

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**DEPRESSÃO, ESTRESSE E EVENTOS VITAIS EM INDIVÍDUOS COM
INFARTO AGUDO DO MIOCARDIO, COM SINTOMAS CARDIOLÓGICOS E
SEM SINTOMAS: ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

TESE DE DOUTORADO

PATRÍCIA RIVOIRE MENELLI GOLDFELD

Professores Orientadores:

Dr. Waldomiro Carlos Manfroi

Dr. Marco Wainstein

Porto Alegre, maio de 2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**DEPRESSÃO, ESTRESSE E EVENTOS VITAIS EM INDIVÍDUOS COM
INFARTO AGUDO DO MIOCARDIO, COM SINTOMAS CARDIOLÓGICOS E
SEM SINTOMAS: ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

PATRÍCIA RIVOIRE MENELLI GOLDFELD

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares para
Obtenção do Título de Doutor em
Ciências Cardiovasculares

Professores Orientadores:

Dr. Waldomiro Carlos Manfro

Dr. Marco Wainstein

Porto Alegre, agosto de 2012

CIP - Catalogação na Publicação

Rivoire Menelli Goldfeld, Patricia
DEPRESSÃO, ESTRESSE E EVENTOS VITAIS EM
INDIVÍDUOS COM INFARTO AGUDO DO MIOCARDIO, COM
SINTOMAS CARDIOLÓGICOS E SEM SINTOMAS: ESTUDO DE CASO-
CONTROLE / Patricia Rivoire Menelli Goldfeld. --
2012.

85 f.

Orientador: Waldomiro Carlos Manfroi.
Coorientador: Marco Wainstein.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Depressão. 2. Estresse. 3. Infarto Agudo do
Miocárdio. 4. Eventos Vitais. 5. Doença
Cardiovascular . I. Carlos Manfroi, Waldomiro,
orient. II. Wainstein, Marco, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Para Laura e Eduardo, meus amores.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares do Departamento de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela excelência em ensino e pesquisa, por criar um ambiente estimulante e desafiador aos alunos e por ter me recebido de forma tão acolhedora, me possibilitado a chance de aprender e desenvolver este trabalho de pesquisa.

Ao meu orientador Prof. Dr. Waldomiro Carlos Manfroi, pela sábia orientação, pelo estímulo, pelo talento, pelo apoio e amizade que me ofereceu.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Marco Wainstein, por suas valiosas contribuições e sua disponibilidade em ajudar.

À Sirlei, por seu inestimável apoio.

Ao Serviço de Hemodinâmica do HCPA, com sua equipe Médica e de Enfermagem, que abriu suas portas e colaborou para a realização do trabalho.

Aos participantes da pesquisa que tão gentil e pacientemente colaboraram com a mesma.

À colaboradora Luciana da Silva Soares, por sua competência, empenho e dedicação ao trabalho, sem a qual este não poderia ter sido realizado.

Aos colaboradores Laura Vargas Dornelles, Paula Vendruscolo Tozatti e Bruno Schneider de Araújo, pela participação no trabalho.

Ao meu pai Nilto, pelo incentivo e pelo modelo de paixão ao estudo da Ciência.

À minha mãe Eneida, a qual devo a minha vocação pela Medicina.

À minha filha Laura e ao meu marido Eduardo pelo amor, companheirismo e pela grandeza de sua compreensão.

Esta tese de Doutorado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Doenças Cardiovasculares da UFRGS, sendo apresentada na forma de artigo de revisão da literatura e um manuscrito sobre o tema da tese:

1. Artigo de revisão da literatura, a ser submetido para publicação em periódico científico.
2. Artigo original referente ao trabalho de pesquisa propriamente dito que deverá ser submetido para publicação em periódico científico de circulação internacional, conforme normas do mesmo.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	9
Artigo de Revisão em Português.....	9
Artigo Original em Inglês.....	11
I. ARTIGO DE REVISÃO	12
1. INTRODUÇÃO.....	13
2. MÉTODO	14
3. DEPRESSÃO E ESTRESSE	14
4. DEPRESSÃO E DAC.....	15
4.1 Metanálises.....	17
4.2 Depressão Maior.....	19
4.3 DM e Gravidade da Doença Cardíaca.....	21
4.4 Período da Depressão.....	22
4.5 Depressão Inespecífica.....	23
4.6 Gatilho.....	27
5. EVENTOS VITAIS, ESTRESSE E DAC.....	29
6. EVIDÊNCIAS FISIOPATOLÓGICAS.....	33
6.1 Hiperatividade Hipotálamo-Pituitária-Adrenocortical e Simpáticoadrenal.....	33
6.2 Diminuição da Taxa de Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	34
6.3 Alterações em Receptores Plaquetários e/ou reatividade Plaquetária.....	34
6.4 Secreção Aumentada de Citoquinas Pró-inflamatórias.....	35
7. INTERVENÇÕES.....	37
8. CONCLUSÕES.....	40
9. REFERÊNCIAS.....	43
10. RACIONAL DO ESTUDO.....	53
11. HIPÓTESES.....	55
12. OBJETIVOS.....	56

II.	ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS.....	57
	1. ABSTRACT	59
	2. INTRODUCTION.....	61
	3. METHODS.....	61
	4. RESULTS.....	64
	5. DISCUSSION.....	66
	6. STUDY LIMITATIONS.....	69
	7. CONCLUSIONS.....	70
	8. REFERENCES.....	72
	9. APPENDIX.....	76

LISTA DE ABREVIATURAS

Artigo de Revisão em Português

DM – Depressão Maior

TDM – Transtorno Depressivo Maior

DAC – Doença Aterosclerótica Coronária

OMS – Organização Mundial de Saúde

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

AVC – Acidente Vascular Cerebral

DCV – Doença Cardiovascular

SCA – Síndrome Coronária Aguda

CAT – Arteriografia Coronária

RC – Razão de Chance

RR – Risco Relativo

BDI – Inventário de Depressão de Beck

HAS-A – Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar

CES-D – Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos

SCL-90 – 90-Symptoms Checklist

DSM-IV – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4^a. Ed.

CID 10 – Código Internacional de Doenças 10^a. Revisão

DCE – Doença Cardíaca Estável

PS – Pressão Sistólica

PD – Pressão Diastólica

IMC – Índice de Massa Corporal

MMPI – Inventário Multifásico de Personalidade de Minnesota

Artigo Original em Inglês

DM - Major Depression

CAD - Coronary Atherosclerotic Disease

MI - Myocardial Infarction

CS- Cardiac Symptoms group

NS- Normal group

CVD - Cardiovascular Disease

CA - Coronary Angiography

BMI – Body-mass Index

ECG- Electrocardiogram

OR - Odds Ratio

CI- Confidence Interval

BDI - Beck Depression Inventory

ISSL- Lipp Inventory of Stress Symptoms for adults

SRRS- Social Readjustment Rating Scale

PTSD- Post Traumatic Stress Disorder

AD- Antidepressant medication

ARTIGO DE REVISÃO

Depressão e Estresse na Doença Aterosclerótica Coronária:

Porque é importante tratar?

INTRODUÇÃO

Em dados de 2012, da publicação anual de estatísticas da OMS¹, a Doença Cardiovascular, na qual se inclui o infarto, permanece como a maior causa mundial de mortes. Em 2008², ela foi responsável por 30% dos óbitos mundiais, o que representou 7,3 milhões de pessoas. Dentro destas taxas, os países de média ou baixa renda representam 80% dos óbitos, distribuídos igualmente entre homens e mulheres. Depressão³, por sua vez, é a principal causa de incapacidade produtiva e de auto-cuidados, e o quarto principal contribuinte para a carga global de doença. Ainda, Depressão pode levar ao suicídio, fatalidade que atinge 850.000 vidas cada ano.

A OMS estima que a Depressão afete mundialmente 121 milhões de pessoas. Depressão Maior mais Distímia, nos Estados Unidos da América⁴, atinge uma taxa de 8,2% em 12 meses e 19,1%, na vida. Em indivíduos pós-IAM⁵, Depressão pontual de qualquer tipo atinge a faixa de 20 a 45%, sendo que Depressão Maior varia de 17 a 27%. Nos pacientes com DAC, a comorbidade com Depressão promove diminuição da capacidade produtiva, prejudica a aderência ao tratamento da DAC, piora o seu prognóstico, e produz grande sofrimento. Medicamentos antidepressivos³ e formas de psicoterapia breve estruturada são efetivas em 60 a 80% dos pacientes deprimidos, no entanto, menos de 25% destes são tratados mundialmente e se desconhece os índices de tratamento da depressão nos pacientes com DAC .

O Estresse é um fator que deve ser considerado quando se avalia depressão, pois ambos compartilham vias fisiológicas e sintomas psicológicos. Os estudos naturalísticos sobre desastres naturais (eventos vitais estressantes) são evidência de que estresse significativo pode precipitar eventos cardiovasculares agudos, mas estudos sobre estresse crônico também tem mostrado associação com DAC.

O presente artigo visa revisar a literatura científica sobre a comorbidade de depressão e/ou estresse e DAC com a finalidade de instrumentar os profissionais que tratam estes pacientes.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão sistemática na literatura (Medline e PsycINFO; 1967–2012) sem restrição de linguagem, buscando depressão, estresse, fisiopatologia, metanálise, ensaio clínico, DCV, DAC, IAM ou SCA.

Foram selecionados 180 artigos. Destes, 113 foram incluídos nesta revisão, considerando-se os critérios desta pesquisa, a importância do estudo ao conhecimento científico da área, e multiplicidade de publicações relativas à mesma pesquisa.

DEPRESSÃO E ESTRESSE

Depressão⁶ é uma patologia psicofisiológica, caracterizada por humor depressivo leve, moderado ou grave, com prejuízo ou incapacidade de obter prazer, presença de sentimentos de culpa, auto-recriminações, embotamento da capacidade produtiva, queixas somáticas, astenia, hipoatividade, cansaço, dificuldade de concentração, problemas sono, de memória e diminuição do apetite, com emagrecimento. Todos estes sinais e sintomas podem variar na intensidade ou frequência e o indivíduo pode também apresentar sintomas psicóticos: delírios, alucinações, ou risco de suicídio.

A Síndrome Depressiva⁷ pode compreender vários tipos de patologias, com diferentes etiologias, quadros clínicos e prognósticos. Quando o quadro de depressão é intenso, com ou sem sintomas psicóticos, e tem no mínimo 2 semanas de duração, trata-se de Episódio Depressivo Maior, que repetindo-se na vida do indivíduo, leva ao diagnóstico do Transtorno Depressivo Maior. Quando este é intercalado com Episódios Maníacos Intensos, trata-se de Transtorno Bipolar I, mas com Episódios Hipomaníacos, de Transtorno Bipolar II. Quando os episódios Depressivos e Maníacos se alternam rapidamente, trata-se de Ciclotimia. Quando os sintomas depressivos não são intensos, mas perduram por pelo menos 2 anos, temos a Distímia. Há também, o Transtorno de Humor Induzido por Substância, Devido a uma Condição Médica Geral ou Sem Outra Especificação.

O Estresse⁸, por sua vez, é uma reação do organismo, com componentes psico-fisiológicos, que pode ser aguda ou crônica, e que tem sido invocada como responsável por patologias graves no indivíduo, por desencadear doenças psiquiátricas e promover grande angústia. Na avaliação do estresse, deve-se levar em conta que este possui diferentes determinantes, como eventos de vida adversos, baixo suporte social e estratégias deficientes de enfrentamento (coping strategies).

Segundo a classificação de Lazarus⁹, existem três modelos de avaliação do estresse: o que atribui maior atenção à resposta do indivíduo ao estressor, o que dá maior importância ao estímulo estressor, e o que enfatiza as relações mútuas entre o organismo e o ambiente. Qualquer mudança na vida do indivíduo promove um certo nível de estresse, e seus efeitos podem ser positivos no desempenho, à medida que o indivíduo se adapta (estratégias de coping). Mas aumentos excessivos podem ameaçar a capacidade de adaptação do indivíduo, afetando seu desempenho, e isto pode variar entre diferentes indivíduos e de também acordo com o período da vida⁹.

Em relação à resposta do indivíduo ao estressor, Selye¹⁰ desenvolveu um modelo trifásico, com manifestações somáticas e cognitivas que aparecem em seqüência e gradação à medida que as fases do estresse se agravam. Para ele, o organismo do indivíduo tenta sempre adaptar-se ao evento estressor e neste processo utiliza grandes quantidades de energia adaptativa, compondo uma primeira fase de Alerta: o organismo prepara-se para a reação de luta ou fuga, que é essencial para a preservação da vida. Se o estresse continua presente por tempo indeterminado, inicia-se a fase de Resistência, quando o organismo tenta adaptar-se devido a sua tendência a procurar uma homeostase interna. Nesta fase o indivíduo manifesta sinais de desgaste e cansaço. Se o estressor é contínuo e a pessoa não possui estratégias para lidar com ele, o organismo exaure sua reserva de energia adaptativa e a fase de Exaustão manifesta-se, aparecendo, então as doenças mais sérias.

