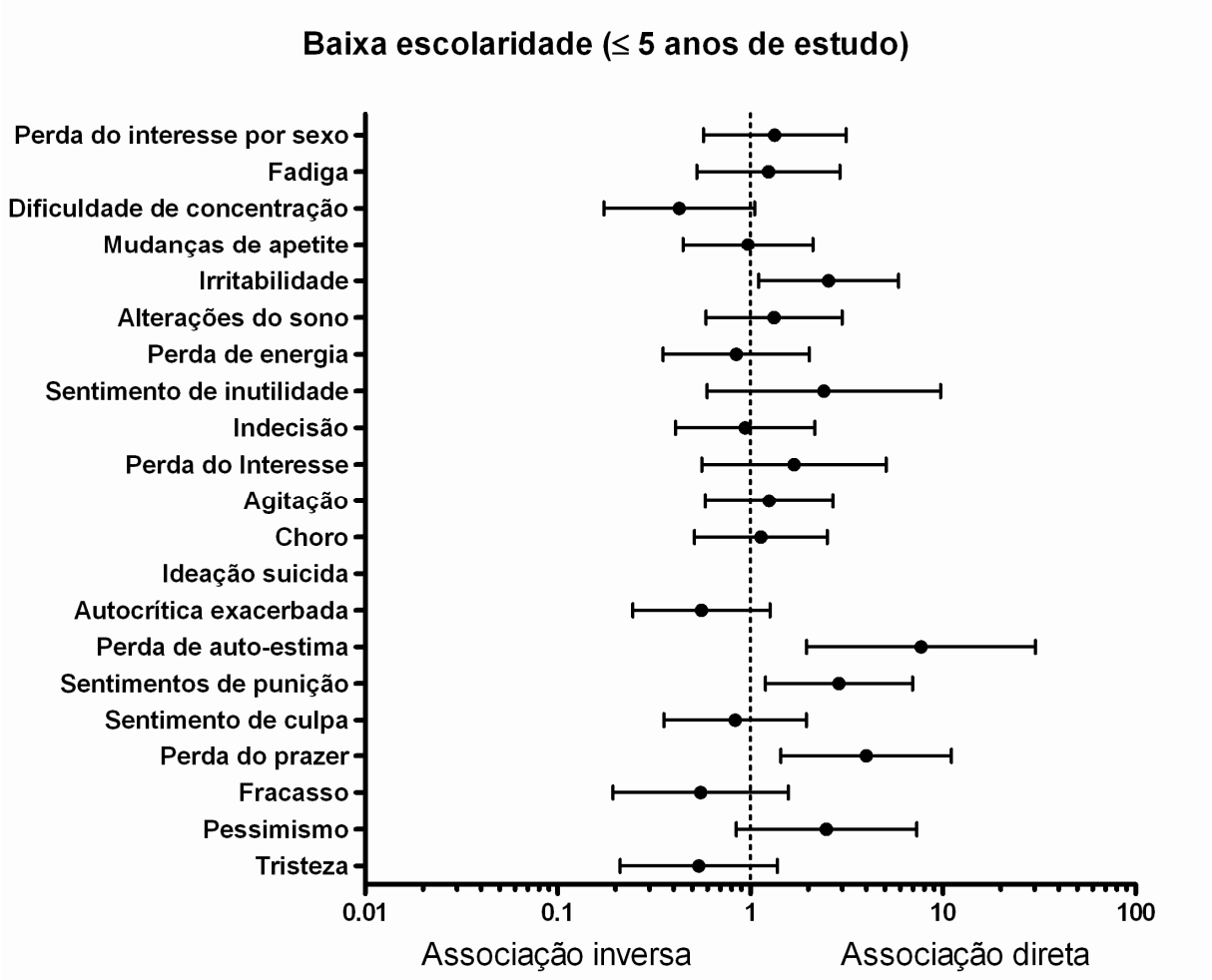

Figura 8. Razão das chances e 95% do intervalo de confiança para a chance de apresentar uma escolaridade igual ou inferior a 5 anos de acordo com a análise de regressão logística que incluiu no modelo idade, gênero, escore do BDI-II e 21 sintomas depressivos.

Renda familiar igual ou inferior a 3 salários mínimos se associou a autocrítica exacerbada (p=0,007; RC= 3,2; I.C. 95%= 1,4-7,3) e sentimento de inutilidade (p=0,04; RC= 3,8; I.C. 95%= 1,1-13,8). Os demais sintomas não se associaram à presença de baixa renda (Figura 9).

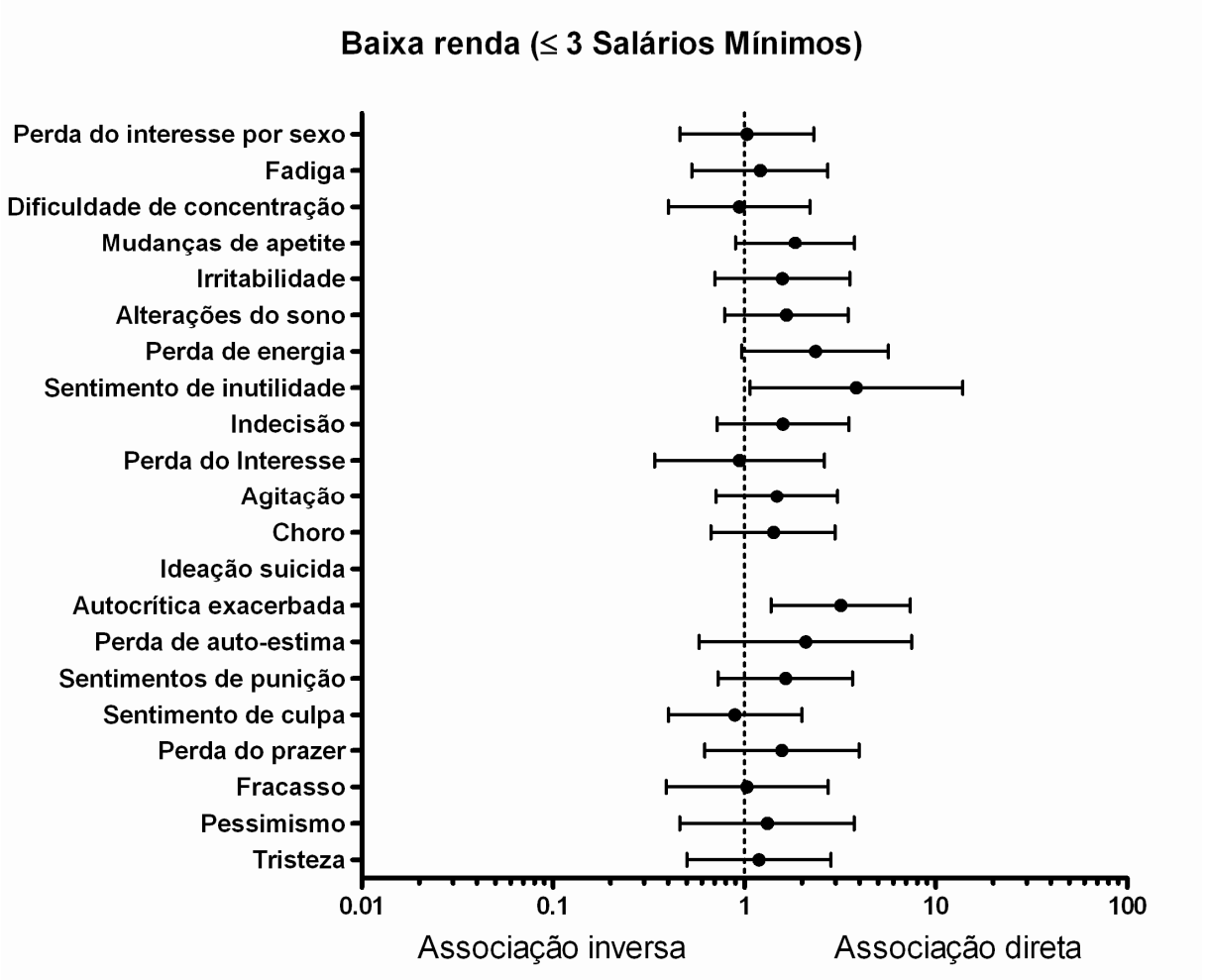

Figura 9. Razão das chances e 95% do intervalo de confiança para a chance de apresentar uma renda familiar igual ou inferior a 3 salários mínimos de acordo com a análise de regressão logística que incluiu no modelo idade, gênero, escore do BDI-II e 21 sintomas depressivos.

Em conclusão, os fatores de risco cardiovasculares avaliados nesse estudo se associaram a distintos conjuntos de sintomas depressivos. Consistente com esse achado, conforme Figura 10, a co-existência de fatores de risco cardiovasculares elevou o número de sintomas depressivos. Assim, é possível que a interação entre sintomas depressivos e fatores de risco cardiovasculares contribua para a existência da associação entre depressão e DAC. Por inferência, o controle do papel aterogênico desses

fatores de risco cardiovasculares, como através de um regime terapêutico de prevenção intensiva, pode potencialmente modificar a natureza dessa associação.

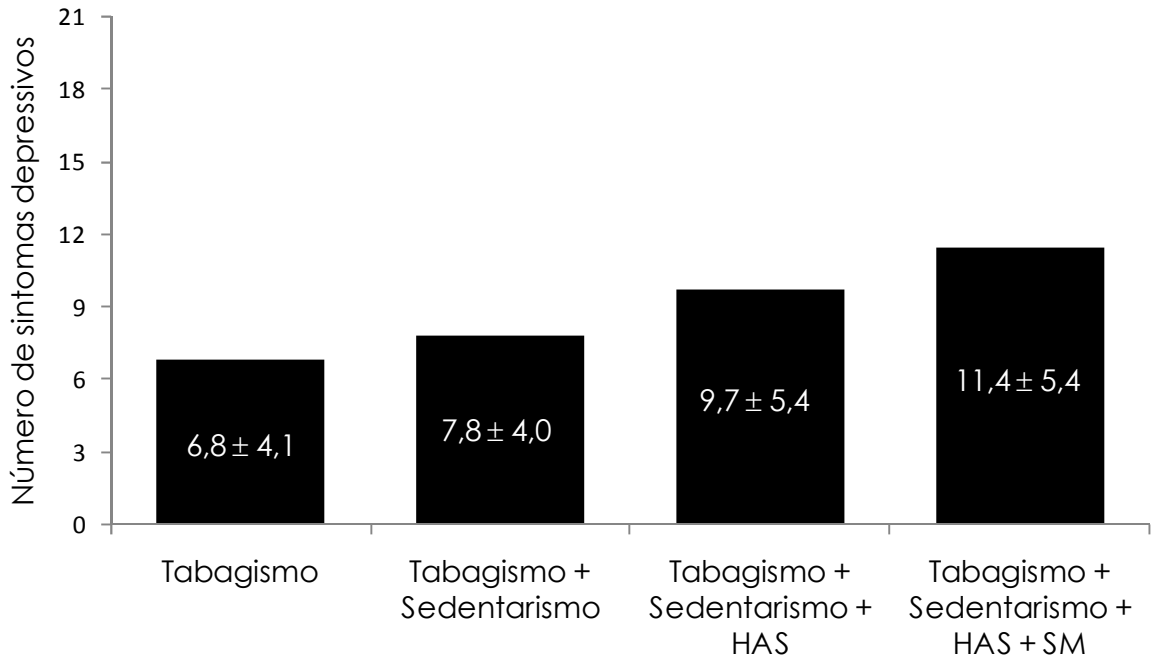

Figura 10. Número médio ± desvio padrão de sintomas depressivos em indivíduos com um ou mais dos fatores de risco cardiovasculares avaliados na coorte.

7.4. Intensidade e freqüência individual dos sintomas depressivos e sua associação com a atividade inflamatória sistêmica.

Conforme Tabela 8, não houve associação entre a gravidade dos sintomas depressivos e o valor da PCR nas primeiras 24 horas do IAM. Em todos os pacientes houve elevação significativa da PCR, mas essa elevação não foi distinta entre indivíduos com diferentes gravidades de sintomas depressivos. Não houve correlação entre a variação da PCR e o BDI-II ou a soma dos pontos para os sintomas somáticos do BDI-II, de acordo com a definição de Ward [21].

Tabela 8. Níveis plasmáticos de PCR dos pacientes na evolução do IAM de acordo com a intensidade dos sintomas depressivos

		Sintomas depressivos			
		Mínimo	Leve	Moderado	Grave
PCR, mg/L					
	Admissão	0,9 ± 0,9	0,9 ± 1,0	1,0 ± 0,9	1,0 ± 1,1
	Quinto dia	5,3 ± 5,4	6,2 ± 6,1	5,5 ± 5,1	6,3 ± 5,8

Na regressão logística tomando a presença de PCR ≥ 1 mg/L (percentil 70) na admissão hospitalar como variável dependente, observamos uma associação independente com a presença de dificuldade de concentração (p=0,003; RC= 3,5; 95% IC=1,6-8,2) e com ideação suicida (p=0,035; RC= 0,1; 95% IC=0,01-0,85). Os demais sintomas não se associaram com a elevação da PCR (Figura 11).

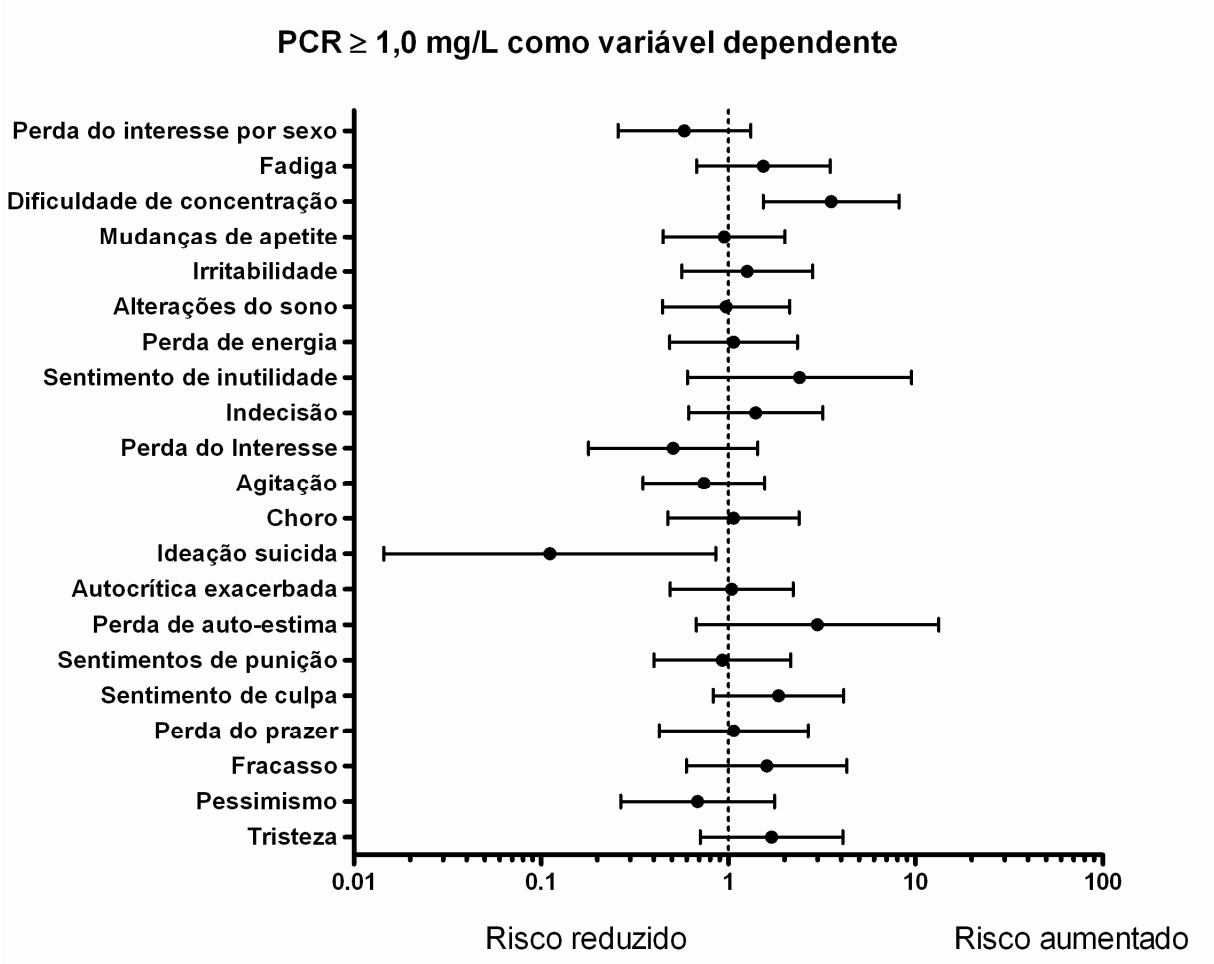

Figura 11. Razão das chances e 95% do intervalo de confiança para o risco de apresentar PCR ≥ 1 mg/L de acordo com a análise de regressão logística que incluiu no modelo idade, gênero, escore do BDI-II e 21 sintomas depressivos.

Num segundo modelo, avaliamos os sintomas ideação suicida e dificuldade para concentrar junto a gênero, idade, antecedente de IAM, tabagismo, história familiar para DAC, sedentarismo, DM, HAS, circunferência abdominal e uso de estatinas. Nessa análise, nenhuma variável foi significativamente associada à PCR ≥ 1 mg/L. No entanto, a dificuldade para concentrar apresentou uma tendência a significância (p=0,07; RC= 2,2; 95% IC=0,9-5,1).

A associação entre a dificuldade de concentração e a atividade inflamatória sistêmica pode possivelmente se dar por via direta ou indireta. Para verificar a segunda possibilidade, fizemos uma regressão usando a presença de dificuldade de concentração como variável dependente e os fatores de risco cardiovasculares como variáveis independentes. Foram incluídas no modelo: idade, gênero, antecedente de IAM, tabagismo, história familiar para DAC, sedentarismo, HAS, uso de estatinas, "*clearance*" de creatinina, HDL colesterol, triglicérides, LDL colesterol, circunferência abdominal e hemoglobina glicada. A dificuldade de concentração apresentou tendência à associação com o valor da hemoglobina glicada (p=0,09; RC= 1,4; 95% IC=0,96-1,97). Repetimos o modelo trocando a hemoglobina glicada pela glicemia na admissão e a associação não se manteve, indicando que a tendência à relação existe para os níveis crônicos de glicemia e não com a glicemia na fase aguda do IAM.

7.5. Impacto da intensidade dos sintomas depressivos no desfecho combinado após o evento inicial

A mediana do período de acompanhamento foi de 370 (100-470) dias. Apenas 9 (3,6%) pacientes foram perdidos no seguimento. O desfecho combinado ocorreu em 50 pacientes [morte súbita (n = 31), IAM fatal (n = 7) e não fatal (n = 12)]. Destes, 24 desfechos ocorreram nos primeiros 7 dias após o evento inicial (morte intra-hospitalar). Os demais desfechos combinados foram igualmente distribuídos ao longo do seguimento.

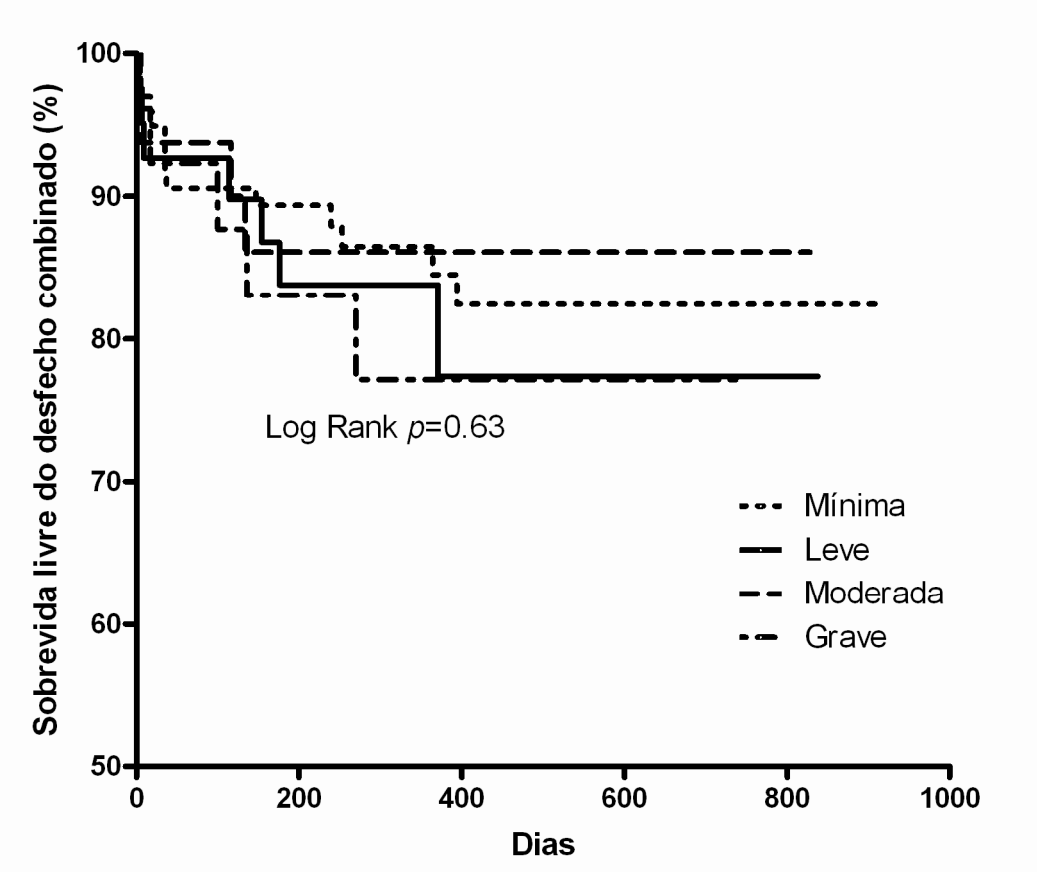

Figura 12. Sobrevida livre do desfecho combinado conforme a intensidade dos sintomas depressivos.

Conforme Figura 12, na análise atuarial, não observamos associação estatisticamente significante entre a intensidade dos sintomas depressivos e a sobrevida livre do desfecho combinado. Apesar da ausência de

significância, observamos uma tendência à recorrência de eventos cardiovasculares nos pacientes com sintomas depressivos graves quando comparados aos demais. Por essa razão, refizemos a análise comparando a curva atuarial do conjunto de indivíduos com sintomas mínimo, leve ou moderado àqueles com sintomas graves. Apesar da dissociação das curvas atuariais ter ficado mais nítida, a diferença no tempo médio até o evento cardiovascular não foi estatisticamente significante (Figura 13).

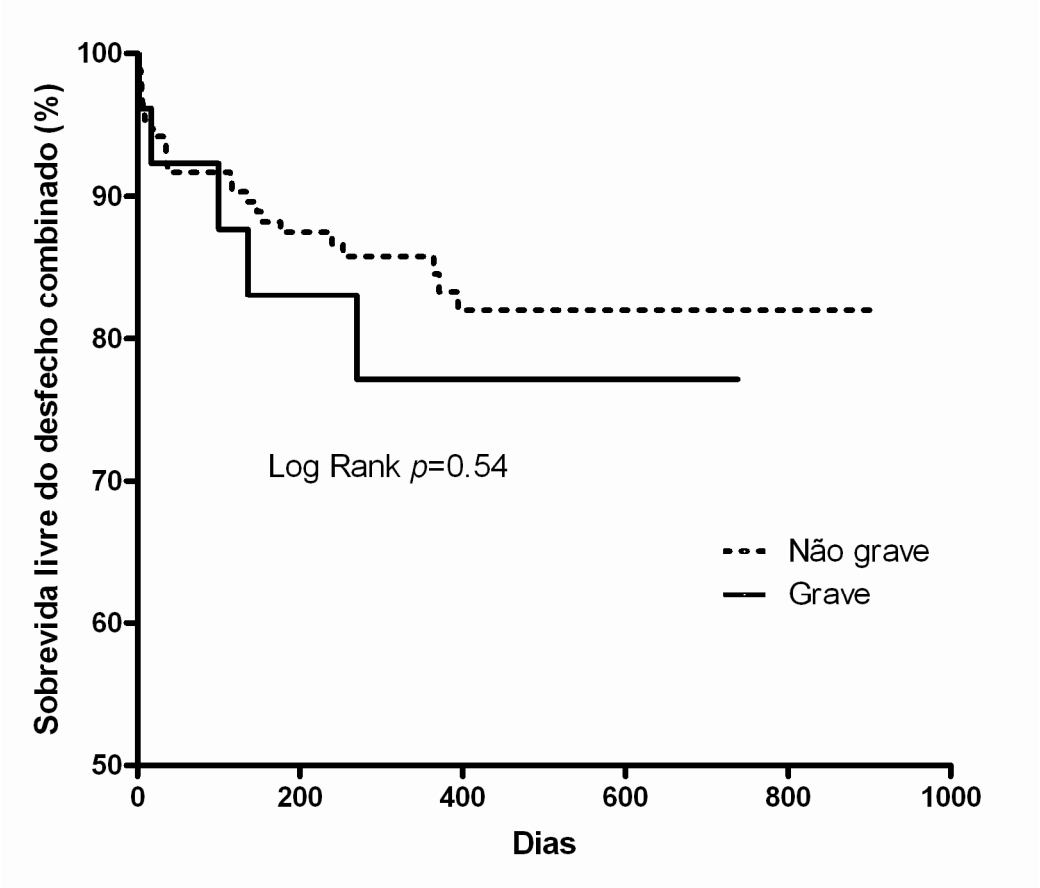

Figura 13. Sobrevida livre do desfecho combinado nos grupos com ou sem sintomas depressivos graves.

Visando confrontar nossos achados com os estudos precedentes, comparamos os pacientes com sintomas depressivos utilizando como ponte de corte BDI-II ≥ 10.