DEPRESSÃO E DAC

A relação entre Depressão e Doença Cardiovascular é complexa e bidirecional¹¹: se por um lado existem fortes evidências de que depressão constitui-se num fator de risco independente para DAC, com RC variando entre 1,5 a 2,7, ¹²⁻¹⁵; por outro lado as doenças crônicas podem causar sintomas depressivos. Na última década acumularam-se evidências que sugerem que Depressão pode ser um fator de risco para mortalidade cardíaca em indivíduos com DAC estabelecida, tanto quando em indivíduos previamente saudáveis¹⁶. Mas ainda é prematuro afirmar que Depressão possui uma relação causal com mortalidade por DAC. Existem razões para se acreditar que depressão pode tanto contribuir, quanto ser conseqüência do processo inflamatório na DCV. Apenas ensaios clínicos podem esclarecer se a redução da Depressão melhora o prognóstico da DAC.

A noção de que apresentar uma doença psiquiátrica como Depressão Maior aumenta o risco para desenvolver doença isquêmica do coração permanece controversa e freqüentemente tem sido explicada intuitivamente pela hipótese de que pessoas com distúrbios psiquiátricos geralmente apresentam outros fatores de risco para desenvolvimento de DAC¹⁷. No entanto, estudos utilizando os mais rigorosos métodos: design prospectivo, uso de entrevistas clínicas estruturadas ou instrumentos diagnósticos; inclusão de outros fatores de risco para doença cardiovascular (hipertensão, hipercolesterolemia, nicotina, outros abusos de substâncias e inatividade física) e controlando para fatores demográficos como idade, sexo e estatus sócio-econômico têm consistentemente demonstrado que depressão representa um fator de risco independente para o desenvolvimento e expressão da doença cardiovascular¹⁸⁻²². Estes grandes estudos epidemiológicos costumam utilizar instrumentos auto-aplicáveis mais do que entrevistas clínicas para avaliar a importância dos fatores psicológicos em prognosticar doença cardiovascular e em geral estão vinculados a estudos maiores de pesquisa de múltiplos fatores de risco com amostras de base populacional e seguimento prospectivo¹⁷. A vantagem de se utilizar medidas dimensionais de depressão, e não o diagnóstico categórico de depressão maior, fundamenta-se no aumento do poder estatístico em detectar efeitos menores e tem possibilitado o encontro de uma relação dose-resposta, com vários estudos demonstrando um risco relativo gradativo para eventos cardíacos dependendo da intensidade da depressão¹²,

provendo mais evidências de um papel de efeito causal da depressão no desenvolvimento de doença cardiovascular.

Metanálises

Rugulies¹², em estudo de metanálise, constatou que o risco relativo de desenvolvimento de DAC em pacientes com depressão era de 1,64 (95%, CI=1,29-2,08, $p<,001$) implicando depressão como um fator de risco independente na progressão fisiopatológica da DAC e não apenas uma resposta emocional secundária. A análise estratificada demonstrou que depressão clínica (RR= 2,69, 95%, CI=1,63-4,43, $p<0,001$) mostrou-se um preditor mais forte do que o humor depressivo (RR=1,49, 95%, CI=1,16-1,92, $p=0,02$). O maior tamanho de efeito da depressão clínica quando comparada com o humor depressivo sugere a existência de uma relação dose-resposta entre depressão e doença cardiovascular.

Segundo o mesmo autor¹², poderia-se pensar que o maior desafio para investigar o efeito causal entre depressão e a incidência de doença cardiovascular seria a possibilidade de que tanto a depressão como os futuros eventos coronários poderiam ser ocasionados por manifestações sub-clínicas e não diagnosticadas de doença cardiovascular, no entanto, estudos controlados para este potencial viés de confusão (por exames médicos intensivos no início da doença cardiovascular e/ou por exclusão dos eventos durante os primeiros anos de seguimento) mostraram apenas uma pequena redução do risco relativo de 1,77 para 1,51, que permanece estatisticamente significativo.

Uma metanálise²³ que buscou associar depressão e desfechos cardiovasculares pós-IAM, incluiu 15 coortes com 6367 pacientes com média de seguimento de 13,7 meses. Depressão pós-IAM mostrou significativa associação com todas as causas de mortalidade com RC= 2.38 (IC95% 1.76-3.22; $p <.00001$), mortalidade cardíaca, RC= 2.59 (IC95% 1.77-3.77; $p<.00001$) e risco de novo IAM RC= 1.95(IC95% 1.33-2.85; $p = .0006$). Não houve diferenças no tempo de seguimento (6 meses ou mais), mas houve diferenças em relação ao

ano de coleta dos dados, com os estudos mais antigos tendo maior chance de associação RC= 3.22; (IC95%, 2.14-4.86, até 1992) do que os mais recentes OR, 2.01; IC95%, 1.45-2.78, após 1992). As conclusões do estudo mostraram que pacientes pós-IAM com depressão apresentam um risco aumentado de 2 a 2,5 vezes mais do que os não deprimidos de sofrer eventos cardiovasculares.

Segundo uma outra metanálise¹⁴, que incluiu 54 estudos observacionais, Depressão ainda tem de ser estabelecida como fator de risco independente para DAC, por causa da disponibilidade incompleta e tendenciosa de ajuste para fatores de risco convencionais e gravidade da doença coronária na maioria dos estudos. Em 21 estudos etiológicos, o risco relativo de futuro da DAC associados com a depressão foi de 1,81 (IC 95%1,53-2,15). Em 11 estudos com ajuste para fatores de risco cardiovasculares, houve redução do efeito bruto marginal de 2,08 (1,69-2,55) para 1,90 (1,49-2,42). Em 34 estudos de prognóstico, o risco relativo total foi de 1,80 (1,50-2,15). Resultados ajustados para o resultado da função ventricular esquerda estavam disponíveis em apenas oito estudos, e isso atenuou o risco relativo de 2,18-1,53(1,11-2,10), uma redução de 48%. Tanto os estudos etiológicos como prognósticos sem resultados ajustados apresentaram menores tamanhos de efeito do que naqueles em que os ajustes foram incluídos (P <0,01).

Uma revisão sistemática¹⁵ de 1686 estudos pesquisou depressão em idosos e sua associação com DCV e doença cerebrovascular e encontrou heterogeneidade e grande variação metodológica na grande maioria dos estudos. A pesquisa realizou uma metanálise¹⁵ que incluiu os 28 estudos (coortes longitudinais ou caso-controle com aproximadamente 80.000 participantes) que apresentavam uma metodologia adequada. Destes, 11 mostraram alta qualidade metodológica e em 8 estudos o risco total combinado de depressão para o aparecimento de infarto do miocárdio foi homogênea, com uma RC de 1,6 (95% IC 1,34-1,92) mais chance de indivíduos com depressão maior desenvolverem DCV do que os sem depressão. Os autores identificaram o transtorno depressivo maior clinicamente diagnosticado como um dos fatores de risco mais importante para o desenvolvimento de DCV, semelhante ao risco do fumo e do diabetes.

Uma outra metanálise²⁴, com 29 estudos, incluiu 16.889 pacientes pós-IAM. Depressão pós-IAM mostrou estar associada a um aumentado risco de

mortalidade por todas as causas, com RC= 2,25; IC95% 1,73-2,93; P<,001), mortalidade cardíaca, RC= 2,71; IC 95% 1,68–4,36; P<.001) e eventos cardíacos RC= 1,59; IC95% 1,37-1,85; P<,001). As conclusões do estudo são que depressão está associada a uma chance aumentada de desfechos cardíacos de 1,6 a 2,7 em 24 meses. Esta associação tem se mostrado estável nos últimos 25 anos.

Depressão Maior (DM)

Segundo o estudo de Thombs e cols²⁵. Depressão maior foi identificada em 19,8% (95% IC 19,1% - 20,6%) de pacientes em uso de entrevistas estruturadas (n = 10,785, 8 estudos). A prevalência de sintomas depressivos significativos baseada em pontuação do Inventário de Depressão de Beck > ou = 10 foi de 31,1% (IC 29,2% para 33,0%; N = 2.273, 6 estudos), utilizando uma Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) score > ou = 8%, 15,5% (IC% 13,2% - 18,0; N = 863, 4 estudos), e com uma pontuação HADS > ou = 11%, 7,3% (IC de 5,5% a 9,3%; N = 830, 4 ensaios). Embora uma proporção significativa de pacientes continuaram deprimidos um ano após a alta, o número limitado de estudos e os variáveis tempos de seguimento, impediram a identificação de taxas de prevalência em determinados momentos. Os autores concluíram que Depressão é comum e persistente em pacientes sobreviventes de IAM. A prevalência varia dependendo do método de avaliação e do tipo de tratamento de sintomas somáticos.

Para avaliar se DAC sub-clínica ou outras causas somáticas de sintomas depressivos podem explicar a associação entre Depressão e DAC, foi realizado um estudo²⁶ de caso-controle com 1799 casos de indivíduos com IAM e 2339 controles pareados por idade, sexo e centro. Depressão foi avaliada como hospitalização por depressão. Os resultados mostraram que 47 casos e 22 controles haviam sido hospitalizadas por depressão. Após o ajuste para critérios de correspondência e nível socioeconômico, a chance dos indivíduos com internação para Depressão foi de 2,9 (1,8-4,9) mais chance de apresentar IAM do que os não hospitalizados. Pacientes hospitalizados por depressão antes ou depois do tempo médio, 15 anos e 2 meses, entre

a primeira hospitalização por depressão e IAM, estavam em risco semelhante. Ajuste para estilo de vida, perfil lipídico, coagulação, inflamação, eventos cardiovasculares e comorbidade apenas parcialmente diminuiu a associação observada. A depressão foi associada com maior risco para IAM. Entretanto, DAC sub-clínica ou outras causas somáticas não são susceptíveis de responder pela associação.

Um estudo²⁷ objetivou acessar o prognóstico cardíaco de dois anos de seguimento em pacientes com DAC estável, e ver a relação com depressão e ansiedade. Para isto, 804 pacientes foram incluídos e foram utilizadas as escalas BDI-II e HADS-A, e entrevista estruturada baseada no DSM-IV auto-respondida, 2 meses após SCA. Os desfechos foram eventos cardiovasculares maiores (morte cardíaca, IAM, parada cardíaca ou revascularização não eletiva). Transtorno Depressivo Maior: RC= 2,85; 95% IC 1,62-5,01), Transtorno de Ansiedade Generalizada: RC= 2,09; 95% IC 1,08-4,05), BDI-II elevado : RC= 1,75; 95% IC 1,21-2,54), HADS-A elevado: RC= 1,67; 95% IC 1,18-2,37, todos foram preditivos de eventos cardiovasculares maiores. As conclusões do estudo foram que ansiedade e depressão são preditivas de eventos cardiovasculares maiores em pacientes com DAC estável.

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) após síndrome coronariana aguda (SCA) está associado a um aumento da mortalidade. SADHART²⁸ foi um estudo duplo-cego, placebo-controlado randomizado, comparando a segurança e a eficácia antidepressiva da sertralina vs placebo em 369 pacientes com SCA que preenchiam os critérios para TDM. O ensaio clínico foi concluído em Junho de 2000, e acompanhamento de status vital foi concluída em setembro de 2007. Os participantes foram avaliados para estabelecer características de TDM associados mortalidade de longo prazo. Foram pesquisadas a gravidade da depressão na linha de base, episódios anteriores de TDM, o início do TDM antes ou após o evento SCA. O estado vital foi determinado em 361 participantes (97,8%) durante um período médio de acompanhamento de 6,7 anos. A gravidade do TDM mostrou RC= 2,30; IC95%, 1,28-4,14, P <,006) e a resistência ao tratamento, uma RC=2,39; IC 95%, 1,39-2,44, P <,001) foram fortemente e independentemente associadas mortalidade a longo prazo. Melhora acentuada na depressão (Clinical Global Impression-Improvement pontuação subescala de 1) foi associado a uma

melhor adesão à medicação em estudo. A gravidade do TDM, medido dentro de algumas semanas de hospitalização por SCA, ou o fracasso da melhora do TDM durante os 6 meses após a SCA prevê mais do dobro de mortalidade em 6,7 anos de acompanhamento. Como a depressão persistente aumenta a mortalidade e diminui a aderência à medicação, os médicos precisam tratar a depressão de forma agressiva e ser diligente na promoção da adesão à orientação terapêutica medicamentosa cardiovascular.