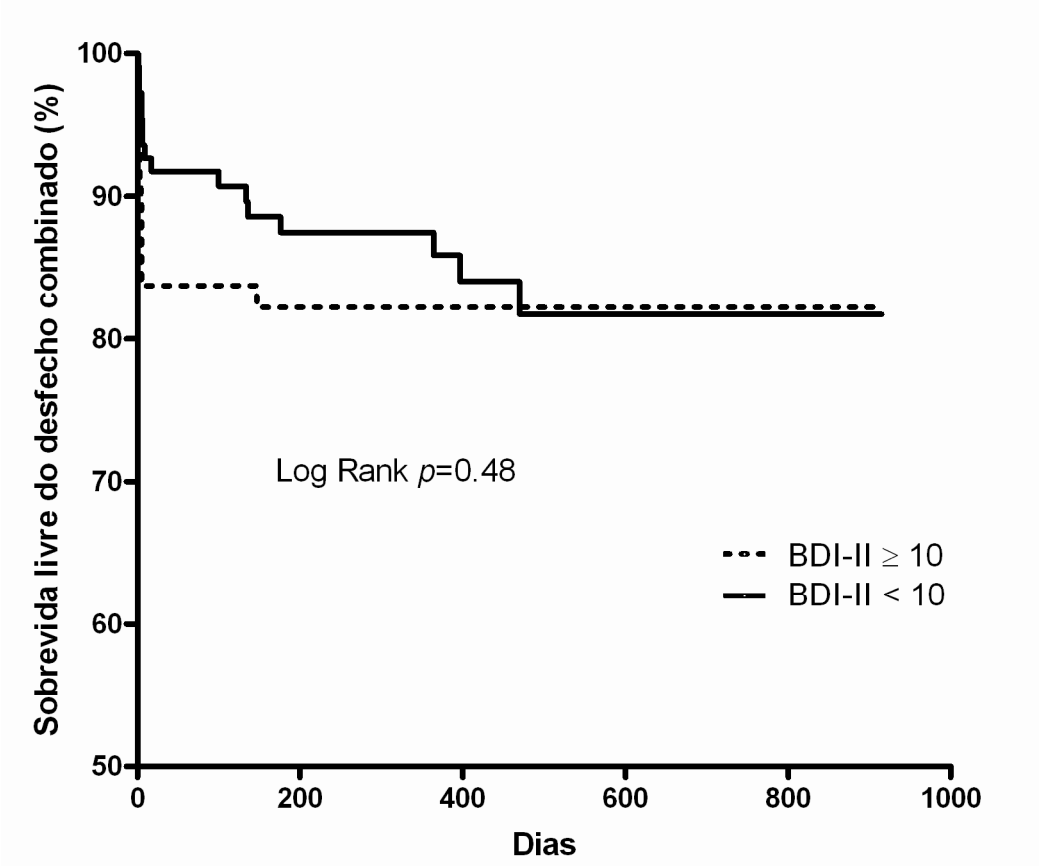

Figura 14. Sobrevida livre do desfecho combinado nos grupos com BDI-II < ou ≥ 10.

Apesar da dissociação inicial na incidência do desfecho combinado, particularmente no primeiro ano de seguimento, não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos (Figura 14). Com a finalidade de maximizar a avaliação do efeito prognóstico dos sintomas depressivos, refizemos a análise atuarial usando como ponto de corte o percentil 90 para o BDI-II na nossa coorte (BDI-II=31).

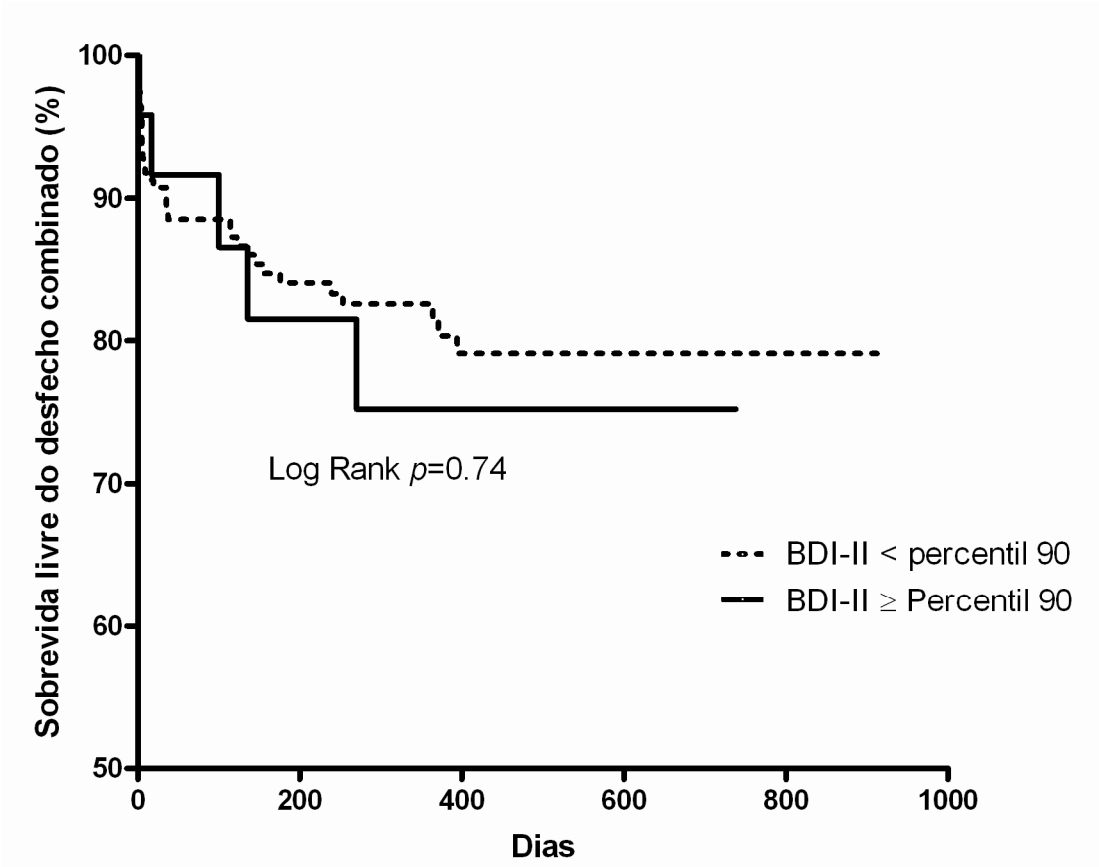

Figura 15. Sobrevida livre do desfecho combinado nos grupos com BDI-II < ou ≥ percentil 90.

Em consistência com as análises anteriores, a utilização do percentil 90 do BDI-II como ponto de corte não diferenciou a incidência do desfecho combinado nos pacientes estudados (Figura 15). Coerente com este achado, a gravidade da DAC estimada pelo escore angiográfico (59 ± 86 versus 60 ± 52; p= 0,98) e a presença de trombos intracoronários na angiografia admissional (47% versus 44%; p=1,0) não diferiu entre os indivíduos com sintomas graves ou não graves, respectivamente. As análises supracitadas tiveram resultados equivalentes quando separamos os grupos pela presença de BDI-II igual ou superior a 10 ou 31 (percentil 90).

7.6. Freqüência dos sintomas depressivos somáticos na admissão hospitalar de pacientes com IAM e seu papel prognóstico.

O questionário BDI-II investiga os sintomas depressivos nas duas últimas semanas incluindo o dia de sua aplicação. Embora os sintomas somáticos sejam considerados cardinais para o diagnóstico clínico da síndrome depressiva, tais sintomas podem ser originados na DAC aguda ou crônica. Nesse estudo, a freqüente existência de sintomas somáticos (Figura 16) e sua potencial origem na DAC aguda nos fizeram considerar a hipótese de que a presença de sintomas somáticos cardíacos atuasse como variável de confusão. Assim sendo, o escore total do BDI-II pode estar superestimado e enviesado nesta população.

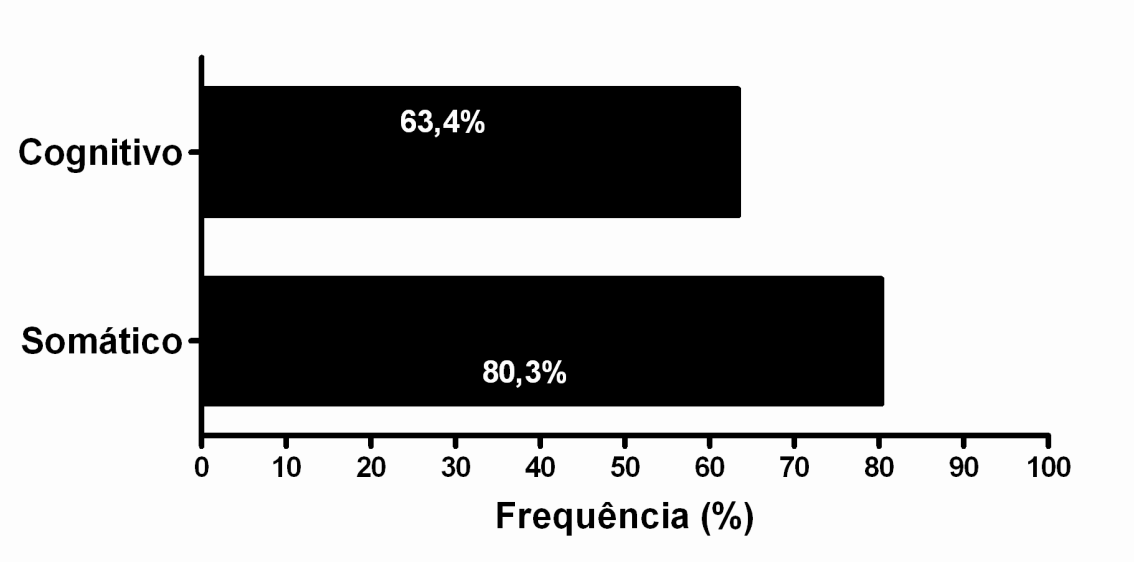

Figura 16. Freqüência dos sintomas depressivos segundo classificação de Beck adaptado por Ward [21].

Uma das formas de atenuar esse efeito de confusão seria identificar variáveis relacionadas ao IAM que tivessem associação significativa com a manifestação de sintomas somáticos e ajustar as análises estatísticas para essas variáveis. Nesse contexto, verificamos que a intensidade dos sintomas

somáticos não se associou significativamente à extensão da massa infartada, (pico de CK-BM ou fração de ejeção no 30º dia pós IAM) ou características associadas à gravidade clínica (Tabela 9). Conseqüentemente, uma análise ajustada para características do IAM não exclui tal efeito de confusão.

Tabela 9. Regressão logística tendo como variável dependente a soma dos pontos dos sintomas somáticos > 4 (mediana).

Variáveis	p	RC	95% IC	
			Inferior	Superior
Gênero masculino	0,03	3,32	1,124	9,842
Idade	0,65	0,99	0,953	1,031
Antecedente de IAM	0,36	0,54	0,147	2,007
Tabagismo	0,94	0,97	0,435	2,154
Sedentarismo	0,89	0,95	0,435	2,055
DM	0,23	0,57	0,226	1,422
Pico de CK-MB	0,17	0,99	0,997	1,001
Terapia de reperfusão	0,49	0,73	0,305	1,763
Tratamento com morfina	0,97	0,99	0,426	2,282
Fração de ejeção	0,72	1,01	0,976	1,036
Pressão sistólica inferior a 100 mm Hg	0,35	2,39	0,384	14,922
Killip maior que I	0,27	0,51	0,150	1,707

Observamos que os homens têm maior predisposição a referir sintomas somáticos (Tabela 9). Ajustamos, portanto, todas as análises ao gênero.

Encontramos uma correlação significativa, mas moderada entre a presença de sintomas somáticos e a presença dos demais sintomas

depressivos (r=0,6; p<0,0001). Em outras palavras, a intensidade dos sintomas somáticos e a dos demais sintomas são influenciadas, numa proporção razoável, por características que não são comuns a ambos os conjuntos de sintomas. No entanto, outras variáveis não medidas ou não mensuráveis podem igualmente influenciar a percepção de sintomas somáticos, como condição social, cultura ou freqüência de exposição a tais sintomas. Assim, enquanto uma correlação com alta força de associação poderia ser considerada um argumento em favor da origem depressiva para tais sintomas, uma associação atenuada não exclui essa possibilidade.

Hipoteticamente, caso haja um efeito de confusão, esse efeito resultará da consideração de sintomas somáticos cardíacos com os sintomas depressivos e, por contaminação, inferir uma falsa associação entre o escore total do BDI-II e o risco cardiovascular. Se assim o for, o escore gerado exclusivamente pelos sintomas somáticos em pacientes com IAM deve, no mínimo em igual proporção, se associar ao risco cardiovascular.

Para verificar essa possibilidade, conforme Figura 17 abaixo, avaliamos a sobrevida nos indivíduos com a soma dos pontos para o conjunto dos sintomas somáticos superior ou inferior a mediana (BDI-II=4). Foram considerados os sintomas fadiga, perda de energia, alteração do sono, mudanças de apetite e dificuldade de concentração, conforme modelo proposto por Ward [21] para a classificação dimensional dos sintomas depressivos. A intensidade dos sintomas somáticos não se associou à incidência de eventos após IAM em todo o período analisado (Figura 17). Assim, mesmo que estejam sendo erroneamente computados como

depressivos os sintomas somáticos de origem cardíaca, esse erro de identificação não está influenciando as curvas atuariais do presente estudo.

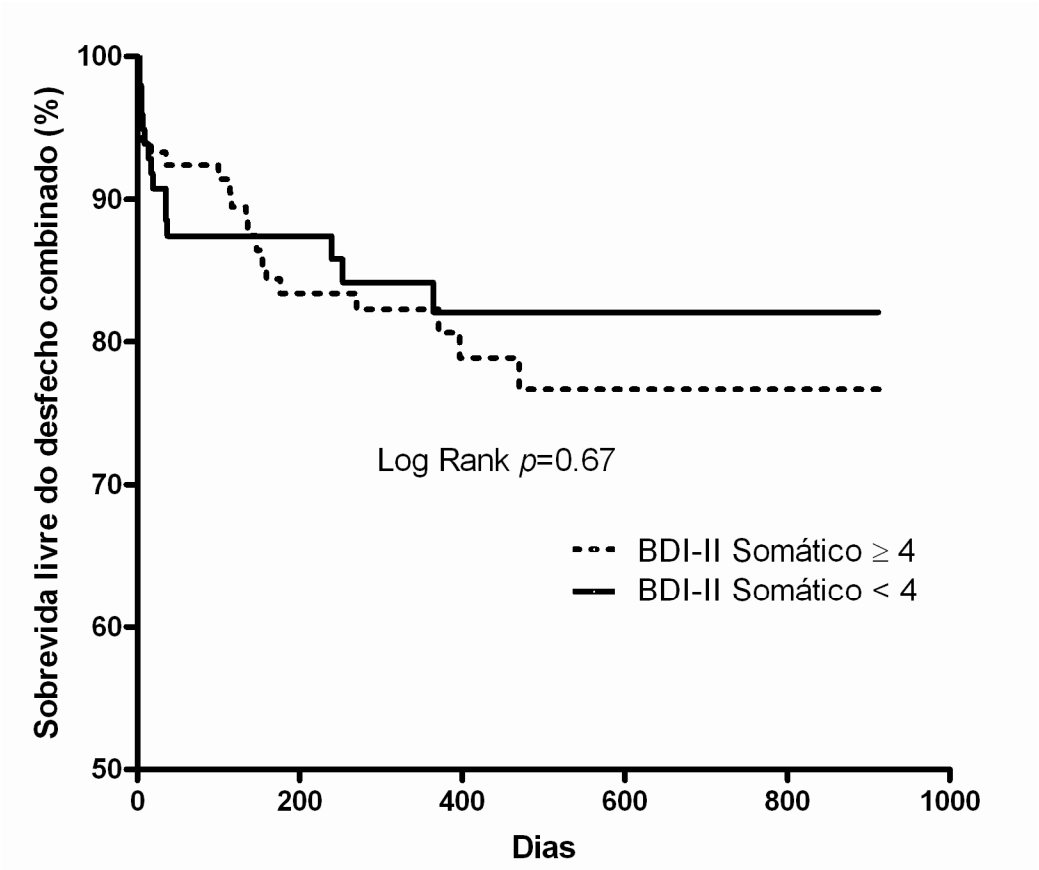

Figura 17. Sobrevida livre do desfecho combinado em todo o período de acompanhamento segundo os sintomas somáticos do BDI-II na admissão hospitalar em pacientes com IAM.

7.7. Impacto individual dos sintomas depressivos no desfecho combinado após o evento inicial

Segundo os dados acima apresentados, conjuntos de sintomas depressivos estão indiretamente associados ao risco cardiovascular pela associação indireta com fatores de risco. No entanto, é ainda possível que haja associação direta entre alguns desses sintomas e a DAC ou associação indireta com fatores de risco não medidos ou desconhecidos. Com a finalidade de investigar a existência de associação entre cada um dos sintomas e o desfecho combinado durante o acompanhamento clínico, realizamos uma regressão multivariada de Cox. Consideramos como variável dependente a presença do desfecho clínico durante o acompanhamento e como variável independente os 21 sintomas mais o valor do escore total do BDI-II, gênero e idade (Tabela 10).

Nessa análise, foram independentemente associados aos desfechos clínicos os sintomas pessimismo, perda do prazer e idade. Os sintomas autoconceito (p=0,09) e perda do interesse (p=0,07) tiveram uma tendência a associação significativa. O escore total do BDI-II, o gênero e os demais sintomas não apresentaram associação estatisticamente significante com os desfechos clínicos.

Tabela 10. Regressão multivariada pelo teste de Cox tendo como variável dependente o tempo até a ocorrência do desfecho combinado e os sintomas depressivos como variáveis independentes

Variáveis independentes	p	RC	95% IC para RC	
			Inferior	Superior
Tristeza	0,968	0,978	0,329	2,908
Pessimismo*	0,019	4,569	1,282	16,282
Fracasso	0,170	0,407	0,113	1,468
Perda do prazer*	0,035	4,140	1,102	15,549
Sentimento de culpa	0,331	1,656	0,599	4,578
Sentimentos de punição	0,666	1,279	0,419	3,904
Perda de auto-estima	0,090	5,105	0,774	33,677
Autocrítica exacerbada	0,341	0,623	0,236	1,648
Ideação suicida	0,391	2,951	0,249	34,984
Choro	0,329	1,621	0,615	4,275
Agitação	0,620	1,265	0,499	3,210
Perda do interesse	0,071	5,376	0,864	33,458
Indecisão	0,103	2,447	0,835	7,168
Sentimento de inutilidade	0,175	2,726	0,639	11,632
Perda de energia	0,995	1,003	0,355	2,832
Alterações do sono	0,561	1,360	0,483	3,828
Irritabilidade	0,955	1,029	0,382	2,770
Mudanças de apetite	0,409	0,655	0,240	1,788
Dificuldade de concentração	0,338	0,580	0,190	1,769
Fadiga	0,243	1,862	0,655	5,292
Perda do interesse por sexo	0,746	1,183	0,427	3,277
Idade*	0,004	1,062	1,019	1,107
Gênero	0,387	1,659	0,527	5,217
Escore total do BDI-II	0,149	1,090	0,969	1,226

RC=Razão de chances; IC= Intervalo de confiança; *= estatisticamente significante

Num segundo modelo de regressão mantivemos a variável dependente desfecho combinado e como variáveis independentes incluímos: pessimismo, perda do prazer, idade, gênero, antecedente de IAM, presença de DM, HAS, sedentarismo, tabagismo, SM, história familiar de DAC, realização de terapia de reperfusão nas primeiras 12 horas, tratamento com estatina na fase aguda do IAM, fração de ejeção no 30º dia após IAM inferior a 40%, pico de CK-MB e gravidade angiográfica estimada pelo escore de Gensini (Tabela 11). Nessa análise, pessimismo permaneceu a única variável independentemente associada ao desfecho combinado.

Apesar da natureza preliminar dessa análise pelo presente tamanho amostral, nosso achado sugere uma associação do sintoma pessimismo com a incidência de eventos cardiovasculares independente dos fatores de risco tradicionais.

Tabela 11. Regressão multivariada pelo teste de Cox tendo como variável dependente o tempo até a ocorrência do desfecho combinado e os preditores de risco cardiovascular

Variáveis independentes	p	RC	95% IC para RC	
			Inferior	Superior
Pessimismo*	0,02	3,25	1,2	8,8
Perda do prazer	0,24	1, 9	0,65	5,7
Idade	0,15	1,03	0,99	1,08
Gênero masculino	0,93	0,96	0,33	2,8
Antecedente de IAM	0,99	0,99	0,26	3,7
Tabagismo	0,86	1,08	0,46	2,55
História familiar de DAC	0,44	1,43	0,57	3,58
Sedentarismo	0,96	1,02	0,43	2,41
SM	0,8	0,9	0,3	2,4
DM	0,16	2,47	0,69	8,88
HAS	0,15	2,05	0,78	5,42
Pico de CK-MB	0,96	1,0	0,99	1,002
Terapia de reperfusão	0,27	0,55	0,19	1,59
Estatina na fase aguda	0,84	1,11	0,42	2,9
Fração de ejeção < 40%	0,39	2,12	0,38	11,9
Killip III ou IV	0,055	5,6	0,96	33,0
5 anos ou menos de estudo	0,21	1,78	0,72	4,38
Renda familiar < 3 salários mínimos	0,12	0,56	0,17	1,23
Gravidade angiográfica	0,8	0,99	0,98	1,02

RC=Razão de chances; IC= Intervalo de confiança; *= estatisticamente significante

8. Discussão

8.1. Aspectos Gerais

Observou-se que três quartos dos pacientes estudados foram do sexo masculino e que a média etária foi de 60 anos. A idade média dos participantes se assemelha com a descrita em registros de hospitais terciários como o Instituto do Coração da Universidade de São Paulo e o Instituto de Cardiologia Dante Pazzanese, refletindo uma tendência nacional ao aumento da idade média do paciente que manifesta IAM [75, 76].

A proporção de mulheres em nosso estudo foi um pouco inferior à descrita nos serviços acima referidos (30 a 40%). É possível que menos mulheres tenham conseguido preencher os critérios de inclusão para essa Coorte. Estudos demonstram que as mulheres apresentam com maior frequência dor atípica [77], maior letalidade após IAM [78-80] e estão expostas a maiores erros diagnósticos [81]. Como consequência, 50% dos IAM não são reconhecidos versus 33% nos homens [82].

Quanto aos fatores de risco para a DAC, segundo os resultados do estudo de Framinghan, nos Estados Unidos, os principais fatores de risco são: idade, sexo masculino, história familiar para a DAC, hipercolesterolemia, HAS e DM [83]. Com pequena diferença, no Brasil, o estudo "Fatores de Risco para Infarto do Miocárdio no Brasil" (FRICAS) [84] realizado para identificar a prevalência dos fatores de risco em pacientes com IAM, conduzido em 20 centros médicos, identificou como principais fatores de risco: sedentarismo, hipercolesterolemia, HAS, DM, sobrepeso, tabagismo e história familiar para DAC. Consistente com esses dados encontramos em nossa coorte semelhante prevalência de fatores de risco cardiovasculares.

Os fatores de risco para DAC tendem a ocorrer com maior freqüência e maior número em populações com menor poder econômico e escolaridade [85]. Dados recentes de um estudo norte americano demonstraram que presença de 2 ou mais fatores de risco para DAC são mais freqüentes entre aqueles com baixa escolaridade (53%) em comparação com indivíduos com curso superior (26%) [86]. O mesmo também tem sido relatado em amostras populacionais brasileiras [87, 88]. Em nosso estudo, observamos que 57% dos pacientes apresentaram escolaridade inferior ou igual a 5 anos e apenas 11% superior ou igual a 12 anos de estudo.

A freqüente associação entre baixa renda e baixa escolaridade contribui para o desencadeamento e perpetuação de um conjunto de comportamentos e limitações sócio-econômicas. Esse constructo atua na promoção das doenças crônico-degenerativas, particularmente as doenças cardiovasculares. Como exemplo, o acesso a recursos de atenção à saúde, a informações e ao suporte emocional são menos disponíveis a indivíduos nesse extrato social. Sintomas depressivos e estresse psicossocial são frequentes nessa população e podem simultaneamente resultar e promover o subdesenvolvimento sócio-econômico. Resulta desse conjunto de elementos, hábitos associados ao aumento do risco cardiovascular como má alimentação, sedentarismo, tabagismo, subdiagnóstico e subtratamento de doenças crônicas como dislipidemias, DM e HAS [93, 94].

Chama a atenção a frequência elevada de hipertensos em nosso estudo. Essa frequência supera a prevalência de hipertensos na população geral, que varia de 22% a 44% [89], supera também a prevalência na região Centro-

Oeste, em torno de 36% [90]. No entanto, está de acordo com o intervalo de prevalência em pacientes infartados, 31 a 59% [91].

Cerca de 60% dos indivíduos em nosso estudo tinham idade superior a 60 anos. Essa característica pode ter contribuído para a maior frequência de hipertensos que encontramos, uma vez que a pressão sistólica tende a aumentar com a idade [89]. A elevada frequência de hipertensão pode também ter relação com sobrepeso [92]. De fato, segundo a V Diretriz Brasileira de hipertensão arterial, o excesso de peso é um fator predisponente para a hipertensão, podendo ser responsável por 20 a 30% dos casos de HAS. Segundo essa mesma Diretriz, baixa renda familiar também se relaciona com aumento da pressão arterial. Em nossa Coorte, 43% dos pacientes apresentaram sobrepeso e 62% tinham renda familiar inferior a três salários mínimos. Por fim, sendo a HAS um potente fator de risco para IAM sua prevalência na população de infartados é naturalmente maior que na população geral.

Quanto à SM, a prevalência em nossa população foi de 51%, conforme os critérios da IV Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose [74]. Utilizando os critérios do "Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults" (NCEP-ATP-III) [95] o diagnóstico de SM seria dado em 33% dos homens e 31% das mulheres.

Na Europa, um estudo com 11.323 indivíduos com IAM, o diagnóstico de SM foi dado em 29% utilizando os critérios do NCEP-ATP-III [96]. Nos EUA, a prevalência de SM nos pacientes com IAM é de cerca de 40 a 50% [97, 98]. No Brasil, não existe informação sobre a prevalência de SM na população com

IAM. No entanto, na população geral, um estudo realizado em Vitória, Espírito Santo, diagnosticou a SM em 25% de indivíduos sem DAC prévia utilizando os critérios do NCEP-ATP-III [99]. A prevalência duas vezes mais alta de SM na nossa Coorte é consistente com o aumento do risco de IAM entre os portadores da SM e deve ter também contribuído para a alta freqüência de hipertensos no estudo.