Um estudo²⁹ utilizou dados de 224 participantes do Australian National Survey of Mental Health and Wellbeing 2007, diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior e com relato de DAC. A proporção de indivíduos nos quais TDM precederam DAC foi 80,36%(IC:72,57-88,15). Um quinto (19,64%, CI: 11,85-27,42) relataram início do TDM no momento da DAC, ou na seqüência. Depois de controlar para co-variáveis, o modelo final demonstrou que os relatórios de depressão pós-cardíaca eram significativamente menos propensos a relatar autopercepção de saúde mental ruim (OR: 0,36, IC: 0,14-0,93) do que aqueles com depressão pré-existente. Os autores concluíram que TDM é mais comum antes do início da DCV, e que há uma associação entre TDM pré-mórbido e piores condições de saúde mental auto-medida. Por tratar-se de um estudo de base populacional, e como auto-avaliação de saúde tem mostrado prever resultados importantes, tais como sobrevivência, os autores recomendam que aqueles com TDM devem ser identificados como vulneráveis a doenças cardiovasculares e a apresentarem piores resultados de saúde.

DM e Gravidade da doença cardíaca

Uma crítica freqüente da literatura científica é que a associação entre depressão e desfechos adversos cardiovasculares podem ser confundidos pela gravidade da doença cardíaca de base nos pacientes deprimidos. Para determinar se a depressão está associada com a gravidade da doença cardíaca em pacientes com doença coronariana estável (DCE), foi realizado um estudo³⁰ com 1020 pacientes com DCE preencheram a entrevista diagnóstica baseada no DSM-IV e foram avaliados os desfechos: disfunção sistólica, disfunção

diastólica, isquemia induzida por exercício, e anormalidades de movimento das paredes cardíacas.

Dos 1020 participantes, 224 (22%) tiveram Depressão Maior (DM) no mês anterior. Após ajuste para idade, depressão maior não mostrou-se associada com disfunção sistólica, disfunção diastólica, isquemia induzível, ou anormalidades de movimento das paredes cardíacas. Da mesma forma, modelos multivariados não revelou relação significativa entre depressão e gravidade da doença cardíaca. O estudo encontrou poucas evidências de que a depressão está associada com a gravidade da doença cardíaca. Isto sugere que a maior linha de base a gravidade da doença cardíaca é improvável que seja responsável para o aumento do risco de eventos de DCV em pacientes deprimidos.

Período da depressão

A prevalência e impacto prognóstico de depressão prévia, depressão no hospital, e depressão após a alta foi estudada³¹ em 222 pacientes internados por infarto agudo do miocárdio (IAM). Os pacientes foram entrevistados 1 semana, 6 meses e 12 meses após o IAM, usando uma versão modificada do Diagnostic Interview Schedule (DIS) e BDI. Os pacientes ou familiares foram recontatados até 18 meses para determinar a sobrevivência. Os resultados demonstraram que 27,5% dos pacientes tiveram pelo menos um episódio de depressão maior antes de seu MI, mas apenas 7,7% estavam deprimidos em algum momento durante o ano anterior ao infarto. No geral, 31,5% dos pacientes apresentaram depressão no hospital ou durante o ano pós-alta. Cerca de 35 pacientes estavam deprimidos no hospital, 30 tornou-se deprimido entre a alta e 6 meses, e mais cinco entre 6 e 12 meses após o IAM. História de depressão aumenta o risco de depressão no hospital e após a alta. A depressão no hospital foi associada com um aumento do risco de mortalidade superior a 18 meses. Os pacientes que experimentaram uma depressão recorrente no hospital estavam em risco particularmente elevado. A conclusão foi que Depressão pós-IAM é comum e em grande parte não relacionada a fatores médicos e psicossociais.

O estudo DepreMI³² (Depression after Myocardial Infarction), uma coorte holandesa de 1997 a 2000, buscou pesquisar se depressão incidente e não incidente após IAM são diferentemente associadas com eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Para isso incluiu 468 participantes, pos-IAM, e pesquisou depressão diagnosticada pelo CID10 antes e depois do infarto, comparando aqueles sem depressão pós-IAM versus com depressão incidente pós-IAM versus com depressão não incidente pós-IAM. O estudo encontrou que apenas os indivíduos com depressão incidente pós-IAM apresentavam significativamente mais chance de eventos cardiovasculares RC 1,65 95% IC 1,02-2,65, diferença que permaneceu mesmo quando controlado para os confundidores 1,76 95% IC 1,06-2,93.

Depressão inespecífica

Os principais estudos com depressão inespecífica estão apresentados na Tabela 1.

Estudo	N	tempo	Medida	Ajuste	IAM	MorteCV	Morte TC	DAC	DAC Total
Barefoot,Schroll ³³ 1996	409H 321M	77a	RR MMPI-D	Id,S,OS,T,Fumo, Ativ.fis.,Depres na base	1,71 P=0,005		1,59 P<0,001		
Whooley,Brown ³⁴ 1998	7518M	6a	HR GDS	Id,hist.IAM,AVC, COPD,HAS,DiabetesM,fumo, função cognitiva e percep saúde		1,8 P=0,003	1,47 P<0,003 (-CA)		
Mendes de Leon ³⁵ 1998 NH EPESE	2812 idosos	9a	RR CES-D	Id,DAC,Fat Risco DAC,func.fis.		H- Sem Assoc M-1,03 P=0,01			H-Sem Assoc. M-1,03 P=0,02
Ford e cols ³⁶ 1998 JH PRECURSORS	1190H jovens	40a	RR Perguntas DSM-III	Id grad.,Col T, ativ. Fis.,fumo, HAS,DiabetesM, Hist. IAM fam.	2,12			2,12	
Sesso e cols ¹⁸ . 1998 Normative Aging Study	1305H idosos	7a	RR MMPI-2 MMPI- Dep SCL-90	Id, fumo, IMC, Hist fam DAC, alcool, PS, PD				1,46 MMPI-2 1,73 SCL-90 2,07 MMPI- Dep	
Ferketich e cols. ²⁰ 2000 NHANES I	5007M 2886H	30a	RR CES-D	Fumo,niv. Soc.ec,HAS, DiabetesM,IMC		H-2,34		H-1,71 M-1,73	
Stric e cols. ³⁷ 2003	318H	3,4a	RC SCL-90 Zung						Sem Assoc
Stric e cols. ³⁸ 2004	206	3a	RC SCL-90 BDI						Sem Assoc.
Dickens e cols. ³⁹ 2004	1034	1a	RC HADS EE CID10		Sem Assoc.	Sem Assoc.	Sem Assoc.		
Gump e cols. ⁴⁰ 2005 MRFIT	12866H	18a	RC CES-D	Id,grupo interv,raca, Nivel instruct, fumo, PS, alcool, ColT,DAC não fatal		1,21 P<0,05	1,15 P<0,01		
Wulsin e cols. ¹³ 2005	3634	6a	RC CES- d>=16	Sexo, Id, fumo, HAS, DiabetesM, IMC, ColT, alcool			1,37 P=0,005		
Parakh e cols. ⁴¹ 2008	284	8a	RC BDI Entrev. Estrut. DSM-IV			Sem Assoc	Sem Assoc		
Vaccarino e cols. ⁴² 2008 WISE	652M	5,9a	RC BDI +DP	Fat. Demográf.,estilo de vida,estado funcional, fumo, SM					4,21 P=0,006
Ahto e cols. ⁴³ 2006	1196 idosos	12a	HR Zung	Idade mais velha, estado marital,Nível Soc. Ec., no. Medicacões		H-1,05 M-1,09 P<0,001			
Rosengren e cols. ⁴⁴ 2004 INTERHEART	Casos- 11.119 Controles- 13.648	---	RC 7 perguntas DSM-IV	Id, sexo, região geog.,fumo	1,55 P<0,0001				
Wellenius ⁴⁵ e cols. 2008 Post-CABG T	1319 pacientes 2496 enxertos	4,2a	RC CES-D	Id, sexo, raça, Intervenção, tempo de tto.				1,50 P=0,02 Progr.no enxerto	
Brown ⁴⁶ e cols	2728	13 a 16a	RR CES-D	Fat. Demograf.,cond. Saúde, comorb.					1,46
Doering ⁴⁷ e cols. 2010 PROMOTION	2325	1a	RC MAAL BSI				2,35 P=0,01 Dep+ansiedade		

Tabela 1: Resultados de estudos sobre a associação entre Depressão e Eventos Maiores.

RC=Razão de Chance,RR=Risco Relativo, EE=Entrevista Estruturada,OS=Pressão Sistólica, PD=Pressão Diastólica,a=anos, HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica, HADS= Hospital Anxiety and Depression Scale, IMC=Índice de

Massa Corporal, GDS= Geriatric Depression Scale, MMPI= Minnesota Multiphasic Personality Inventory, SCL-90= Symptom Checklist-90, MAAF= Multiple Adjective Affect List, BSI= Brief Symptom Inventory,

Um estudo⁴⁸ pesquisou a influência do sexo sobre a prevalência de síndrome coronariana aguda (SCA) e da gravidade da depressão pós-SCA. Um total de 716 homens e 228 mulheres preencheram o questionário para depressão Zung de auto-respostas. Destes pacientes, 250 (35%) homens e 103 (45%) mulheres tinham sintomas depressivos ($P = 0,005$). Os preditores significativos da presença de sintomas depressivos foram sexo feminino (RC = 1,64, 95% CI, 1,19-1,28), diabetes mellitus (RC = 1,42, 95% CI, 1,03-1,97), IAM anterior (RC = 1,56; 95% CI, 1,15-2,20) e tabagismo (RC = 1,41; 95% CI, 1,01-1,97). Houve significativamente mais homens com sintomas depressivos entre aqueles com IAM prévio quando comparado com aqueles sem IAM prévio (45% vs 32%; $P = 0,001$). Os autores concluíram que o sexo feminino é um preditor significativo independente de sintomas depressivos e sua severidade pós-Angina Instável e pós-IAM, e que história de Infarto do Miocárdio prévio é associado com uma maior frequência e gravidade dos sintomas depressivos em homens. Os autores sugerem que estes achados chamam para a triagem de rotina para sintomas depressivos em homens com IAM antes e em mulheres que se apresentam com SCA.

Uma coorte⁴⁹ prospectiva com 799 pacientes, de 1979 a 2009, foi desenvolvida para determinar a relação entre depressão e ansiedade prévia em indivíduos com DAC, medindo desfechos de hospitalização e morte. O MMPI foi utilizado para identificar depressão e ansiedade, e os participantes foram acompanhados de em média 6,2 anos. Depressão e ansiedade foram identificados em 282 (35%) e 210 (26%) participantes, respectivamente. Após ajuste, depressão e ansiedade foram independentemente associadas com 28% (95% IC, 8%-51%) e 26% (95% IC, 3% -53%) mais risco de serem hospitalizados, respectivamente. A depressão também conferiu um risco aumentado de mortalidade por qualquer causa de magnitude similar, enquanto a taxa de risco para a ansiedade não foi estatisticamente significativa. A ocorrência combinada de depressão e ansiedade levou a um aumento de 35% (95% CI, 8% -71%) no risco de hospitalizações. Entre os pacientes com doenças

cardiovasculares, tanto a depressão pré-existente e ansiedade, que ocorrem, em média, 17 anos antes do evento DCV, independentemente mostraram prever interações.

O módulo de depressão e ansiedade do Behavioral Risk Factor Surveillance System 2006⁵⁰ pesquisou indivíduos em 48 estados americanos, buscando a associação entre depressão, ansiedade e DAC. A prevalência de uma história de DAC foi de 15,3% entre a população estudada (amostra de tamanho = 129.499). Pessoas com DAC apresentaram mais depressão atual (15,8% versus 7,1%, aj (95% CI) = 1,69 (1,54-1,85)), depressão na vida (22,3% versus 15,1%, aj (95% CI) = 1,56 (1,45-1,67)) distúrbios ou ansiedade (16,6% versus 10,0%, aj (95% CI) = 1,46 (1,37-1,54)), do que aqueles sem DAC. Sobreviventes de DAC, com baixo nível educacional ou minorias sociais tinham menos probabilidade de receber um diagnóstico de depressão quando comparado com suas contrapartes. DAC está associado significativamente com a depressão e ansiedade. Existem disparidades entre os sobreviventes de DCV sobre o diagnóstico de depressão e ansiedade.

Um estudo⁵¹ com 536 pacientes com DAC usou a HADS para medir ansiedade e depressão e como desfechos, IAM, Insuficiência Cardíaca (IC), morte por AVC e desfecho combinado após 5 anos de seguimento. Prevalência de ansiedade e depressão no início do estudo foi de 32% e 13%, respectivamente. Havia 303 eventos combinados; 140 mortes, 60 pacientes com IAM, 177 pacientes foram admitidos no hospital com insuficiência cardíaca e 60 pacientes tiveram um acidente vascular cerebral. Nem a ansiedade nem a depressão, a qualquer momento foi associado com a mortalidade ou o desfecho combinado. Ansiedade no início do estudo e após 1 ano foi associada a risco aumentado de infarto do miocárdio (RC 2,74; IC 95%: 1,10-6,83), mas foi atenuada após ajuste para outros fatores de risco (RC 1,18; IC 95%: 0,39-3,55). Tanto a ansiedade e depressão em 1 ano foram associados com risco aumentado de acidente vascular cerebral: RC 2,25 (IC 95%: 1,05-4,82) e 2,34 (IC 95%: 0,99-5,50), respectivamente, mas o risco associado com ansiedade foi atenuado após ajuste. Não houve diferenças entre os sexos. Contrariamente às conclusões de recente meta-análise, ansiedade e depressão medidos no início

e após 1 ano não foram associados com resultado adverso em pacientes com DCV, após ajuste multivariado.

Uma coorte⁵² prospectiva com 2728 adultos, com 60 anos ou mais foram recrutados de 1991 a 1993, preencheram CES-D e os desfechos foram IAM, todas as causas de mortalidade e morte cardiovascular. Na base, um total de 423 (15,5%) participantes relataram sintomas elevados de depressão (CES-D escore ≥ 16). Durante os 13 aos 16 anos de seguimento, 1.646 (60,3%) indivíduos morreram devido a qualquer causa, e 727 (26,6%) morreram por doença coronária ou sofreu um Infarto Agudo do Miocárdio. Os indivíduos com sintomas depressivos apresentaram RR = 1,46 (IC95%: 1,20-1,77) quando comparado com aqueles sem sintomas. Estado de depressão também foi um preditor significativo de todas as causas de mortalidade em modelos ajustados.

Um estudo⁵³ examinou se depressão estava associada a 7 anos de mortalidade em pacientes tratados com Intervenção Coronária Percutânea (ICP). Uma coorte consecutiva de 1234 pacientes do Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH). Na base os pacientes completaram HADS para acessar ansiedade e depressão e a escala DS14 para acessar personalidade tipo D. Os desfechos foram mortalidade por todas as causas. A prevalência de depressão (HADS-D ≥ 8) foi 26.2% (324/1236). A incidência de mortalidade por todas as causas em pacientes deprimidos foi de 23.5% (76/324) versus 12.2% (111/910), em não deprimidos. Na análise multivariada, depressão permaneceu independentemente associada com todas as causas de mortalidade (RC=1.63; 95% CI [1.05-2.71], p=.038), depois de ajuste para características clínicas e socio-demográficas e personalidade tipo D. Depressão foi independentemente associada com um risco 1,6 vezes maior de mortalidade em 7 anos, acima e além de ansiedade e personalidade Tipo D.

Gatilho

Para avaliar se humor depressivo pode agir como gatilho para síndrome coronariana aguda, foi realizado um estudo⁵⁴ com 295 homens e mulheres com SCA. O humor depressivo nas duas horas antes do início dos sintomas SCA foi comparado com o mesmo período de 24 horas antes (análise pareada), e com níveis habituais de humor deprimido, usando caso de

cruzamento de métodos. Os resultados demonstraram que 46 (18,2%) pacientes apresentaram humor deprimido nas duas horas antes do início da SCA. As chances de SCA seguintes a humor deprimido foram 2,50 (95%IC 1,05 a 6,56) maiores do que nas 24 horas anteriores, enquanto o risco relativo de aparecimento SCA seguindo humor depressivo foi de 4,33 (IC95% 3,39 a 6,11), em comparação com os níveis normais de humor deprimido. O humor depressivo anterior ao início da SCA foi mais comum em pacientes de baixa renda ($p = 0,032$), e foi associado com o estresse da vida recente, mas não foi relacionado ao estado psiquiátrico.

Uma proporção de síndromes coronárias agudas (SCA) são acionadas de forma aguda por esforço físico, estresse emocional e outros estímulos. Um estudo⁵⁵ buscou avaliar as conseqüências do gatilho para adaptação de longo prazo após SCA. Para isto, foi avaliado o estado de saúde mental e física em 150 homens e 44 mulheres sobreviventes de SCA 12 e 36 meses após eventos cardíacos usando medidas e questionário padronizado. Gatilhos foram avaliados por meio de entrevista, em média 2,56 dias após a admissão hospitalar. Gatilhos emocionais foram definidos como raiva moderada ou intensa, estresse ou tristeza / humor deprimido na 2 h antes do início dos sintomas, enquanto o esforço físico vigoroso foi definida como atividade de ≥ 6 equivalentes metabólicos na hora antes do início dos sintomas. Os resultados demonstraram que gatilhos emocionais foram previsores de ansiedade elevada e mau estado de saúde mental em 12 meses, independentemente da idade, sexo, recidiva status socioeconômico, apresentação ACS, escores de risco de (Global Registry of Acute Coronary Events) Grace, de pré-admissão de medicação, a ansiedade em hospital, história de depressão e de sintomas ($p < 0,001$). Efeitos persistiram em 36 meses. Gatilhos emocionais não foram relacionados para o estado de saúde física durante o acompanhamento. Por outro lado, o estado de saúde física prejudicada foi previsto pelo esforço vigoroso durante o período de aplicação, independentemente de covariáveis ($p = 0,019$). As conclusões do estudo foram que gatilho para SCA tem um impacto a longo prazo para a adaptação e qualidade de vida, com efeitos diferenciais de gatilhos físicos e emocionais.

Uma revisão sistemática⁵⁶ analisou a literatura que trata da associação entre depressão e DAC e constatou que além das questões de tamanho da amostra, características da amostra, e o tempo das medidas, observou-se heterogeneidade nas definições de depressão, publicações com repetição freqüente dos mesmos conjuntos de dados, heterogeneidade das medidas de resultado, uma variedade de abordagens para a seleção co-variável e uma preponderância de artigos de revisão. Apesar desses problemas, a maior parte dos dados provém de estudos prospectivos, com índices reconhecidos de depressão e medidas objetivas de desfecho, que são favoráveis à depressão como um fator de risco cardíaco.

EVENTOS VITAIS, ESTRESSE E DAC

O estudo multicêntrico INTERHEART⁴⁴, pesquisou 11.119 casos com o primeiro IAM até 24 hs do evento e 13.648 controles, em 52 países, buscando fatores de risco para DCV. No caso de estresse psicológico, este foi acessado através de 4 perguntas sobre estresse no trabalho e em casa, estresse financeiro, e eventos vitais maiores. Os resultados demonstraram uma associação significativa do total dos 4 tipos de estresse medidos e DCV, para um $p < 0,0001$. Para vários períodos de estresse geral (trabalho ou casa) uma RC de 1,45 (99% IC 1,30-1,61) e estresse permanente RC 2,17 (99% IC 1,84-2,55). Severo estresse financeiro mostrou RC de 1,33 (99%, IC 1,19-1,48) para os casos e os eventos vitais estressantes no último ano 1,48 (99% IC 1,33-1,64) e depressão nas últimas duas semanas do IAM mostrou RC de 1,55 (1,42-1,69). As diferenças foram independentes do estatus sócio-econômico, fumo, e largamente consistentes entre as regiões, nos diferentes grupos étnicos e entre homens e mulheres. Alto estresse permaneceu significativo para risco de DCV mesmo ajustando para os outros fatores de risco. O estudo encontrou um risco atributável na população que variou de 8 a 16% entre as medidas, somando 33% para todas as variáveis psicossociais, de modo que se estas forem causais de DCV, o risco atributável na população de sofrer IAM se deverá cerca um terço aos fatores

psicossociais, incluindo eventos vitais maiores, falta de controle sobre a vida, depressão, estresse no trabalho, na família e problemas financeiros.

Um estudo⁵⁷ caso-controle pesquisou estresse psicossocial e fatores de risco cardiovascular em 414 indivíduos comparando aqueles com índice de massa corporal (IMC) maior do que 30 com os de IMC <30. Encontrou-se que obesidade estava associada com depressão, mas não com estresse percebido. Estresse percebido, acessado por um questionário estandardizado não se correlacionou positivamente com os fatores de risco tradicionais. Indivíduos acima do peso reportaram significativamente menos atividade física, e o dado baseado na informação do indivíduo pode ser superestimado. Os com IMC > 30 apresentaram 3 vezes mais depressão do que os com IMC < 25. Em contraste com depressão a relação entre estresse psicossocial e DCV é menos clara. O uso de instrumentos estandardizados de medida do estresse é recomendado pelos autores do estudo em futuras pesquisas para aprofundar o estudo da influência do estresse na DCV.

No Whitehall II study⁵⁸, uma coorte prospectiva, um sub-estudo da fase I (1985-1988), com 6895 homens e 3413 mulheres, funcionários públicos britânicos, para investigar a associação entre estresse no trabalho e risco de DCV. Todos os participantes preencheram um questionário auto respondido sobre estresse no trabalho. Os participantes foram acompanhados até o final da fase V (1997-2000), média de 11 anos e os desfechos foram eventos cardiovasculares. Os resultados mostraram que estresse no trabalho, altas demandas, e em alguma extensão, baixo poder de decisão estavam associados com risco aumentado de DCV entre os participantes. Um outro sub-estudo⁵⁹ da fase 3 de 1991-93, com 5533 participantes, acompanhou durante 5 anos indivíduos sem DCV no início do estudo, observando eventos cardiovasculares maiores: morte ou IAM não fatal. Encontrou que estresse no trabalho estava associado a eventos cardiovasculares maiores para indivíduos com baixo risco cardiovascular.

Nicholson e cols⁶⁰ estudaram 5449 indivíduos do estudo Whitehall II (79% do total), com seguimento em média de 6,8 anos pesquisando o papel do estresse persistente, a contribuição de DCV subjacente na base do estudo e o efeito de componentes separados do estresse psicológico na etiologia da DCV. Encontraram que estresse psicológico aumentou o risco para eventos cardiovasculares, sendo o risco mais alto para homens com início recente do

estresse. RC ajustada para idade foi de 1,48(1,03-2,13) para estresse persistente e 1,77(1,13-2,78) para estresse recente. O risco aumentado foi independente para os fatores de risco convencionais, marcadores de DCV não aparente ou possíveis confundidores pesquisados. A maioria dos eventos CV constituiu-se de Angina Pectoris. Os pesquisadores concluíram que o estresse psicológico aumenta o risco de futuro diagnóstico de angina pectoris em homens. O risco não é aumentado pela presença de DCV subjacente. Os achados ressaltam a importância de identificar tanto o papel da aterosclerose subjacente no caminho da doença cardiovascular, como o tempo de ação dos componentes do estresse psicológico.

O Stockholm Female Coronary Risk Study⁶¹ demonstrou que estresse marital, mas não no trabalho, prediz piores prognósticos em mulheres com DCV.

No estudo Nurse's Health⁶² estresse no trabalho não estava associado a um aumento na incidência de DCV.

A associação entre altas demandas no trabalho, baixa amplitude de decisão e estresse no trabalho com fatores de risco para DCV foram estudados no Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study⁶³. Uma coorte prospectiva multicêntrica com 2665 participantes negros e brancos. Os resultados não encontraram uma associação entre os fatores de risco (HAS, uso de álcool ou fumo e altos níveis de colesterol no plasma) e as variáveis de estresse estudadas.

O estudo SHEEP (Stockholm heart epidemiology programme)⁶⁴, um estudo de caso-controle com 1381 participantes, pesquisou todos os casos incidentes de primeiro episódio de IAM em Stockolmo de 92 a 94, buscando o papel do estresse no trabalho como desencadeante de IAM. Os resultados demonstraram uma RC= 6.0 95% IC (1,8- 20,4) de estresse agudo no trabalho para o desencadeamento de IAM durante as primeiras 24 horas após o estresse. Não se encontrou associação entre eventos vitais estressantes no último ano e IAM.

Uma metanálise⁶⁵ incluiu 14 coortes prospectivas e mais de 100.000 empregados encontrou um Risco Relativo ajustado de 1,5 vezes mais casos incidentes de DCV em indivíduos com alto estresse quando comparados com os de baixo estresse, para uma combinação de altos esforços e baixas recompensas e para injustiça organizacional no trabalho.

Segundo uma revisão sistemática⁶⁶, fatores psicossociais ocorrem com DCV em níveis maiores do que ocorreriam ao acaso: 40% dos portadores de DCV possuem alguma forma relevante de depressão, sendo que na população em geral ela aparece em 5 a 10% dos indivíduos. No mesmo paciente cardíaco os fatores psicossociais podem co-ocorrer: depressão e baixo suporte social ou estresse no trabalho e exaustão.