Conforme citado anteriormente, a PCR tem sido considerada um marcador inflamatório útil na identificação de pacientes com maior risco cardiovascular. No entanto, a prevalência de indivíduos com PCR elevada que manifestam IAM não parece ser alta. Numa subanálise do estudo "Thrombolysis in Myocardial Infarction" (TIMI) [100] composto de pacientes com angina instável ou IAM não fatal, 75% dos pacientes apresentaram níveis de PCR não elevados ≤1,5 mg/L na admissão hospitalar. Em nossa Coorte, encontramos resultado similar. Em 69% dos pacientes arrolados, os níveis de PCR na admissão foram <1mg/L. Esses dados sugerem que a PCR é um marcador pouco sensível e é possível que estejam atuando outras variáveis como polimorfismos genéticos ou medicamentos (estatinas, estrógenos) influenciando os níveis de PCR ou, paralelamente, fatores que aumentem o risco de IAM sem elevar a PCR.

Quanto às características de gravidade da manifestação do IAM, observamos que 84% dos pacientes foram admitidos na Unidade de Emergência em classe funcional Killip I e apenas 4% em Killip IV. Dados da literatura coincidem com nossos achados. No estudo "Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation" (SMILE) [101], por exemplo, dos 1.418 pacientes arrolados, 87% estavam em classe I de Killip. No "Global Registry of Acute

Coronary Events" (GRACE)[102] 83% dos pacientes foram admitidos em classe I de Killip. Em consonância com a gravidade estimada para o grupo pela classificação de Killip, tivemos 7% de mortalidade intra-hospitalar. Dentre os 93% remanescentes, i.e. aqueles que tiveram alta hospitalar, somente 7% tiveram fração de ejeção do ventrículo esquerdo, inferior a 40%.

A baixa gravidade e a boa evolução clínica podem ser atribuídas ao rápido atendimento hospitalar e à qualidade do tratamento empregado. De fato, o tempo entre o início dos sintomas de IAM e o tratamento de reperfusão foi inferior a seis horas em 63% dos pacientes, o que é considerado ideal [103]. A agilidade da chegada dos pacientes pode estar relacionada às características urbanísticas da cidade que facilita o acesso ao hospital. No entanto, como só foram incluídos no estudo pacientes com menos de 24 horas do início dos sintomas, é provável que o tempo até o atendimento esteja subestimado em relação à população geral.

Quanto ao tratamento farmacológico na admissão pós-IAM, o registro GRACE mostrou que a freqüência do uso de AAS e beta-bloqueadores foi de 95% e 81%, respectivamente. Em nossa Coorte, a freqüência do uso de AAS foi também de 95% e o uso de beta-bloqueadores de 67%. Em nosso estudo, em 54% dos pacientes que não estavam em uso de beta-bloqueadores, a freqüência cardíaca estava abaixo de 60 e pressão sistólica abaixo de 90. Isso talvez explique o uso menos freqüente desses fármacos. Em geral, o tratamento dos pacientes da Coorte, apesar das limitações habitualmente relacionadas a hospitais públicos, equiparou-se aos de registros internacionais e seguiu as recomendações da III Diretriz Sobre Tratamento do

Infarto Agudo do Miocárdio [103]. Contudo, é necessário considerar o viés de seleção pelos critérios de inclusão do estudo.

8.2. Associação entre sintomas depressivos e fatores de risco cardiovasculares

Diversos estudos têm demonstrado aumento da incidência de sintomas depressivos após manifestação do IAM. Em uma metanálise envolvendo 6 estudos com 2.273 sobreviventes de IAM, a freqüência de indivíduos com BDI ≥ 10 foi de 31% [20.] Em nossa coorte, encontramos BDI-II ≥ 10 em 56% dos participantes.

De modo geral, variações nas taxas de prevalência de depressão podem decorrer de diferenças demográficas e sócio-econômicas, bem como do uso de instrumentos de diagnóstico distintos [104.] Estudos populacionais como o Estudo Multicêntrico Brasileiro de Morbidade Psiquiátrica [105], o Estudo Americano de Co-morbidades [106], e, mais recentemente, uma metanálise de 60 estudos longitudinais [107] indicaram que indivíduos com baixa renda e escolaridade têm maior prevalência de transtornos afetivos e depressão maior. De fato, na nossa amostra, observamos a existência de uma correlação inversa fraca, mas significativa, entre renda familiar ($r= -0,3$; $p<0,0001$) e o escore total do BDI-II. A associação com a escolaridade foi semelhante, mas não atingiu significância estatística ($r= -0,13$; $p=0,07$). Possíveis mediadores entre baixa renda e depressão podem ser atribuídos às próprias situações adversas persistentes durante a vida, baixo recurso psíquico de enfrentamento, exposição ao estresse e apoio social menos freqüente e de menor qualidade nessa população [108].

Quanto ao gênero, segundo os estudos populacionais supracitados, as mulheres são duas vezes mais afetadas pela depressão maior que os homens [105]. Argumenta-se que alterações hormonais ao longo da vida, o estresse advindo do acúmulo de papéis sociais e culturais e maior exposição a abuso sexual, podem contribuir para um maior predomínio de depressão em mulheres [109, 110]. Em estudos de população pós-IAM [111, 113], não só a prevalência de depressão entre as mulheres é maior, como também o é sua gravidade, dados que corroboram com nossos achados (Figura 2). Estudos que compararam homens e mulheres após IAM [111, 114] indicam que as mulheres têm menor apoio social, maiores dificuldades no ajustamento conjugal e demoram mais para retornar ao trabalho [115]. Elas também, mais freqüentemente negam o impacto do IAM para sua saúde, buscando tratamento mais tardiamente [116].

Além das características pessoais, a condição clínica ou a presença de doenças crônico-degenerativas podem influenciar a freqüência de sintomas depressivos na população de indivíduos com IAM. Um volume crescente de evidências indica ser freqüente a associação entre depressão e HAS [117-119]. Em nossa Coorte, tivemos uma alta freqüência de HAS e encontramos sintomas mais graves de depressão nos indivíduos hipertensos (Figura 3). Embora, a ligação causal entre essas duas condições clínicas seja pouco conhecida, algumas hipóteses como o papel do envelhecimento são levantadas. É conhecido que a prevalência de HAS aumenta linearmente com a idade e está associada a vários estressores psicossociais tais como, baixa renda, baixo nível educacional e desemprego [89]. Em consonância com os achados da literatura, os pacientes hipertensos em nossa Coorte

tinham idade ≥ 60 anos e baixa renda. Como comentado acima, esses são fatores que podem também contribuir para o surgimento de sintomas depressivos.

Em um estudo com 2.992 indivíduos normotensos acompanhados por 7 anos, os que iniciaram o estudo manifestando sintomas depressivos graves tiveram risco de desenvolver HAS duas vezes maior que os demais [120]. Além disso, a incidência de IAM é maior em hipertensos com sintomas depressivos que nos hipertensos que não apresentam tais sintomas [121]. Hipertensos deprimidos com idade ≥ 60 anos também têm um maior risco de morte por IAM e acidente vascular cerebral [122]. Assim, a presença de sintomas depressivos deve contribuir para o surgimento ou exacerbação da HAS e para o risco de IAM nos indivíduos já hipertensos.

A depressão coexiste freqüentemente com outros fatores de risco cardiovasculares como DM, sedentarismo, SM e tabagismo [56]. De fato, a maioria dos pacientes arrolados em nossa coorte apresentou simultaneamente sintomas depressivos e vários fatores de risco para DAC (Tabela 1). Entretanto, observamos que cada um dos fatores de risco se associa a distintos conjuntos de sintomas depressivos. A sobreposição dos fatores de risco cardiovasculares se associa ao aumento do número absoluto de sintomas depressivos e, consequentemente, o escore total do BDI-II (Figura 10).

Algumas explicações são possíveis para esse achado. Em primeiro lugar, é possível que esse resultado decorra simplesmente de um erro tipo II. Ou seja, interações com menores forças de associação não tenham se tornado detectáveis em razão do tamanho amostral deste estudo. Outra explicação

para esse achado é que a associação entre os fatores de risco e os sintomas exista somente para alguns dos sintomas depressivos ou conjunto destes, mas não para todos. Nesse arrazoado, a variável BDI-II que representa a soma de pontos de todos os sintomas, e não de um conjunto em particular, criará uma distorção ao estimar a associação entre a intensidade dos sintomas e a freqüência dos fatores de risco. Por exemplo, alguns pacientes com escores altos podem não apresentar os sintomas associados a determinados fatores de risco enquanto outros com escores baixos podem apresentar tais sintomas.

Numa análise preliminar utilizando os fatores de risco para a DAC mais freqüentes na população da coorte, observamos uma especificidade entre esses fatores e sintomas depressivos. Os sintomas fadiga e alteração do sono associaram-se à presença de HAS de forma independente do gênero, idade, escore total do BDI-II e dos demais sintomas depressivos. Privação do sono é altamente prevalente na sociedade moderna e certos distúrbios do sono, como a apnéia obstrutiva, têm associação causal demonstrada com HAS e possivelmente com IAM [123-126]. Indivíduos com apnéia obstrutiva do sono têm freqüentemente fadiga, perda de energia, irritabilidade, dificuldade para se concentrar, HAS e risco aumentado de IAM. Portanto, é possível que entre aqueles com o escore total do BDI-II ≥10 haja indivíduos cujo diagnóstico de base não seja depressão, mas apnéia do sono.

Nos indivíduos com SM, somente o sintoma sentimento de punição foi identificado como significativamente associado. Nesses indivíduos, embora a manifestação do IAM tenha sido qualificada como veículo da punição, a causa do IAM é muito menos clara. A atitude que resulta desse sentimento

pode variar conforme o construto psíquico ou mesmo o conteúdo sócio-cultural do indivíduo que a manifesta. Por exemplo, hipoteticamente, a obesidade visceral ou o hábito de fumar podem ser considerados menos lesivos que o comportamento religioso para alguns desses indivíduos. Nestes, a mudança de atitude poderá não atenuar o risco cardiovascular e até aumentá-lo pela indução de estresse crônico. Para outros, a percepção da punição pode ser relacionada aos fatores de risco e pode ser útil na estratégia de enfrentamento da situação médica aguda. Além do contexto sócio-cultural, o gatilho do sentimento de punição pode ou não deflagrar enfretamento e mudança comportamental conforme a capacidade de ajustamento à situação clínica. Por inferência, a identificação desse sintoma pode associar-se positivamente ou negativamente ao risco cardiovascular. De fato, quando comparamos o impacto da presença do sentimento de punição nos indivíduos com ou sem SM, observamos que nos primeiros esse sintoma não modificou a evolução e que nos últimos o desfecho combinado foi significativamente atenuado (Figura 18).

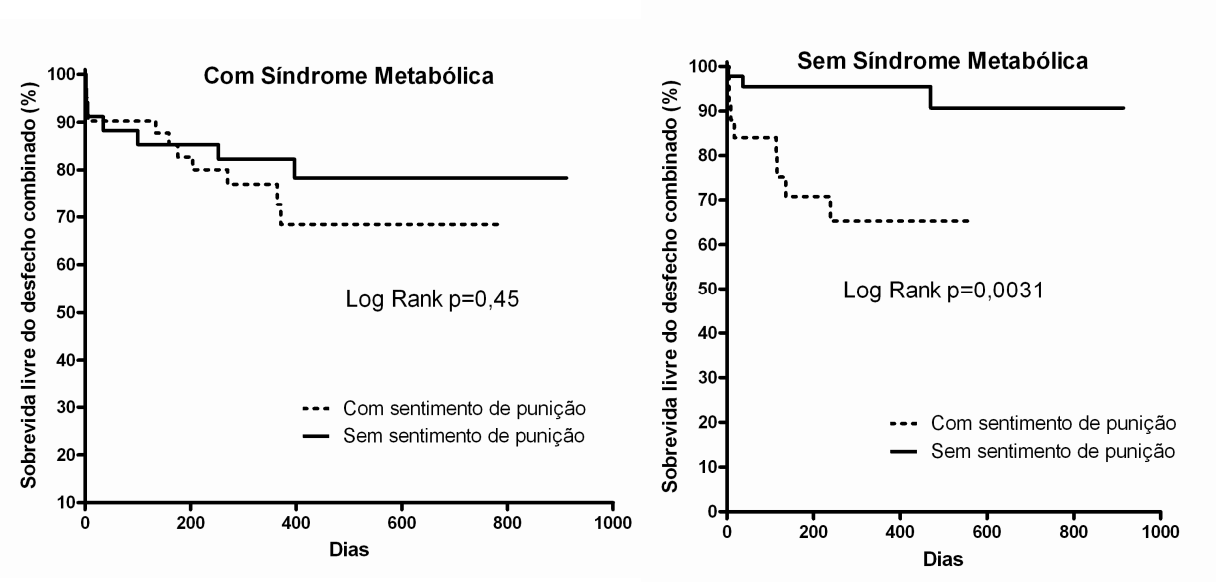

Figura 18. Impacto prognóstico do sentimento de punição em pacientes com ou sem SM.

Encontramos nos indivíduos com baixa renda autocrítica exacerbada e sentimento de inutilidade, já os indivíduos com baixa escolaridade apresentaram perda da auto-estima, sentimentos de punição, irritabilidade e perda do prazer. Esses sentimentos, em sua maioria, têm em comum conflitos relacionados à auto-imagem. Possivelmente, a própria condição menos favorecida cultural e financeira contribua para uma menor aceitação da auto-imagem do indivíduo. É no, entanto, possível que esses sintomas atuem na perpetuação do estado sócio-econômico e que participem nesta associação como causa e conseqüência no ciclo da pobreza. Infelizmente os estudos que encontraram associação entre baixa renda ou baixa escolaridade e a intensidade dos sintomas depressivos não especificaram a natureza desses sintomas, não permitindo confrontar nossos achados.