Eventos vitais maiores na vida foram estudados no Copenhagen City Heart Study⁶⁷, uma coorte randomizada com 9542 participantes livres de DCV que foi acompanhada de 91-94 até 2001, tendo observado 443 IAM e 350 AVCs. Não se encontrou associação entre Eventos Vitais Maiores e IAM.

Numa coorte⁶⁸ retrospectiva, que estudou mais de 17.000 indivíduos, foi constatado que experiências adversas na infância, como abuso sexual, negligência ou disfunção parental, aumentaram o risco de desenvolver DCV na vida adulta em 1,5 vezes. O índice chegava a 3,6 vezes quando o número de eventos adversos subia para 7 ou mais. Humor depressivo e propensão para raiva apareceram como mediadores mais importantes nessa relação do que os fatores de risco tradicionais.

Um estudo italiano⁶⁹ de caso-controle pesquisou 97 pacientes com o primeiro episódio de DCV (91 IAM e 6 angina instável) e 97 saudáveis, pesquisando eventos vitais recentes, depressão e desmoralização. Os resultados demonstraram significativamente mais eventos nos casos para $p < 0,001$, transtorno depressivo maior foi diagnosticado em 29,9% dos casos, 9,3% dos pacientes apresentaram depressão menor e 19,6% apresentaram desmoralização.

Para Tennant⁷⁰, a avaliação de eventos de vida é assolada por uma série de problemas metodológicos porque a confiabilidade e a validade das medidas não é inteiramente satisfatória.

Os estudos naturalísticos sobre desastres naturais (eventos vitais estressantes) são evidência que estresse significativo pode precipitar eventos cardiovasculares agudos. Um exemplo é o estudo⁷¹ de base populacional que avaliou o efeito do terremoto Northridge (NEQ) em 17 de janeiro de 1994 no condado de Los Angeles/Califórnia sobre a mortalidade de origem cardiovascular: Doença Coronariana Isquêmica (DCI) e Doença Aterosclerótica

Cardiovascular(DAC). Os pesquisadores analisaram todas as mortes ocorridas neste condado no período anterior, durante e após o terremoto. Os controles foram as mortes nos anos de 92 e 93, comparadas com 94, com n= 19 617 mortes. Foi encontrada uma media de 73 mortes por dia devido a DCI e DAC de 1 a 16 de janeiro de 1994; isto aumentou para 125 no dia do terremoto, e depois decresceu para 57 mortes por dia de 18 a 31/janeiro ($p < 0,00001$, para todas as opções: antes do NEQ vs. dia do NEQ; dia do NEQ vs depois do NEQ; antes do NEQ vs. depois do NEQ). O NEQ estava associado com um aumento nas mortes devido a infarto agudo do miocardio, mas não por cardiomiopatia, doença cardíaca hipertensiva, valvular, doença cerebrovascular e causas não cardiovasculares. O estudo encontrou que, o dia do terremoto compensou o número de mortes faltantes dos 14 dias seguintes (-144) com um excesso de +55 casos. A análise geográfica revelou a distribuição das mortes por DCI e DAC em torno do epicentro do terremoto.

EVIDÊNCIAS FISIOPATOLÓGICAS

Hiperatividade Hipotálamo-Pituitária-Adrenocortical e Simpáticoadrenal

Dois componentes centrais para as reações de resposta a estresse denominadas “luta e fuga” são o eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenocortical (HPA) e o eixo simpáticoadrenal^{72,73}. Em resposta ao estresse, neurônio hipotalâmicos contendo fator de liberação de corticotrofina (CRF) aumentam a síntese e liberação de corticotrofina (ACTH), beta-endorfina e outros produtos pró-opiomelanocortin (POMC) da glândula pituitária anterior. Muitos estudos têm documentado evidências de hiperatividade do eixo HPA em pacientes com depressão maior livres de medicação⁷⁴⁻⁷⁶ (por exemplo, elevada concentração de fator de liberação de corticotrofina (CRF) no fluido cérebro-espinal ou o aumento do número de neurônios hipotalâmicos e do tamanho das glândulas pituitária e adrenal observado em estudo *post mortem* de pacientes com depressão comparando-se com controles⁷⁷. Sabe-se de longa data que a administração de corticosteróides induz à hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipertensão.

Outra ação indutora de aterosclerose dos esteróides inclui injúria às células endoteliais vasculares⁷⁸ e íntima⁷⁹ e inibição da sua recuperação⁸⁰. A elevação dos níveis plasmáticos matinais de cortisol está correlacionada significativamente com aterosclerose coronária de moderada a severa em homens jovens e de meia idade⁸⁹.

O Sistema Nervoso Simpático (SNS) e a medula adrenal constituem o sistema simpático-adrenal, que controla a liberação de catecolaminas. Condições fisiológicas e patológicas que causam ativação simpático-adrenal incluem a atividade física, isquemia arterial coronária, insuficiência cardíaca e estresse mental⁹⁰. Na depressão unipolar a hipersecreção de noraepinefrina (NE) foi documentada pela elevação da NE no plasma e de seus metabólitos⁹⁰ e pela elevação da NE e de seus metabólitos na urina, embora existam estudos discordantes. A hiperatividade simpático-adrenal contribui para o desenvolvimento da DCV através do efeito das catecolaminas sobre o coração, vasos sanguíneos e plaquetas: modifica a função das plaquetas circulantes através de efeito direto sobre estas, promove alterações hemodinâmicas, aumento dos lipídios circulantes e promove inibição da síntese eicosanoide vascular⁹¹.

Diminuição da Taxa de Variabilidade da Frequência Cardíaca

A diminuição da taxa de variabilidade da frequência cardíaca tem sido observada em pacientes deprimidos em comparação com não deprimidos⁹², provavelmente refletindo uma diminuição no matiz parassimpático, predispondo os pacientes a arritmias ventriculares e possivelmente sendo responsável pela expressiva incidência de morte cardiovascular encontrada em pacientes com doença cardiovascular com comorbidade de transtorno depressivo maior.

Alterações em Receptores Plaquetários e/ou Reatividade Plaquetária

As plaquetas possuem um papel central na hemostasia, na trombose, no desenvolvimento da aterosclerose e nas síndromes coronárias agudas⁹³ através

de sua interação com os componentes sub-endoteliais dos vasos sanguíneos danificados e fatores de coagulação plasmáticos. Pacientes deprimidos jovens, clinicamente saudáveis, quando comparados com controles, apresentaram ativação plaquetária de base aumentada, assim como responsividade plaquetária aumentada^{94,95}. Serotonina secretada por plaquetas induz tanto agregação plaquetária, como vasoconstrição coronária, ambas mediadas por receptores 5-HT₂. Hipertensão essencial, níveis plasmáticos elevados de colesterol, idade avançada e consumo de cigarros, que são fatores reconhecidamente de risco para DCV, todos contribuem para ativação plaquetária mediada pela 5-HT₂. Alterações na ativação plaquetária mediada pela 5-HT₂ tem sido descritas em doenças afetivas, especialmente na depressão maior⁹⁶.

Secreção Aumentada de Citoquinas Pró-Inflamatórias

De acordo os estudos de Ross⁹⁷, a inflamação e a conseqüente secreção de citocinas pró-inflamatórias pode mediar a associação entre e progressão aterosclerótica e depressão. Durante a inflamação, infecção e outras condições⁹⁸, polipeptídeos de sinalização intracelular conhecidos como citocinas são secretados por células endoteliais, fibroblastos, macrófagos, e monócitos. Enquanto as citocinas exercem uma variedade de efeitos na fase aguda de resposta inflamatória, as citocinas pró-inflamatórias, como interleukin IL-1, IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF-alpha) estimulam a produção de proteínas de fase aguda hepato-derivadas, como a proteína C-reativa e o fibrinogênio, além de induzirem um comportamento “doente”: conjunto inespecífico de sinais e sintomas que acompanham a resposta inflamatória, que inclui fadiga, anorexia, anedonia, diminuição da atividade psicomotora e dos cuidados básicos⁹⁹, que se sobrepõem aos sintomas de depressão. Encontrou-se que o Interleukin (IL-6) está elevado em muitos pacientes com depressão¹⁰⁰⁻¹⁰², assim como o fibrinogênio¹⁰²⁻¹⁰³.

O Cardiovascular Risk in Young Finns study¹⁰⁴, com 1.596 indivíduos, buscou o efeito interativo entre exaustão vital e disfunção endotelial em aterosclerose pré-clínica, acessada através da espessura da camada intima-média carótida. De acordo com o modelo de resposta à lesão da aterosclerose, o

comprometimento endotelial indicado por uma baixa resposta de dilatação mediada pelo fluxo é um fator disfuncional precoce no desenvolvimento da aterosclerose. O presente estudo encontrou uma interação significativa entre dilatação mediada pelo fluxo e exaustão Vital para os participantes com baixos valores de dilatação mediada por fluxo, mas não entre aqueles que apresentaram valores médios ou elevados que podem indicar a boa saúde vascular. Os resultados sugerem que a exaustão Vital está relacionada a um aumento da espessura da camada íntima-média apenas entre os indivíduos com muito baixa resposta de dilatação fluxo-mediada

Para avaliar¹⁰⁵ se inflamação é um mecanismo que liga a depressão a doenças cardiovasculares foram realizadas medidas de proteína C-reativa (PCR) e interleucina (IL) -6 em 559 mulheres com suspeita de isquemia coronariana que completaram a escala BDI na base e foram acompanhados durante 5,9 anos. Foram considerados indicadores de depressão passada e atual para classificar as participantes em 3 grupos: 1) depressão, tendo ambos os sintomas depressivos elevados ($BDI > \text{ou} = 10$) e um diagnóstico prévio do tratamento da depressão requer; 2) depressão possível, com um ou outro indicador, mas não tanto e 3) sem depressão, não tendo indicador de depressão. O principal resultado foi a incidência de eventos cardiovasculares (hospitalização por infarto do miocárdio não-fatal, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, e mortalidade cardiovascular). Os resultados demonstraram que em comparação com mulheres sem depressão, as mulheres com depressão tinham um CRP 70% maior ($p = 0,0008$) e maior de 25% de IL-6 ($p = 0,04$), enquanto as mulheres com depressão possível teve 30% maior do CRP ($p = 0,02$) e 28% mais elevada de IL-6 ($p = 0,01$). A depressão foi um preditor significativo de DCV (RC 2,58, $p = 0,0009$), mas possível depressão não (RC 1,12, $p = 0,68$). O ajuste para fatores de outros pacientes não afetou substancialmente os resultados. A adição de PCR reduziu a estimativa para a depressão em 13% e adição de IL-6 a diminuição foi de 4%. Tanto depressão como biomarcadores inflamatórios permaneceram como preditores independentes de prognóstico. Apesar de sua forte associação com a depressão, biomarcadores

inflamatório explicam apenas uma pequena parte da associação entre depressão e a incidência de DCV.

Um estudo¹⁰⁶ com coelhos demonstrou que estresse psicológico crônico induz inflamação vascular via TNF- α e p38/JNK, o que pode contribuir para o desenvolvimento da aterosclerose.

Um estudo¹⁰⁷ pesquisou a associação de um comportamento semelhante ao depressivo, em ratos, com alterações periféricas de citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , TNF α e IL-6, bem como ao nível do neuroinflamação, quantificando a expressão de CD11b em áreas do cérebro que se sabe estarem envolvidos em fisiopatologia da depressão. Os resultados indicaram que a ativação da microglia, mostrando um fenótipo inflamatório, apresentou-se significativamente aumentada nas áreas implicadas na fisiopatologia da depressão: nos córtices infralímbico, cíngulo e medial orbitais, nucleus accumbens, caudato putamen, amígdala e hipocampo do cérebro dos ratos, enquanto que os níveis de citocinas pró-inflamatórias não diferiram entre os grupos. Esta descoberta sugere que ocorre neuroinflamação na depressão e esta pode estar implicada na resposta comportamental do sujeito.

INTERVENÇÕES

A literatura científica apresenta alguns ensaios clínicos pequenos e/ou abertos e poucos multicêntricos, limitando o conhecimento do meio médico e o benefício dos pacientes sobre a ampla gama de tratamentos para depressão existentes na atualidade. Roose e cols.¹⁰⁸ realizaram um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego que estudou 81 indivíduos com DAC e depressão, fazendo uso por duas semanas de placebo, seguidas de paroxetina x nortriptilina, em doses terapêutica por seis semanas. Os resultados, analisados por intention-to-treat, mostraram que ambos os medicamentos foram igualmente efetivos para os sintomas depressivos, mas a nortriptilina mostrou significativamente maiores índices de eventos cardíacos adversos graves, quando comparada com a paroxetina. Este pesquisador realizou um outro ensaio clínico¹⁰⁹ aberto por 7 semanas, com fluoxetina, em 27 indivíduos deprimidos, que

apresentavam doença cardíaca congestiva, problemas de condução e/ou arritmias. O estudo, embora limitado pela pequena amostra, não demonstrou significativas alterações na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e nem de eventos cardíacos adversos maiores. Estes ensaios com avaliadores não-cegos possuem a desvantagem de que os avaliadores que medem a depressão serem os mesmos que avaliam os efeitos adversos, o que pode comprometer os resultados.

O estudo SADHART²⁸ (Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial), é um ensaio clínico randomizado multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, que pesquisou 369 indivíduos com síndrome coronariana aguda ou pós-infarto do miocárdio e transtorno depressivo maior, comparando a eficácia de sertralina x placebo. A randomização foi estratificada pela percentagem da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e pela gravidade do transtorno depressivo maior. Os participantes fizeram uso de placebo durante 2 semanas, sendo reavaliados por psiquiatras para ver se os sintomas de depressão maior se mantinham, e depois fizeram uso de sertralina durante 24 semanas. Os resultados demonstraram que a sertralina mostrou-se segura para o uso nestes pacientes e significativamente mais eficaz para o tratamento do transtorno depressivo do que placebo. O estudo de seguimento⁶⁹ com os indivíduos da amostra inicial, com média de 6,7 anos, demonstrou que os casos mais graves de depressão ou aqueles que não mostraram melhora após 6 meses de tratamento apresentaram duas vezes mais chance de óbito do que os outros casos. Os autores consideraram que, como depressão persistente aumenta a mortalidade e diminui a aderência ao tratamento, os médicos precisam tratar agressivamente a depressão e serem diligentes na promoção do tratamento medicamentoso para a doença cardiovascular.

Koszycki e cols.¹¹⁰ realizaram um ensaio aberto com 17 indivíduos portadores de doença arterial coronariana estável e depressão maior que receberam terapia inter-pessoal por 12 semanas. Os resultados mostraram 53% dos pacientes com remissão dos sintomas depressivos, independentemente do uso de medicação para depressão.

Foram realizadas duas coortes prospectivas¹¹¹ com pacientes após primeiro IAM, a primeira foi recrutada de 1994 a 1997 (n = 206), e a segunda

entre 1997 e 1999 (n = 206). Todos os pacientes foram examinados a cada 3 meses para a depressão usando o SCL-90, Zung ou SCL-90, BDI e HADS até 12 meses pós-IAM. Depressão Maior foi confirmada com entrevista padronizada baseada nos critérios do DSM-IV. Desfechos relativos a eventos cardíacos maiores e consumo de cuidados de maior saúde foram avaliados durante um 1 a 6 anos de acompanhamento de época. Pacientes com depressão maior foi proposto tratamento no duplo-cego placebo-controlado com fluoxetina (n = 54). Os resultados demonstraram que depressão foi preditor de aumento do consumo de cuidados de saúde, mas não de eventos cardíacos maiores, como morte cardíaca e infarto recorrente no primeiro infarto do miocárdio (IM) até 6 anos pós-IM. Este achado está em contraste com os achados da literatura, indicando que em populações de pacientes com infarto do miocárdio em primeiro lugar e recorrente mista, a depressão é um fator de risco para mortalidade cardíaca. Em contraste com a depressão, sintomas de ansiedade foram preditivos de mortalidade cardíaca e IAM recorrente nos pacientes do estudo independentemente de outros fatores de risco de mortalidade cardíaca.

O estudo CREATE¹¹², um ensaio clínico randomizado, controlado, pesquisou 284 pacientes com CAD estável e depressão maior, randomizando-os em 4 grupos: terapia interpessoal + tratamento clínico x tratamento clínico e citalopram x placebo. Os tratamentos duraram 12 semanas. Os resultados demonstraram uma superioridade do citalopram sobre o placebo com um tamanho de efeito sobre a depressão de pequeno a médio, e não houve superioridade da terapia interpessoal sobre o tratamento clínico.

O Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) study¹¹³, é um ensaio clínico multicêntrico randomizado, que pesquisou 2481 patients com até 28 dias após infarto agudo do miocárdio e depressão ou baixo suporte social. Os indivíduos foram randomizados para terapia cognitivo-comportamental ou tratamento usual. Para os indivíduos com depressão severa ou intratável, foi usada medicação antidepressiva com Inibidores Seletivos da Recaptacão da Serotonina. Após 6 meses de seguimento, encontrou-se melhora significativa nos níveis de depressão e qualidade de vida nos que receberam a intervenção, mas não se observou diferenças nos eventos cardiovasculares. Saab e cols¹¹⁴, realizaram uma análise secundária dos dados do ENRICH

encontrando na análise multivariada ajustada que terapia individual + de grupo associou-se significativamente a uma redução de 23% nos desfechos combinados (mortalidade por todas as causas e/ou Infarto Agudo do Miocárdio não fatal), quando comparado com o tratamento tradicional. A terapia individual não mostrou diferenças significativas.

A fim de determinar se a melhora no humor afeta a desregulação autonômica, a disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário, fatores de risco tradicionais e proteína C reativa em indivíduos deprimidos com elevado risco cardiovascular, foi realizado um ensaio clínico randomizado¹¹⁵ com 48 sujeitos testando terapia cognitivo-comportamental (até 10 sessões) x controles (lista de espera). Ao final do tratamento, o grupo intervenção mostrou significativa melhora nos sintomas depressivos, mas a melhora do humor não mostrou impacto sobre os outros fatores pesquisados.

Strik e cols¹¹⁶ realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, com 54 indivíduos, para avaliar a eficácia e segurança da fluoxetina no tratamento de pacientes com depressão maior após o primeiro infarto do miocárdio. Os resultados demonstraram uma superioridade da fluoxetina sobre placebo de 48 x 26%, $p=0,5$ ao final de 25 semanas. A fluoxetina mostrou-se uma droga segura para uso nestes indivíduos.

Foi realizada uma metanálise¹¹⁷ para avaliar a efetividade do tratamento da depressão na saúde mental e física relacionados à qualidade de vida dos pacientes com doença cardíaca. Foram selecionados 5 ensaios-clínicos randomizados, controlados, que incluíram 2105 participantes (1058 intervenção vs 1047 controles). Comparado com os controles, aos 6 meses de tratamento, os do grupo intervenção demonstraram melhoras significativas no HRQOL mental (diferença standartizada de médias = -0,29 (-0,38 a -0,20), ($p <,00001$); $I = 0\%$). O tratamento da depressão teve impacto modesto no HOQOL físico (diferença standartizada de médias = -0,14 (-0,24 a -0,04) ($P = ,009$); $I = 15\%$).

CONCLUSÕES

Doença cardíaca e depressão afetam um significativo número de indivíduos a cada ano e o efetivo tratamento destes pacientes representa um importante impacto de saúde pública.

Têm-se acumulado evidências que sugerem que depressão maior está associada com a elevação drástica da morbidade e mortalidade pós-infarto do miocárdio e isto corrobora a hipótese de que ela funciona como fator de risco independente no desenvolvimento da doença coronária aterosclerótica. No entanto, a relação entre Depressão e Doença Cardiovascular é complexa e bidirecional. Bidirecional, porque as doenças crônicas levam a sintomas depressivos nos indivíduos que as sofrem. E complexa, porque a multiplicidade de síndromes depressivas, cada qual com suas etiologias, características e prognósticos singulares, dificulta os grandes estudos epidemiológicos pela variedade de constructos e serem medidos. Ainda é prematuro afirmar que Depressão possui uma relação causal com mortalidade por DAC, mas existem razões para se acreditar que depressão pode tanto contribuir, quanto ser consequência do processo inflamatório na DCV.

O tratamento com ADTs¹¹⁸ é eficaz para depressão, mas estes medicamentos possuem efeitos arritmogênicos, prolongam a condução cardíaca e causam hipotensão ortostática, esta última, muito comumente. Mas não diminuem a FEVE, mesmo em pacientes com prejuízo de função do VE. Os ISRS, quando comparados com os ADTs, são um pouco menos eficazes para o tratamento da depressão, mas apresentam-se com menos efeitos colaterais, mais seguros para uso nestes pacientes. Estudos com pacientes cardíacos tem mostrado que estresse, isolamento social, menor nível educacional e renda estão associados com piores prognósticos da DAC, e que intervenções psicossociais são necessárias no tratamento destes pacientes.

Através desta revisão sistemática, constata-se que são necessários, na literatura científica sobre os pacientes com DAC, estudos que avaliem mais detalhadamente como se comportam os vários quadros de depressão, e sua implicação no prognóstico da DAC. Nesta revisão, encontrou-se apenas um estudo que buscou separar os diferentes diagnósticos, e com isso avaliar as diferenças nos desfechos, em relação aos mesmos. Os estudos que se preocuparam em estudar pacientes com DM puderam estudar melhor esta

patologia, sem os confundidores de outros diagnósticos de depressão, embora ainda faltem estudos sobre distímia, depressão reativa à doença cardíaca, depressão medicamentosa. Como se comportam os quadros depressivos após o IAM? Quais os dados epidemiológicos das diferentes síndromes depressivas para os pacientes com DAC? Todas estas perguntas precisam ser respondidas, pois tratando-se de entidades nosológicas diferentes, como poderíamos chegar a uma conclusão sobre sobre depressão ser ou não um fator de risco para DAC?

REFERÊNCIAS

1. World Health Statistics:2012.World Health Organization.WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
2. OMS-Fact sheetNo.317.September 2011.
[HTTP://WWW.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/em/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/em/)
3. OMS.http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/
4. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry 2005 Jun;62(6):593-602.
5. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. Biol Psychiatry 2003 Aug 1;54(3):227-40.
6. CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde- Décima Revisão. OPAS,OMS,2003.
7. DSM-IV-TR: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª. Edição, Texto Revisado. APA, Tradução Brasileira da ARTMED, 2000
8. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry: Seventh Edition. Lippincott Williams & Wilkins. II(25.9):1835. 2000.
9. Lazarus R. Psychological stress and the coping process. In: Lipowski, Z. S. Psychosomatic medicine: current trends and clinical applications. New York: Oxford University Press, 1977.
10. Selye H. History and present status of the stress concept. In: Goldberger, L.; Breznit, M. (Ed.). Handbook of stress: theoretical and clinical aspects. London: Free Press, 1984.
11. Lippi G, Montagnana M, Favaloro E & Franchini M. Mental Depression and Cardiovascular Disease: A Multifaceted, Bidirectional Association. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 2009;35(3):325-336.
12. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and metanalysis. Am J Prev Med 2002;23:51-61.
13. Wulsin LR & Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. Psychosom Med 2006;65: 201-10.
14. 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 Dec;27(23):2763-74.
15. Van Der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C & Beekman A. Depression and the risk of cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22: 613-26.
 16. Lesperance F & Frasere-Smith N. Depression and coronary artery disease: time to move from observation to trials. *JAMC* 2003 Mar 4;168(5):570-1.
 17. Hayward C. Psychiatric illness and cardiovascular disease risk. *Epidemiol Rev* 1995;17:129-138.
 18. Sesso HD, Kawachi I, Vokonas PS, Sparrow D. Depression and the risk of coronary heart disease in the normative aging study. *Am J Cardiol* 1998 Oct 1; 82(7): 851-856.
 19. Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M Dobs A, Furberg CD. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. *Circulation* 2000 Oct 10;102(15):1773-1779.
 20. Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2000 May 8; 160(9):1261-1268.
 21. Penninx BW, Beekman AT, Honig A, Deeg DJ, Schoevers RA, van Eijk JT, van Tilburg W. Depression and cardiac morbidity: results from a community based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2001 Mar; 58:221-227.
 22. Williams R, Schneiderman N. Resolved: psychosocial interventions can improve clinical outcomes in organic disease. *Psychosom Med* 2002;64:552-557.
 23. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JG, Ormel J, van Veldhuisen DJ, van den Brink RH, van den Berg MP. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2004 Nov-Dec;66(6):814-22.
 24. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry* 2011 May-Jun;33(3):203-16.
 25. Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, Fauerbach JA, Bush DE, Ziegelstein RC. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med* 2006 Jan;21: 30-38.