8.3. Associação entre sintomas depressivos e atividade inflamatória

Além das conseqüências dos sintomas depressivos na atitude e prevalência de fatores de risco cardiovasculares, há que se considerar a possibilidade de associação direta entre DAC e depressão. Nos indivíduos com IAM, a manifestação de sintomas depressivos é certamente influenciada pela vivência desta situação crítica, mas pode igualmente ser influenciada por uma tendência ou pré-condicionamento à manifestação de sintomas depressivos. A intensidade dos sintomas depressivos poderá ser maior ou menor conforme a vulnerabilidade psíquica à depressão. Os

elementos biopsicossociais que favorecem essa vulnerabilidade podem paralelamente influenciar o risco de IAM por mecanismos diretos.

O aumento da atividade inflamatória sistêmica, na ausência de causas específicas como infecções ou doenças inflamatórias, tem sido usado para identificar indivíduos com alto risco de eventos cardiovasculares. O estímulo advindo de placas ateroscleróticas instáveis ao longo das artérias de condução é o elo entre a PCR plasmática e o risco de eventos trombo-oclusivos arteriais. Como pacientes com sintomas depressivos apresentam alterações no eixo neuro-humoral que favorecem o aumento da atividade inflamatória, a elevação dos níveis sanguíneos de marcadores inflamatórios tem sido investigada como possível ligação causal direta entre depressão e DAC.

Nesse contexto, a associação entre sintomas depressivos e PCR tem sido recentemente investigada com resultados inconsistentes. Em alguns estudos em populações saudáveis [129, 130] ou com doença cardiovascular [131], sintomas depressivos e níveis de PCR foram independentemente associados. Em outros estudos, entretanto, quando realizada análise para ajuste das variáveis de confusão a associação perde a significância [132, 133]. Nesta coorte, não observamos diferenças significativas na PCR basal ou no aumento da PCR entre a admissão e o quinto dia pós-IAM entre indivíduos com sintomas mínimos, leves, moderados ou graves. Não houve correlação entre a variação da PCR e o escore BDI-II ou a soma dos pontos dos sintomas somáticos.

Observou-se nesta coorte que o uso de estatinas influenciou significativamente a variação da PCR na fase aguda do IAM [134]. Assim, o

tratamento com esses fármacos pode influenciar a interação entre a presença de sintomas depressivos e a atividade inflamatória sistêmica. A presença de obesidade também tem sido considerada um modulador significativo para a ativação de resposta inflamatória sistêmica em indivíduos com depressão [135]. Entretanto, realizamos uma análise multivariada incluindo o IMC ou circunferência abdominal e o uso de estatinas entre as variáveis e não observamos ainda associação entre o escore do BDI-II e a PCR.

Algumas explicações podem justificar a ausência de associação nesse estudo. Destaca-se a baixa freqüência de indivíduos com aumento da atividade inflamatória sistêmica. Apesar do estudo tratar de uma população de indubitável alto risco, esse risco não foi refletido na dosagem plasmática da PCR. Assim, características constitucionais ou comportamentais não medidas ou não conhecidas podem estar atenuando a associação entre depressão e inflamação nessa coorte.

Outra possibilidade é que alguns dos sintomas reflitam mais os estímulos para a alteração neuro-humoral e, por conseqüência, o efeito sobre a atividade inflamatória sistêmica. Nessa linha de raciocínio, analisamos a associação entre cada um dos 21 sintomas avaliados pelo BDI-II e o aumento da PCR. Encontramos que o sintoma ideação suicida se associou com a redução da atividade inflamatória e a dificuldade de concentração com seu aumento. No entanto, ideação suicida foi referida somente por 8 pacientes, o que retira robustez estatística dessa associação. Dificuldade de concentração pode estar relacionada à presença de doenças crônicas pelo seu aspecto comsuptivo ou efeito na motivação. Avaliamos esses dois sintomas numa análise que incluiu os demais fatores de risco

cardiovasculares para verificar a independência da associação. Apesar de perder a significância estatística (p=0,07), a dificuldade de concentração manteve uma associação consistente com a análise precedente.

Entendemos que algumas das características clínicas desses pacientes poderiam estar influenciando a força de associação entre a dificuldade de concentração e a inflamação. Encontramos uma possível associação entre esse sintoma e os níveis plasmáticos da hemoglobina glicada, medida que reflete a glicemia nos últimos 120 dias (p=0,09). Além disso, observamos que a variação da PCR na fase aguda do IAM foi mais intensa nos indivíduos com dificuldade de concentração, mas que esse efeito só foi observado nos não usuários de estatina (Figura 19).

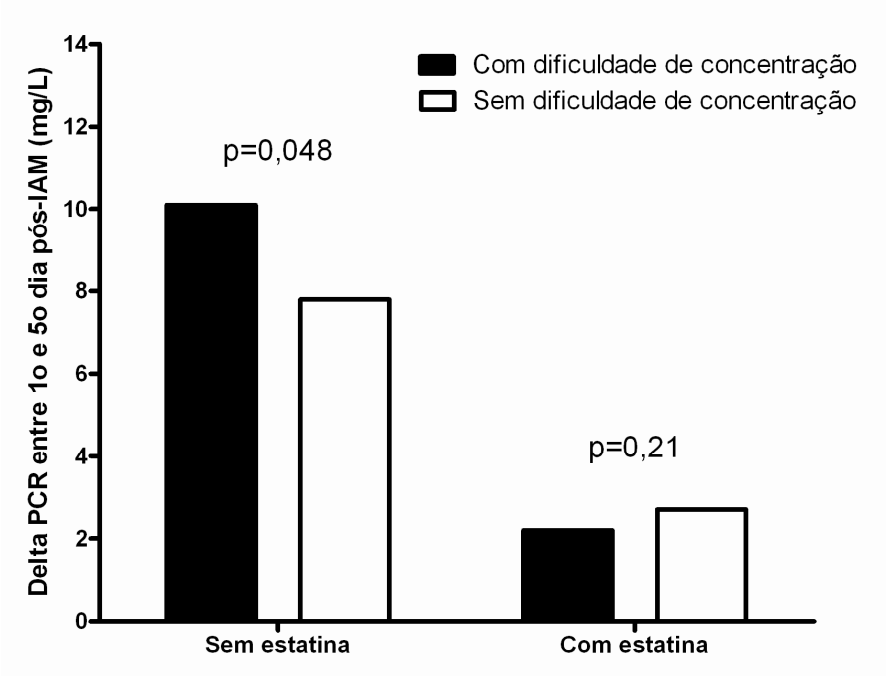

Figura 19. Variação da PCR entre o primeiro e o quinto dia após IAM nos pacientes com ou sem dificuldade de concentração, usuários ou não de estatina.

Em suma, não observamos associação direta ou indireta entre o escore BDI-II e atividade inflamatória sistêmica. Encontramos, por outro lado, uma associação significativa e consistente com a dificuldade de concentração. Essa análise não tem precedente na literatura e não conseguimos verificar a coerência com outros estudos. Outros sintomas não atingiram significância estatística, mas como a população estudada demonstrou pouca alteração da atividade inflamatória é possível que com uma maior amostragem novos sintomas se revelam igualmente associados.

8.4. Associação entre sintomas depressivos e risco cardiovascular

Existem evidências substanciais na literatura demonstrando aumento da morbidade e mortalidade após IAM em indivíduos que manifestam sintomas depressivos [33, 136-138]. Entretanto variações no método de avaliação da depressão, tamanho da amostra e tempo de acompanhamento após evento tem dificultado a interpretação desses achados. De fato, conforme Figura 20, existe uma enorme variação na razão das chances atribuída à associação entre sintomas depressivos e risco de óbito após IAM. Em consistência com alguns desses estudos, em nossa Coorte, encontramos uma tendência à recorrência de eventos cardiovasculares, morte e IAM fatal ou não fatal, nos pacientes com sintomas depressivos mais graves. Entretanto, a associação não atingiu significância estatística.

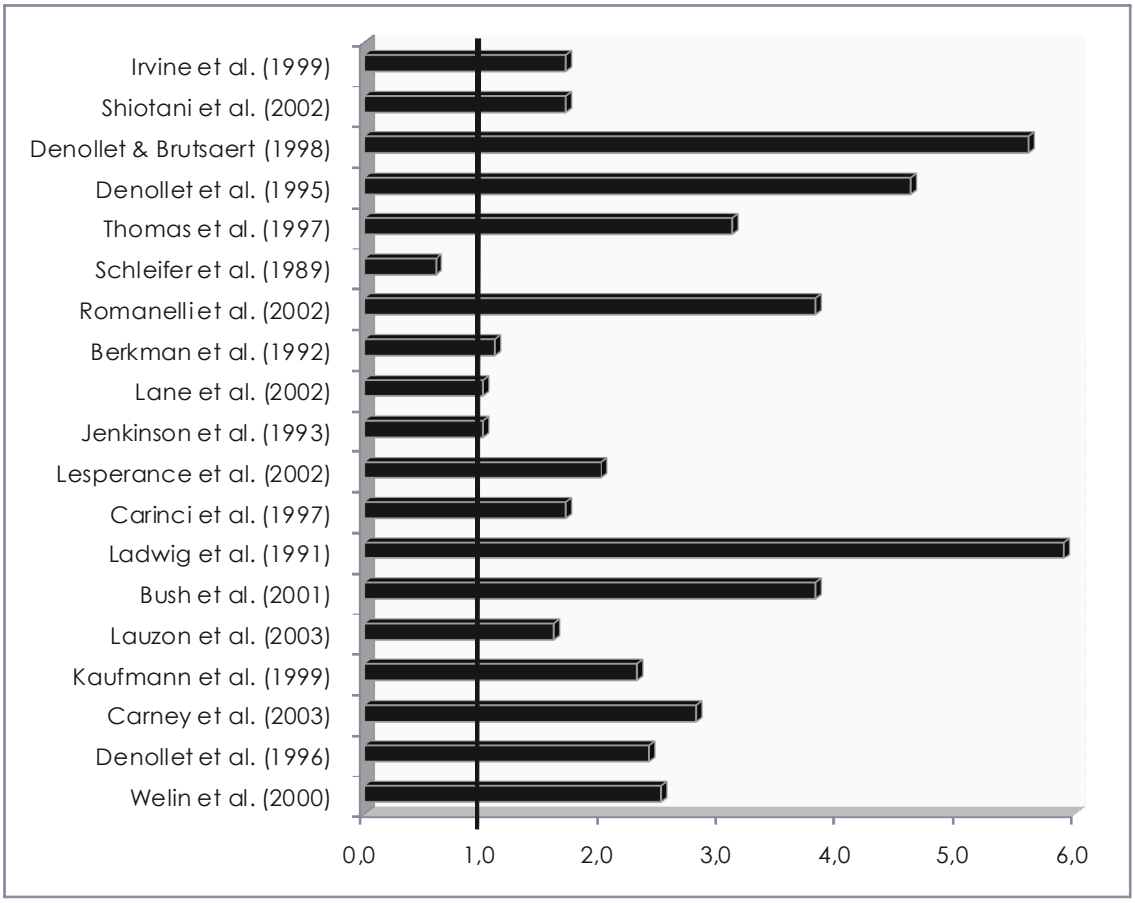

Figura 20. Razões de chances para risco de morte após IAM em indivíduos com BDI ≥10.

Todos os pacientes da coorte foram submetidos a um intensivo regime de tratamento dos fatores de risco para prevenção secundária de doenças cardiovasculares. Entre os tratamentos empregados foram utilizadas estatinas para manutenção do LDL colesterol abaixo da meta de 100 mg/dL. Em uma subanálise do estudo "The Post-CABG Trial randomized patients"[7] pacientes com sintomas depressivos não tratados com estatinas apresentaram progressão da DAC. No entanto, naqueles tratados com esses fármacos não houve associação significativa entre a presença de sintomas depressivos e o

risco de progressão da DAC. As estatinas têm se mostrado forte atenuadores da atividade inflamatória sistêmica, da trombogênese, da atividade simpática e da disfunção endotelial [2]. Esses mesmos mecanismos têm sido apontados como elo entre a depressão e a DAC. Assim, é provável que o tratamento tenha influenciado a associação entre a presença de sintomas depressivos e o risco de eventos cardiovasculares na população estudada.

Além disso, é possível que os efeitos negativos da depressão só sejam detectáveis após um longo período de acompanhamento. Essa possibilidade tem sido apontada como justificativa para resultados negativos em estudos recentes [139]. No entanto, modificações no curso dos sintomas depressivos são naturalmente mais freqüentes quanto mais longos forem os períodos de acompanhamento. Nessa situação a presunção de causa só seria possível com verificações regulares da manutenção dos sintomas depressivos ao longo do acompanhamento. Em longos acompanhamentos é também maior a possibilidade de surgirem novos fatores de risco condicionados à idade ou a mudança de hábitos gerando uma variável de confusão dificilmente controlável.

Por fim, existem dificuldades intrínsecas ao paciente com IAM que dificultam a avaliação de sintomas depressivos. Sintomas característicos de depressão como fadiga, anedonia, mudança no padrão de sono, mudança no apetite e dificuldade de concentração podem decorrer do IAM, do seu tratamento ou mesmo da hospitalização. Assim, em pacientes mais sintomáticos com relação ao IAM, o BDI-II pode estar superestimado. Com a finalidade de atenuar esse efeito, separamos os sintomas somáticos e os cognitivos conforme a classificação de Ward [21]. Observamos, no entanto,

que as características clínicas ou anatômicas do IAM não se relacionaram com o escore total do BDI-II ou com a soma de pontos dos sintomas somáticos. Além disso, nem os sintomas somáticos e nem os cognitivos se associaram com a incidência dos desfechos combinados. Assim, embora possível, a existência de erro na avaliação por sobreposição de sintomas não pode ser estimada ou ajustada para correção das análises.

8.5. Associação individual entre os sintomas depressivos e risco cardiovascular

Embora a depressão unipolar tenha sido considerada uma única doença, sua manifestação varia amplamente conforme as características biopsicossociais. A origem dos sintomas pode por sua vez ter relação direta ou diferenciada com os mecanismos aterogênicos relacionados à depressão. Assim, é possível que haja grupos de indivíduos que apresentam padrões semelhantes de manifestação clínica da depressão tendo diferentes níveis de risco cardiovascular. Nesse prisma, avaliamos a relação individual entre cada um dos 21 sintomas depressivos englobados pelo BDI-II e a incidência de eventos cardiovasculares.

Na análise multivariada encontramos o pessimismo como potente e significante preditor de eventos recorrentes. Esse sintoma, frequentemente caracterizado como ausência de metas e expectativas negativas sobre o futuro é comumente observado após IAM (27%) [140]. Na nossa coorte, observamos em 23% dos pacientes e apesar do tratamento intensivo dos fatores de risco cardiovasculares, aqueles com pessimismo tiveram um risco 4,5 vezes maior de recorrência de eventos quando comparado aos que não

tiveram esse sintoma. O valor preditivo permaneceu robusto e significativo quando consideramos no mesmo modelo a presença de pessimismo e os fatores de risco cardiovasculares tradicionais.

Mesmo em indivíduos sem DAC manifesta, a presença de pessimismo associou-se ao risco de manifestar IAM fatal e não fatal num acompanhamento de 12 anos [61]. Em diabéticos, a presença de pessimismo aumentou o risco de morte ou IAM não fatal de 8 para 11% em 3 anos [141]. Outros estudos mais recentes, também encontraram associação entre desesperança e progressão da doença aterosclerótica carotídea [142] e com desenvolvimento de HAS [73]. Embora os mecanismos responsáveis pela associação entre pessimismo e DAC sejam pouco conhecidos, estudos têm sugerido hiperatividade no sistema autônomo, neuroendócrino e imunológico como potenciais mediadores [143, 144].

Além dos mecanismos biológicos, é plausível supor que uma visão negativa sobre o futuro favoreça comportamentos de risco cardiovascular como baixa aderência terapêutica, desmotivação para mudança comportamental, etc. Assim, concluímos que o pessimismo se relaciona ao risco cardiovascular de forma independente dos demais sintomas depressivos e dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais.

8.6. Limitações

Algumas limitações desse estudo merecem ser apontadas. O uso de escalas permite verificar a presença de sintomas depressivos auto-relatados, mas não substitui o diagnóstico feito por profissional experiente utilizando entrevista estruturada e critérios diagnósticos estabelecidos. Entretanto, a

realização de uma entrevista com essas características em estudos com grande amostragem e em pacientes instáveis não é factível.

Como comentado acima, existe sobreposição dos sintomas depressivos àqueles causados pela doença cardiológica, não sendo possível estabelecer a origem exata de cada um. Essa possibilidade independe da gravidade do IAM e é, portanto, equivalente em todos os estudos de pacientes com IAM. Portanto, é pouco provável que a sobreposição de sintomas tenha colaborado significativamente para os resultados encontrados.

Embora o tratamento intensivo dos fatores de risco possa ter influenciado os resultados observados, o delineamento do estudo não permite estimar esse efeito. Para tal seria necessário haver um grupo controle não submetido à prevenção cardiovascular. No entanto, a criação de semelhante grupo controle seria inadmissível por razões éticas.

8.7. Perspectivas futuras

A condução e análise do presente estudo trouxeram à tona respostas para algumas das perguntas inicialmente feitas, mas simultaneamente um número ainda maior de perguntas. Algumas delas serão respondidas com o andamento planejado para a coorte e aumento do tamanho amostral (amostra alvo=500). Por exemplo, nas análises de associação entre sintomas depressivos e fatores de risco, identificamos algumas associações com grau de significância marginal. Possivelmente, numa nova análise com um número maior de casos, o conjunto de sintomas se torne mais claramente definido. Nesse contexto, testar a replicação desta análise em outra

casuística está entre os planos para estudos futuros. Nesse momento, estamos iniciando uma coorte com 200 indivíduos com mais de 80 anos de idade e assintomáticos para doenças cardiovasculares. Planejamos verificar nesta população também de alto risco, a existência destas associações.

Surpreendeu-nos o achado de pessimismo como potente indicador de eventos recorrentes. Assim, incluiremos em ambas as coortes uma escala específica para pessimismo para ratificar esse achado. Além disso, verificaremos a existência de associação entre o pessimismo e fatores de risco não investigados na atual coorte como trombogenicidade e um detalhamento mais fino da resposta inflamatória sistêmica com mensuração de citocinas Th1 e Th2.

9. Conclusões

1. Em pacientes sob tratamento intensivo para prevenção de doenças cardiovasculares, a presença ou intensidade dos sintomas depressivos não se associaram com o risco de morte ou IAM fatal ou não fatal;

2. A alta freqüência de sintomas somáticos entre os pacientes estudados não influenciou a ausência de associação entre a intensidade dos sintomas depressivos e o risco cardiovascular;

3. Não houve associação estatisticamente significativa entre os sintomas depressivos e atividade inflamatória no IAM.

4. A presença de pessimismo foi preditor dos desfechos clínicos morte ou IAM independentemente da presença ou intensidade dos demais sintomas depressivos, da presença de fatores de risco tradicionais e da terapia intensiva para prevenção cardiovascular.

10. Referências

1. A Race Against Time: The Challenge of Cardiovascular Disease in Developing Economies. New York, NY, USA: Trustees of Columbia University; 2004.
2. Sposito AC, Chapman MJ. Statin therapy in acute coronary syndromes: mechanistic insight into clinical benefit. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22(10):1524-34.
3. Glass RM. Awareness about depression: important for all physicians. Jama 2003;289(23):3169-70.
4. Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. Biol Psychiatry 2003;54(3):216-26.
5. Lauzon C, Beck CA, Huynh T, et al. Depression and prognosis following hospital admission because of acute myocardial infarction. Cmaj 2003;168(5):547-52.
6. Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2001;88(4):337-41.
7. Wellenius GA, Mukamal KJ, Kulshreshtha A, Asonganyi S, Mittleman MA. Depressive symptoms and the risk of atherosclerotic progression among patients with coronary artery bypass grafts. Circulation 2008;117(18):2313-9.
8. Relatório Sobre a Saúde no Mundo, 2001 - Organização Panamericana da Saúde - Organização Mundial de Saúde - ONU World Health Report - WHO - Genève - Swiss.

9. Mann JJ. The medical management of depression. N Engl J Med 2005;353(17):1819-34.
10. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. Arch Intern Med 2000;160(14):2101-7.
11. Licinio J. Biologia da Depressão. Porto Alegre: Artmed; 2007.
12. Ginzburg J. Conceito de melancolia. Revista da Associação Psicanalítica de Porto Alegre 2001:102-16.
13. Sonenreich C. A evolução histórica do conceito de depressão. ABP APAl 1995:29-40.
14. Akiskal HS. Transtornos do humor. Porto Alegre: Artmed; 1999.
15. Peres UT. Depressão e Melancolia. Rio de Janeiro: Jorge Zahar Ed; 2003.
16. Rothman KJ. Causes. American journal of epidemiology 1976;104(6):587-92.
17. DSM-IV-TR Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, Text Revision

American Psychiatric Publishing; 2002.

18. Lane D, Carroll D, Ring C, Beevers DG, Lip GY. Mortality and quality of life 12 months after myocardial infarction: effects of depression and anxiety. Psychosom Med 2001;63(2):221-30.
19. Beck A, Steer R. Manual for the Beck Depression Inventory—II. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1996.

20. Thombs BD, Bass EB, Ford DE, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction: Review of the evidence. Journal of General Internal Medicine 2006;21(1):30-8.
21. Ward LC. Comparison of factor structure models for the Beck Depression Inventory--II. Psychol Assess 2006;18(1):81-8.
22. Nascimento. A.C, Patriarca.G., Heimann.C.J. Estrutura Orgânica do Endotélio Vascular. In: Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP, eds. Endotélio e doenças cardiovasculares. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2003:1-16.
23. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. Circulation 2002;105(5):546-9.
24. Higuchi M, Castelli JB, Aiello VD, et al. Great amount of C.pneumoniae in ruptured plaque vessel segments at autopsy. A comparative study with stable plaques. Arq Bras Cardiol 2000;74(2):149-51.
25. Higuchi ML, Sambiase N, Palomino S, et al. Detection of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in ruptured atherosclerotic plaques. Braz J Med Biol Res 2000;33(9):1023-6.
26. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl J Med 2001;344(26):1959-65.
27. Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. Eur Heart J 2000;21(19):1584-90.
28. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999;340(6):448-54.

29. Hippisley-Cox J, Fielding K, Pringle M. Depression as a risk factor for ischaemic heart disease in men: population based case-control study. Bmj 1998;316(7146):1714-9.
30. Mendes de Leon CF, Krumholz HM, Seeman TS, et al. Depression and risk of coronary heart disease in elderly men and women: New Haven EPESE, 1982-1991. Established Populations for the Epidemiologic Studies of the Elderly. Arch Intern Med 1998;158(21):2341-8.
31. Penninx BW, Guralnik JM, Mendes de Leon CF, et al. Cardiovascular events and mortality in newly and chronically depressed persons > 70 years of age. Am J Cardiol 1998;81(8):988-94.
32. Wassertheil-Smoller S, Applegate WB, Berge K, et al. Change in depression as a precursor of cardiovascular events. SHEP Cooperative Research Group (Systoloc Hypertension in the elderly). Arch Intern Med 1996;156(5):553-61.
33. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. Circulation 1995;91(4):999-1005.
34. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. Circulation 2002;105(9):1049-53.
35. Nicholson A, Fuhrer R, Marmot M. Psychological distress as a predictor of CHD events in men: The effect of persistence and components of risk. Psychosomatic Medicine 2005;67(4):522-30.
36. Pedersen SS, Lemos PA, van Vooren PR, et al. Type D personality predicts death or myocardial infarction after bare metal stent or sirolimus-eluting

stent implantation: a Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry substudy. J Am Coll Cardiol 2004;44(5):997-1001.

37. Parashar S, Rumsfeld JS, Spertus JA, et al. Time course of depression and outcome of myocardial infarction. Archives of Internal Medicine 2006;166(18):2035-43.
38. Lahmeyer HW, Bellur SN. Cardiac regulation and depression. J Psychiatr Res 1987;21(1):1-6.
39. Lake CR, Pickar D, Ziegler MG, Lipper S, Slater S, Murphy DL. High plasma norepinephrine levels in patients with major affective disorder. Am J Psychiatry 1982;139(10):1315-8.
40. Wyatt RJ, Portnoy B, Kupfer DJ, Snyder F, Engelman K. Resting plasma catecholamine concentrations in patients with depression and anxiety. Arch Gen Psychiatry 1971;24(1):65-70.
41. Gorman JR, Locke SE. Neural, endocrine, and immune interaction. In: Kaplan H, Saddock B, eds. Comprehensive textbook of psychiatry. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989:111-24.
42. Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. Annu Rev Immunol 2002;20:125-63.
43. Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1995;19(1):11-38.
44. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. J Affect Disord 1995;34(4):301-9.

45. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. Jama 1998;279(18):1477-82.
46. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. Circulation 2000;101(18):2149-53.
47. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? Lancet 1997;350(9075):430-6.
48. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. Am J Psychiatry 1996;153(10):1313-7.
49. Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, Johnson PC, Finkel MS. Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. Biol Psychiatry 1997;42(4):290-5.
50. Carney RM, Saunders RD, Freedland KE, Stein P, Rich MW, Jaffe AS. Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease. Am J Cardiol 1995;76(8):562-4.
51. Krittayaphong R, Cascio WE, Light KC, et al. Heart rate variability in patients with coronary artery disease: differences in patients with higher and lower depression scores. Psychosom Med 1997;59(3):231-5.
52. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 1996;93(5):1043-65.

53. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987;59(4):256-62.
54. Vaishnav S, Stevenson R, Marchant B, Lagi K, Ranjadayalan K, Timmis AD. Relation between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortality. Am J Cardiol 1994;73(9):653-7.
55. Holsboer F, Grasser A, Friess E, Wiedemann K. Steroid effects on central neurons and implications for psychiatric and neurological disorders. Ann N Y Acad Sci 1994;746:345-59; discussion 59-61.
56. Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. J Psychosom Res 2002;53(4):897-902.
57. Esler M, Turbott J, Schwarz R, et al. The peripheral kinetics of norepinephrine in depressive illness. Arch Gen Psychiatry 1982;39(3):295-300.
58. Chisholm D, Diehr P, Knapp M, Patrick D, Treglia M, Simon G. Depression status, medical comorbidity and resource costs. Evidence from an international study of major depression in primary care (LIDO). Br J Psychiatry 2003;183:121-31.
59. Thomas AJ, Perry R, Barber R, Kalaria RN, O'Brien JT. Pathologies and pathological mechanisms for white matter hyperintensities in depression. Ann N Y Acad Sci 2002;977:333-9.
60. Stewart RA, North FM, West TM, et al. Depression and cardiovascular morbidity and mortality: cause or consequence? Eur Heart J 2003;24(22):2027-37.