26. Janszky I, Ahlbom A, Hallqvist J, Ahnve S. Hospitalization for depression is associated with an increased risk for myocardial infarction not explained by lifestyle, lipids, coagulation, and inflammation: the SHEEP Study. *Biol Psychiatry* 2007 Jul 1;62(1):25-32.
27. Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry* 2008 Jan;65(1):62-71.
28. Glassman AH, Bigger JT Jr, Gaffney M. Psychiatric characteristics associated with long-term mortality among 361 patients having an acute coronary syndrome and major depression: seven-year follow-up of SADHART participants. *Arch Gen Psychiatry* 2009 Sep;66(9):1022-9.
29. O'Neil A, Williams ED, Stevenson CE, Oldenburg B, Berk M, Sanderson K. Comorbid cardiovascular disease and depression: sequence of disease onset is linked to mental but not physical self-rated health. Results from a cross-sectional, population-based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012 Jul;47(7):1145-51.
30. Lett H, Ali S, Whooley M. Depression and cardiac function in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Psychosom Med* 2008 May;70(4):444-9.
31. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M. Major depression before and after myocardial infarction: it's nature and consequences. *Psychosom Med* 1996 Mar-Apr;58(2):99-110.
32. de Jonge P, van den Brink RH, Spijkerman TA, Ormel J. Only Incident Depressive Episodes After Myocardial Infarction Are Associated With New Cardiovascular Events. *J Am Col Cardiol* 2006;48(11): 2204-2208.
33. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996 Jun 1;93(11):1976-80.
34. Whooley MA, Browner WS. Association between depressive symptoms and mortality in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1998 Oct 26;158(19):2129-35.
35. Mendes de Leon CF, Krumholz HM, Seeman TS, Vaccarino V, Williams CS, Kasl SV, Berkman LF. 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 Nov 23;158(21):2341-8.
36. 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 Jul 13;158(13):1422-6.

37. Strik JJ, Denollet J, Lousberg R, Honig A. Comparing symptoms of depression and anxiety as predictors of cardiac events and increased health care consumption after myocardial infarction. *Am Coll Cardiol* 2003 Nov 19; 42(10):1801-7.
38. Strik JJ, Lousberg R, Cheriex EC, Honig A. One year cumulative incidence of depression following myocardial infarction and impact on cardiac outcome. *J Psychosom Res* 2004 Jan; 56(1):59-66.
39. Dickens CM, McGowan L, Percival C, Douglas J, Tomenson B, Cotter L, Heagerty A, Creed FH. Lack of a close confidant, but not depression, predicts further cardiac events after myocardial infarction. *Heart* 2004 May; 90(5):518-22.
40. Gump BB, Matthews KA, Eberly LE, Chang YF; MRFIT Research Group. Depressive symptoms and mortality in men: results from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Stroke* 2005 Jan; 36(1):98-102.
41. Parakh K, Thombs BD, Fauerbach JA, Bush DE & Ziegelstein RC. Effect of Depression on Late (8 years) Mortality After Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2008 Mar 1; 101(5) 602-606.
42. Vaccarino V, McClure C, Johnson BD, Sheps DS, Bittner V, Rutledge T, Shaw LJ, Sopko G, Olson MB, Krantz DS, Parashar S, Marroquin OC, Merz CN. Depression, the metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Psychosom Med* 2008 Jan 70(1):40-8.
43. Ahto M, Isoaho R, Puolijoki H, Vahlberg T, Kivelä SL. Stronger symptoms of depression predict high coronary heart disease mortality in older men and women. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007 Aug; 22(8):757-63.
44. Rosengreen A, Hawken S, Ôunpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthi-amorn C & Sato H, Yusuf S, for the INTERHEART investigators. Association of psychological risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 953-962.
45. 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 May 6; 117(18):2313-9.
46. Brown JM, Stewart JC, Stump TE, Callahan CM. Risk of coronary heart disease events over 15 years among older adults with depressive symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011 Aug; 19(8):721-9.
47. Doering LV, Moser DK, Riegel B, McKinley S, Davidson P, Baker H, Meischke H, Dracup K. Persistent comorbid symptoms of depression and anxiety predict mortality in heart disease. *Int J Cardiol* 2010 Nov 19; 145(2):188-92.

48. Naqvi TZ, Rafique AM, Andreas V, Rahban M, Mirocha J, Naqvi SS. Predictors of depressive symptoms post-acute coronary syndrome. *Gen Med* 2007 Dec; 4(4):339-51.
49. Chamberlain AM, Vickers S, Colligan RC, Weston SA, Rumman TA, Roger VL. Associations of preexisting depression and anxiety with hospitalization in patients with cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2011 Nov;86(11):1056-62.
50. Fan AZ, Strine TW, Jiles R, Mokdad AH. Depression and anxiety associated with cardiovascular disease among persons aged 45 years and older in 38 states of the United States, 2006. *Prev Med* 2008 May;46(5):445-50.
51. Kornerup H, Zwisler AD, Prescott E; DANREHAB Group, Copenhagen, Denmark. No association between anxiety and depression and adverse clinical outcome among patients with cardiovascular disease: findings from the DANREHAB trial. *J Psychosom Res* 2011 Oct;71(4):207-14.
52. Brown JM, Stewart JC, Stump TE, Callahan CM. Risk of coronary heart disease events over 15 years among older adults with depressive symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011 Aug;19(8):721-9.
53. Damen NL, Versteeg H, Boersma E, Serruys PW, van Geuns RJ, Denollet J, van Domburg RT, Pedersen SS. Depression is independently associated with 7-year mortality in patients treated with percutaneous coronary intervention: Results from the RESEARCH registry. *Int J Cardiol* 2012 May 3, in press.
54. Steptoe A, Strike PC, Perkins-Porras L, McEwan JR, Whitehead DL. Acute depressed mood as a trigger of acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry* 2006 Oct 15;60(8):837-42.
55. Bhattacharyya MR, Perkins-Porras L, Wikman A, Steptoe A. The long-term effects of acute triggers of acute coronary syndromes on adaptation and quality of life. *Int J Cardiol* 2010 Feb 4;138(3):246-52.
56. Frasurre-Smith N, Lespérance F. Reflections on depression as a cardiac risk factor. *Psychosom Med* 2005 May-Jun;67 Suppl 1:S19-25.
57. Lahiri K, Rettig-Ewen, Bohm M & Laufs U. Perceived psychosocial stress and cardiovascular risk factors in obese and non-obese patients. *Clin Res Cardiol* 2007 Jun;96:365-374.
58. Kuper H & Marmot M. Job strain, job demands, decision latitude, and risk of coronary heart disease within the Whitehall II study. *J Epidemiol Community Health* 2003 Feb;57(2):147-153.
59. Kivimaki M, Nyberg ST, Batty D, Shipley MJ, Ferrie JE, Virtanen M, Marmot MG, Vahtera J, Singh-Manoux A & Hamer M. Job strain improves risk prediction for coronary heart disease beyond the standard Framingham risk score? The Whitehall II study. *Int J Epidemiol* 2011 Dec;40(6):1577-84.

60. Nicholson A, Fuhrer R, Marmot M. Psychological Distress as a Predictor of CHD Events in Men: the effect of persistence and Components of Risk. *Psychosom Med* 2005 Jul-Aug;67(4):522-530.
61. Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *JAMA* 2000 Dec 20;284(23):3008-14.
62. Lee S, Colditz G, Berkman L, Kawachi I. A prospective study of job strain and coronary heart disease in US women. *Int J Epidemiol* 2002 Dec;31(6):1147-53.
63. Greenlund KJ, Liu K, Knox S, McCreath H, Dyer AR, Gadin J. Psychosocial work characteristics and cardiovascular disease risk factors in young adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Disease in Young Adults. Soc Sci Med* 1995 Sept;41(5):717-23.
64. Moller J, Theorell T, de Faire U, Ahlbom A, Hallqvist J. Work related stressful life events and the risk of myocardial infarction. Case-control and case-crossover analyses within the Stockholm heart epidemiology programme (SHEEP). *J Epidemiol Community Health* 2005 Jan;59:23-30.
65. Kivimäki M, Virtanen M, Elovainio M, Kouvonen A, Väänänen A, Vahtera J. Work stress in the etiology of coronary heart disease-- a meta-analysis. *Scand J Work Environ Health* 2006 Dec;32(6):431-42.
66. Von Känel R. Psychological stress and cardiovascular risk-current opinion. *Swiss Med Wkly* 2012 Jan 20;142:0.
67. Kornerup H, Osler M, Boysen G, Barefoot J, Schnohr P, Prescott E. Major life events increase the risk of stroke but not of myocardial infarction: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010 Feb;17(1):113-8.
68. Dong M, Giles WH, Felitti VJ, Dube SR, Williams JE, Chapman DP, Anda RF. Insights into casual pathways for ischemic heart disease: adverse childhood experiences study. *Circulation* 2004 Sept 28;110(13):1761-6.
69. Rafanelli C, Roncuzzi R, Milaneschi Y, Tomba E, Colistro MC, Pancaldi LG, Di Pascuale G. Stressful Life Events, Depression and Demoralization as Risk Factors for Acute Coronary Heart Disease. *Psychother Psychosom* 2005;74:179-184.
70. Tennant C, Bebbington P, Hurry J. The role of life events in depressive illness: is there a substantial causal relation? *Psychol Med* 1981 May;11(2):379-89.

71. Kloner RA, Leor J, Poole WK, Perritt R. Population-based analysis of the effect of the Northridge Earthquake on cardiac death in Los Angeles County, California. *J Am Coll Cardiol* 1997 Nov 1;30(5):1174-80.
72. Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G et al. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984 Dec 14 ;226(4680):1342-4.
73. Banki CM, Karmasci L, Bissette G, Nemeroff CB. CSF corticotropin-releasing and somatostatin in major depression: response to antidepressant treatment and relapse. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992 Jun;2(2):107-13.
74. Risch SC, Lewine RJ, Kalin NH, Jewart RD, Risby ED, Caudle JM, Stipetic M, Turner J, Eccard MB, Pollard WE. Limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and ventricular-to-brain ratio studies in affective illness and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1992 Feb;6(2):95-100.
75. Raadsheer FC, van Heerikhuizen JJ, Lucassen PJ, Hoogendijk WJ, Tilders FJ, Swaab DF. Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. *Am J Psychiatry* 1995 Sept;152(9):1372-6.
76. Bjorkerud S (Ed.). Effect of adrenocortical hormones on the integrity of rat aortic endothelium. Berlin: Springer-Verlag, 1973.
77. Valigorsky JM. Metaplastic transformation of aortic smooth muscle cells in cortisone-induced dissecting aneurysms in hamsters. *Fed Proc* 1969;28:802.
78. Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* 1976;193:1094-100.
79. Troxler RG, Sprage EA, Albanese RA, Fuchs R, Thompson AJ The association of elevated plasma cortisol and early atherosclerosis as demonstrated by coronary angiography. *Atherosclerosis* 1977 Feb;26(2):151-62.
80. Veith RC, Lewis L, Linares OA, Barnes RF, Raskind MA, Villacres EC, Murburg MM, Ashleigh EA, Castillo S, Peskind ER, et al. Sympathetic nervous system activity in major depression: Basal and desipramine – induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiatry* 1994 May;51(5):411-22.
89. Carney RM, Freedland KE, Veith RC, Cryer PE, Skala JA, Lynch T, Jaffe AS. Major depression, heart rate, and plasma norepinephrine in patients with coronary heart disease. *Biological Psychiatry* 1999 Feb 15;45(4):458-63.
90. Kubzansky LD, Kawachi I, Weiss ST, Sparrow D. Anxiety and coronary heart disease: a synthesis of epidemiological, psychological, and experimental evidence. *Ann Behav Med* 1998 Spring; 20(2):47-58.

91. Anfossi G, Trovati M. Role of catecholamines in platelet function: pathophysiological and clinical significance. *Eur J Clin Invest* 1996 May;26(5):353-70.
92. Stein PK, Carney RM, Freedland KE, Skala JA, Jaffe AS, Kleiger RE, Rottman JN. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary artery disease. *J Psychosom Res* 2000 Apr-May;48(4-5):493-500.
93. Lefkowitz J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995 Jun;332(23):1553-9.
94. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S, Marzec U, Harker LA, Nemeroff CB. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996 Oct;153(10):1313-7.
95. Kuijpers PM, Hamulyak K, Strik JJ, Wellens HJ, Honig A. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in post-myocardial infarction patients with major depression. *Psychiatry Res* 2002 Mar 15;109(2):207-10.
96. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem* 1994 Feb;40(2):288-95.
97. Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* 1976 Sept 17;193(4258):1094-100.
98. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999 Feb 11;340(6):448-54.
99. Yirmiya R. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain Res* 1996 Mar 4;711(1-2):163-74.
100. Maes M, Delange J, Ranjan R, Meltzer HY, Desnyder R, Cooremans W, Scharpe S. Acute phase proteins in schizophrenia, mania, and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res* 1997 Jan 15;66(1):1-11.
101. Musselman DL, Miller AH, Porter MR, Manatunga A, Gao F, Penna S, Pearce BD, Landry J, Glover S, McDaniel JS, Nemeroff CB. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression. *Am J Psychiatry* 2001 Aug;158(8):1252-7.
102. Miller GE, Stetler CA, Carney RM, Freedland KE, Banks WA. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002 Dec 15;90(12):1279-83.
103. Gumnick JF, Pearce BD & Miller AH. The impact of depression on the immune system and immune-related disorders. In: Thakore, J. (Ed.). *Physical consequences of depression*. England: Wrightson Biomedical 2001:153-80.

104. Chumaeva N, Hintsanen M, Ravaja N, Juonala M, Raitakari OT, Keltikangas-Järvinen L. Chronic stress and the development of early atherosclerosis: moderating effect of endothelial dysfunction and impaired arterial elasticity. *Int J Environ Res Public Health* 2009 Dec;6(12):2934-49.
105. Vaccarino V, Johnson BD, Sheps DS, Reis SE, Kelsey SF, Bittner V, Rutledge T, Shaw LJ, Sopko G, Bairey Merz CN; National Heart, Lung, and Blood Institute. Depression, inflammation, and incident cardiovascular disease in women with suspected coronary ischemia: the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol* 2007 Nov 20;50(21):2044-50.
106. Lu XT, Liu YF, Zhao L, Li WJ, Yang RX, Yan FF, Zhao YX, Jiang F. Chronic psychological stress induces vascular inflammation in rabbits. *Stress* 2012 Apr 25. In Press.
107. Farooq RK, Isingrini E, Tanti A, Le Guisquet AM, Arlicot N, Minier F, Leman S, Chalon S, Belzung C, Camus V. Is unpredictable chronic mild stress (UCMS) a reliable model to study depression-induced neuroinflammation? *Behav Brain Res*. 2012 May 16;231(1):130-7. Epub 2012 Mar 20.
108. Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woodring S, Giardina EG, Bigger JT Jr. Cardiovascular Effects of Fluoxetine in Depressed Patients With Heart Disease. *Am J Psychiatry* 1998 May;155(5):660-5.
109. Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woodring S. Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia. *Am J Psychiatry* 1994 Dec;151(12):1735-9.
110. Koszycki D, Lafontaine S, Frasere-Smith N, Swenson R, Lesperance F. An open-label trial of interpersonal psychotherapy in depressed patients with coronary disease. *Psychosomatics* 2004 Jul-Aug;45(4):319-24.
111. Strik JJ, van Praag HM, Honig A. Depression after first myocardial infarction. A prospective study on incidence, prognosis, risk factors and treatment. *Tijdschr Gerontol Geriatr*. Jun;34(3):104-12, 2003.)
112. Lesperance F, Frasere-Smith N, Koszycki D, Laliberté MA, van Zyl LT, Baker B, Swenson JR, Ghatavi K, Abramson BL, Dorian P, Guertin MC; CREATE Investigators. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA*. 2007 Jan 24;297(4):367-79.
113. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA* 2003 Jun 18;289(23):3106-16.

114. Saab PG, Bang H, Williams RB, Powell LH, Schneiderman N, Thoresen C, Burg M, Keefe F; ENRICHD Investigators. The impact of cognitive behavioral group training on event-free survival in patients with myocardial infarction: the ENRICHD experience. *J Psychosom Res.* 2009 Jul;67(1):45-56.
115. Taylor CB, Conrad A, Wilhelm FH, Strachowski D, Khaylis A, Neri E, Giese-Davis J, Roth WT, Cooke JP, Kraemer H, Spiegel D. Does improving mood in depressed patients alter factors that may affect cardiovascular disease risk? *J Psychiatr Res.* 2009 Dec;43(16):1246-52.
116. Strik JJ, Honig A, Lousberg R, Lousberg AH, Cheriex EC, Tuynman-Qua HG, Kuijpers PM, Wellens HJ, Van Praag HM. Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction: findings from a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med.* 2000 Nov-Dec;62(6):783-9.
117. Sanderson K, Oldenburg B, Taylor CB. Impact of depression treatment on mental and physical health-related quality of life of cardiac patients: a meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011 May-Jun;31(3):146-56.
118. Shores MM, Pascualy M, Veith RC. Major Depression and Heart Disease: Treatment Trials. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1998 Apr;3(2):87-101.

RACIONAL DO ESTUDO

Doença cardíaca e depressão afetam um significativo número de indivíduos a cada ano e o efetivo tratamento destes pacientes representa um importante impacto de saúde pública.

Têm-se acumulado evidências que sugerem que depressão maior está associada com a elevação drástica da morbidade e mortalidade pós-infarto do miocárdio e isto corrobora a hipótese de que ela funciona como fator de risco independente no desenvolvimento da doença coronária aterosclerótica. Apenas ensaios clínicos randomizados poderiam dizer se o tratamento da depressão diminui a taxa de eventos cardíacos maiores, no entanto, os restritos resultados dos grandes ensaios clínicos não tem demonstrado afetar estes índices. Mas isto acontece porque depressão não é um fator de risco, ou porque os tratamentos não têm conseguido um grande efeito sobre a depressão nos pacientes com DAC? A relação entre Depressão e Doença Cardiovascular é complexa e bidirecional. Bidirecional, porque as doenças crônicas levam a sintomas depressivos nos indivíduos que as sofrem. E complexa, porque a multiplicidade de síndromes depressivas, cada qual com suas etiologias, características e prognósticos singulares, dificulta os grandes estudos epidemiológicos pela variedade de constructos e serem medidos. Ainda é prematuro afirmar que Depressão possui uma relação causal com mortalidade por DAC, mas existem razões para se acreditar que depressão pode tanto contribuir, quanto ser consequência do processo inflamatório na DCV.

O Estresse⁸, por sua vez, é uma reação do organismo, com componentes psico-fisiológicos, que pode ser aguda ou crônica, e que tem sido invocada como responsável por patologias graves no indivíduo, por desencadear doenças psiquiátricas e promover grande angústia. Segundo a classificação de Lazarus⁹, existem três modelos de avaliação do estresse: o que atribui maior atenção à resposta do indivíduo ao estressor, o que dá maior importância ao estímulo estressor, e o que enfatiza as relações mútuas entre o organismo e o ambiente. Qualquer mudança na vida do indivíduo promove um certo nível de estresse, e seus efeitos podem ser positivos no desempenho, à medida que o indivíduo se

adapta (estratégias de coping). Mas aumentos excessivos podem ameaçar a capacidade de adaptação do indivíduo, afetando seu desempenho, e isto pode variar entre diferentes indivíduos e de também acordo com o período da vida⁹

Os estudos naturalísticos sobre desastres naturais (eventos vitais estressantes) são evidência que estresse significativo pode precipitar eventos cardiovasculares agudos.

Através desta revisão sistemática, constata-se que são necessários, na literatura científica sobre os pacientes com DAC, estudos que avaliem mais detalhadamente como se comportam os vários quadros de depressão, estresse e sua implicação no prognóstico da DAC. Encontrou-se apenas um estudo que buscou separar os diferentes diagnósticos, e com isso avaliar as diferenças nos desfechos, em relação aos mesmos. Os estudos que se preocuparam em estudar pacientes com DM puderam estudar melhor esta patologia, sem os confundidores de outros diagnósticos de depressão, embora ainda faltem estudos sobre distímia, depressão reativa à doença cardíaca, depressão medicamentosa. Como se comportam os quadros depressivos após o IAM? Quais os dados epidemiológicos das diferentes síndromes depressivas para os pacientes com DAC? Todas estas perguntas precisam ser respondidas, pois tratando-se de entidades nosológicas diferentes, como poderíamos chegar a uma conclusão sobre sobre depressão ser ou não um fator de risco para DAC?

Este estudo buscou contribuir para o conhecimento dos pacientes com DAC e depressão, e, também, daqueles com sintomas cardiológicos, mas com CAT negativo, que nos grandes estudos epidemiológicos podem servir como confundidores.

HIPÓTESES

H1 - Existem diferenças nos níveis de depressão entre os três grupos estudados: (1) pacientes pós-IAM, (2) pacientes com sintomas cardiológicos, mas que não apresentam comprometimento coronariano e (3) indivíduos sem sintomas.

H2 – Existem diferenças nos níveis de estresse entre os três grupos estudados: (1) pacientes pós-IAM, (2) pacientes com sintomas cardiológicos, mas que não apresentam comprometimento coronariano e (3) indivíduos sem sintomas.

H3 - Existem diferenças nos eventos vitais entre os três grupos estudados: (1) pacientes pós-IAM, (2) pacientes com sintomas cardiológicos, mas que não apresentam comprometimento coronariano e (3) indivíduos sem sintomas.

OBJETIVOS

1. Objetivo principal

Avaliar os níveis de depressão, estresse e a presença de eventos vitais estressantes em pacientes portadores de Infarto Agudo do Miocárdio e compará-los com dois grupos de indivíduos: pacientes com sintomas cardiológicos, portadores de coronárias normais e indivíduos sem sintomas de doença.

2. Objetivos específicos

- Avaliar a presença de outros fatores de risco para DAC e verificar as diferenças relativas a estes fatores nos três grupos de pacientes: idade, sexo, procedência, estado civil, grau de instrução, raça, estado profissional, grau de contato social, nível de renda, ingestão alcoólica, uso de tabaco, obesidade, HAS, DM, estado menopausico nas mulheres, grau de sedentarismo, presença de doença clínica, história familiar de DAC, DM, morte súbita, HAS ou dislipidemias.

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Association of Depression and Stress in Acute Myocardial Infarction: a case-control study.

ABSTRACT

Background: Psychosocial factors have been reported to be independently associated with coronary artery disease(CAD). However, there are few studies that used coronary angiography(CA) to assess CAD.

Objectives: To compare levels of depression, stress and stressful life events in three groups of individuals: post-MI (Myocardial Infarction) patients; patients presenting symptoms and no previous MI, who underwent cardiac catheterization and had non significant obstructive CAD and individuals with no symptoms of cardiac disease or others diseases.

Methods: We conducted a case-control study, with two cases groups and one control group. The study included 105 patients with recent Myocardial Infarction (MI group), 101 patients with cardiac symptoms and normal CA (CS group), and 100 patients without symptoms of disease (NS group). Multivariate logistic regression was used to assess, stress and vital events,with an Odds Ratio of 95% confidence interval (CI), controlling for age, sex, education level, income, social support group, Body Mass Index (BMI), sedentary lifestyle and family history of MI or sudden death.

Results: MI patients group showed depression with an OR= 4.47(95% CI, 2:36 to 8:46, $p < .001$), and stress OR= 5.37(95%CI, 2.94-9.78, $p < .001$) whereas CS group showed depression: OR= 6.95(95%CI, 3.64-13.28, $p < .001$) and stress: OR = 9.18 (95%CI, 4.73-17.82, $p < .001$) compared to patients without symptoms. After adjusting for risk factors: age, sex, education, income, social support, obesity, sedentary lifestyle, family history of MI or sudden death, the OR showed the following variation: in the MI group, depression OR= 2.51 (95%CI, 1:05 to 5:98, $p = .038$), stress, OR= 8.76(95%CI, 3:48 to 22:01, $p < .001$), and CS group, depression OR= 3.25(95%CI, 1.40-7.55, $p < .01$) and stress OR= 12.24 (95%, CI, 4.81-31.14, $p < .001$). The raised effect of variable stress after adjustment was promoted by the age, sex and physical inactivity variables, and did not affect the significance level ($p < .001$).

Conclusions: This study has demonstrated that subjects with cardiac symptoms without overt CAD, present similar depression and/or stress levels than post-MI patients. And also, post-MI patients and CS patients have more stress and depression than controls, even when adjusted for age, sex, education level, family income, social support, obesity, sedentary lifestyle and family history of MI and / or sudden death. Furthermore, that controlling for the age, sex and sedentarism variables, the stress variable raised, and did not vary the level of significance.

Keywords: Depression, Stress, Vital Events, Myocardial Infarction, Cardiovascular Disease, Risk Factors, Epidemiology.

Abbreviations: MI - Myocardial Infarction, CS- cardiac symptoms group, NS- normal group, CAD - Coronary Atherosclerotic Disease, CVD -Cardiovascular Disease, ECG- Electrocardiogram, CA- Coronary Angiography, OR - Odds Ratio, CI - Confidence Interval, BDI - Beck Depression Inventory, ISSL- Lipp Inventory of Stress Symptoms for adults, SRRS-Social Readjustment Rating Scale, BMI – body-massindex, AD- antidepressant medication, PTSD – Post Traumatic Stress Disorder.

Introduction

Heart disease^{1,2} and depression³ affect a significant number of individuals in the entire world each year and the effective treatment of these patients represents an important public health impact. The relationship between depression and cardiovascular disease is complex and bidirectional⁴. As well as the depression may