61. Anda R, Williamson D, Jones D, et al. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. Epidemiology 1993;4(4):285-94.
62. Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, et al. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1996;78(6):613-7.
63. Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. Arch Intern Med 1998;158(13):1422-6.
64. Hallstrom T, Lapidus L, Bengtsson C, Edstrom K. Psychosocial factors and risk of ischaemic heart disease and death in women: a twelve-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. J Psychosom Res 1986;30(4):451-9.
65. Pratt LA, Ford DE, Crum RM, Armenian HK, Gallo JJ, Eaton WW. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. Circulation 1996;94(12):3123-9.
66. Sturmer T, Hasselbach P, Amelang M. Personality, lifestyle, and risk of cardiovascular disease and cancer: follow-up of population based cohort. Bmj 2006;332(7554):1359.
67. Wulsin LR, Evans JC, Vasan RS, Murabito JM, Kelly-Hayes M, Benjamin EJ. Depressive symptoms, coronary heart disease, and overall mortality in the Framingham Heart Study. Psychosom Med 2005;67(5):697-702.
68. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. Eur Heart J 2006;27(23):2763-74.

69. Bjorntorp P, Rosmond R. Hypothalamic origin of the metabolic syndrome X. Ann N Y Acad Sci 1999;892:297-307.
70. Vogelzangs N, Suthers K, Ferrucci L, et al. Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. Psychoneuroendocrinology 2007;32(2):151-9.
71. Allen MT, Matthews KA, Sherman FS. Cardiovascular reactivity to stress and left ventricular mass in youth. Hypertension 1997;30(4):782-7.
72. Carroll D, Ring C, Hunt K, Ford G, Macintyre S. Blood pressure reactions to stress and the prediction of future blood pressure: effects of sex, age, and socioeconomic position. Psychosom Med 2003;65(6):1058-64.
73. Everson SA, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen JT. Hypertension incidence is predicted by high levels of hopelessness in Finnish men. Hypertension 2000;35(2):561-7.
74. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, et al. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. Arq Bras Cardiol 2007;88 Suppl 1:2-19.
75. Caramelli B, Fornari LS, Monachini M, et al. Secular trends in a population with ischemic heart disease admitted to the Instituto do Coracao in Sao Paulo. Arq Bras Cardiol 2003;81(4):369-74, 3-8.
76. dos Santos ES, Minuzzo L, Pereira MP, et al. Acute coronary syndrome registry at a cardiology emergency center. Arq Bras Cardiol 2006;87(5):597-602.
77. Crabbe DL, Dipla K, Ambati S, et al. Gender differences in post-infarction hypertrophy in end-stage failing hearts. J Am Coll Cardiol 2003;41(2):300-6.

78. Vittinghoff E, Shlipak MG, Varosy PD, et al. Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Annals of internal medicine 2003;138(2):81-9.
79. Chalela WA, Mansur AP, Aldrighi JM. Noninvasive diagnostic evaluation for chest pain in women. Arq Bras Cardiol 2001;76(6):535-44.
80. Malacrida R, Genoni M, Maggioni AP, et al. A comparison of the early outcome of acute myocardial infarction in women and men. The Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group. N Engl J Med 1998;338(1):8-14.
81. van Tiel D, van Vliet KP, Moerman CJ. Sex differences in illness beliefs and illness behavior in patients with suspected coronary artery disease. Patient education and counseling 1998;33(2):143-7.
82. Bello N, Mosca L. Epidemiology of coronary heart disease in women. Progress in cardiovascular diseases 2004;46(4):287-95.
83. Damber. Coronary Heart Disease in the Framingham Study. Am J Public Health 1957;47:4-24.
84. da Silva MA, Sousa AG, Schargodsky H. [Risk factors for acute myocardial infarction in Brazil. FRICAS Study]. Arq Bras Cardiol 1998;71(5):667-75.
85. Duncan BB, Schmidt MI, Polanczyk CA, Mengue SS. [High mortality rates among Brazilian adult populations--an international comparison]. Revista da Associacao Medica Brasileira (1992) 1992;38(3):138-44.
86. Racial/ethnic and socioeconomic disparities in multiple risk factors for heart disease and stroke--United States, 2003. Mmwr 2005;54(5):113-7.

87. Duncan BB, Schmidt MI, Achutti AC, Polanczyk CA, Benia LR, Maia AA. Socioeconomic distribution of noncommunicable disease risk factors in urban Brazil: the case of Porto Alegre. Bulletin of the Pan American Health Organization 1993;27(4):337-49.
88. Lessa I, Araujo MJ, Magalhaes L, Almeida Filho N, Aquino E, Costa MC. [Clustering of modifiable cardiovascular risk factors in adults living in Salvador (BA), Brazil]. Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health 2004;16(2):131-7.
89. [V Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension.]. Arq Bras Cardiol 2007;89(3):e24-79.
90. de Lolio CA. [The epidemiology of arterial hypertension]. Revista de saude publica 1990;24(5):425-32.
91. Bertomeu V, Cabades A, Morillas P, et al. Clinical course of acute myocardial infarction in the hypertensive patient in Eastern Spain: the PRIMVAC registry. Heart Lung 2006;35(1):20-6.
92. Fuchs FD, Gus M, Moreira WD, et al. Blood pressure effects of antihypertensive drugs and changes in lifestyle in a Brazilian hypertensive cohort. Journal of hypertension 1997;15(7):783-92.
93. Lynch JW, Smith GD, Kaplan GA, House JS. Income inequality and mortality: importance to health of individual income, psychosocial environment, or material conditions. Bmj 2000;320(7243):1200-4.
94. Kaplan GA. People and places: contrasting perspectives on the association between social class and health. Int J Health Serv 1996;26(3):507-19.

95. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Jama 2001;285(19):2486-97.

96. Levantesi G, Macchia A, Marfisi R, et al. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2005;46(2):277-83.

97. Clavijo LC, Pinto TL, Kuchulakanti PK, et al. Metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction is associated with increased infarct size and in-hospital complications. Cardiovasc Revasc Med 2006;7(1):7-11.

98. Tenerz A, Norhammar A, Silveira A, et al. Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. Diabetes care 2003;26(10):2770-6.

99. Marquezine GF, Oliveira CM, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG. Metabolic syndrome determinants in an urban population from Brazil: social class and gender-specific interaction. Int J Cardiol 2008;129(2):259-65.

100. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 1998;31(7):1460-5.

101. Borghi C, Cicero AF, Ambrosioni E. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE Study. Vascular health and risk management 2008;4(3):665-71.

102. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. Am Heart J 2001;141(2):190-9.

103. Avezum Á, Carvalho ACC, Mansur, et al. III Diretriz sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio. Arq Bras Cardiol 2004;83(4):1-86.

104. Lima MS, Beria JU, Tomasi E, Conceicao AT, Mari JJ. Stressful life events and minor psychiatric disorders: an estimate of the population attributable fraction in a Brazilian community-based study. Int J Psychiatry Med 1996;26(2):211-22.

105. Almeida-Filho N, Mari Jde J, Coutinho E, et al. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. Br J Psychiatry 1997;171:524-9.

106. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994;51(1):8-19.

107. Lorant V, Deliege D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Ansseau M. Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. American journal of epidemiology 2003;157(2):98-112.

108. Salomaa V, Niemela M, Miettinen H, et al. Relationship of socioeconomic status to the incidence and prehospital, 28-day, and 1-year mortality rates of acute coronary events in the FINMONICA myocardial infarction register study. Circulation 2000;101(16):1913-8.

109. Bebbington PE, Dunn G, Jenkins R, et al. The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: report from the National Survey of Psychiatric Morbidity. Psychol Med 1998;28(1):9-19.

110. Naqvi TZ, Naqvi SS, Merz CN. Gender differences in the link between depression and cardiovascular disease. Psychosom Med 2005;67 Suppl 1:S15-8.

111. Frasure-Smith N, Lesperance F, Juneau M, Talajic M, Bourassa MG. Gender, depression, and one-year prognosis after myocardial infarction. Psychosom Med 1999;61(1):26-37.

112. Drory Y, Kravetz S, Hirschberger G. Long-term mental health of women after a first acute myocardial infarction. Archives of physical medicine and rehabilitation 2003;84(10):1492-8.

113. Stern MJ, Pascale L, Ackerman A. Life adjustment postmyocardial infarction: determining predictive variables. Arch Intern Med 1977;137(12):1680-5.

114. Mendes de Leon CF, Dilillo V, Czajkowski S, et al. Psychosocial characteristics after acute myocardial infarction: the ENRICHD pilot study. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease. Journal of cardiopulmonary rehabilitation 2001;21(6):353-62.

115. Riegel B, Gocka I. Gender differences in adjustment to acute myocardial infarction. Heart Lung 1995;24(6):457-66.

116. Heart Lung 1995;24(6):457-66., Lofmark R, Carlsson M. Myocardial infarction: gender differences in coping and social support. Journal of advanced nursing 2003;44(4):360-74.

117. Scherrer JF, Xian H, Bucholz KK, et al. A twin study of depression symptoms, hypertension, and heart disease in middle-aged men. Psychosom Med 2003;65(4):548-57.

118. Wang L, Li J. Role of educational intervention in the management of comorbid depression and hypertension. Blood pressure 2003;12(4):198-202.

119. Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG, Berkman LF. Depressive symptomatology and hypertension-associated morbidity and mortality in older adults. Psychosom Med 1995;57(5):427-35.

120. Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. Archives of family medicine 1997;6(1):43-9.

121. Cohen HW, Madhavan S, Alderman MH. History of treatment for depression: risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. Psychosom Med 2001;63(2):203-9.

122. Scalco AZ, Scalco MZ, Azul JB, Lotufo Neto F. Hypertension and depression. Clinics (Sao Paulo, Brazil) 2005;60(3):241-50.

123. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. Lancet 1990;336(8710):261-4.

124. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. Bmj 2000;320(7233):479-82.

125. Lavie P, Silverberg D, Oksenberg A, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea and hypertension: from correlative to causative relationship. J Clin Hypertens (Greenwich) 2001;3(5):296-301.

126. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000;342(19):1378-84.

127. Beck. Treatment of depression with cognitive therapy and amitriptyline. Arch Gen Psychiatry 1985;42:142-8.

128. Leventhal H, Safer MA, Panagis DM. The impact of communications on the self-regulation of health beliefs, decisions, and behavior. Health Educ Q 1983;10(1):3-29.

129. Kop WJ, Gottdiener JS, Tangen CM, et al. Inflammation and coagulation factors in persons > 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. Am J Cardiol 2002;89(4):419-24.

130. Penninx BW, Kritchevsky SB, Yaffe K, et al. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. Biol Psychiatry 2003;54(5):566-72.

131. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. Eur Heart J 2004;25(6):492-9.

132. Tiemeier H, Hofman A, van Tuijl HR, Kiliaan AJ, Meijer J, Breteler MM. Inflammatory proteins and depression in the elderly. Epidemiology 2003;14(1):103-7.

133. Steptoe A, Kunz-Ebrecht SR, Owen N. Lack of association between depressive symptoms and markers of immune and vascular inflammation in middle-aged men and women. Psychol Med 2003;33(4):667-74.

134. Quinaglia e Silva JC, Munhoz DB, Morato TN, et al. Effect of beta blockers (metoprolol or propranolol) on effect of simvastatin in lowering C-reactive protein in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2009;103(4):461-3.

135. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of Depression With C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis. Psychosom Med 2009.

136. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. Jama 1993;270(15):1819-25.

137. Irvine J, Basinski A, Baker B, et al. Depression and risk of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: testing for the confounding effects of fatigue. Psychosom Med 1999;61(6):729-37.

138. Kaufmann MW, Fitzgibbons JP, Sussman EJ, et al. Relation between myocardial infarction, depression, hostility, and death. Am Heart J 1999;138(3 Pt 1):549-54.

139. Carney RM, Blumenthal JA, Catellier D, et al. Depression as a risk factor for mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2003;92(11):1277-81.

140. Dunn SL, Corser W, Stommel M, Holmes-Rovner M. Hopelessness and depression in the early recovery period after hospitalization for acute coronary syndrome. Journal of cardiopulmonary rehabilitation 2006;26(3):152-9.

141. Pedersen SS, Denollet J, Erdman RA, Serruys PW, van Domburg RT. Co-occurrence of diabetes and hopelessness predicts adverse prognosis following percutaneous coronary intervention. J Behav Med 2009.

142. Everson SA, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen R, Salonen JT. Hopelessness and 4-year progression of carotid atherosclerosis. The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17(8):1490-5.

143. Pollitt RA, Daniel M, Kaufman JS, Lynch JW, Salonen JT, Kaplan GA. Mediation and modification of the association between hopelessness, hostility, and progression of carotid atherosclerosis. J Behav Med 2005;28(1):53-64.

144. Schwarz AM, Schachinger H, Adler RH, Goetz SM. Hopelessness is associated with decreased heart rate variability during championship chess games. Psychosom Med 2003;65(4):658-61.

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo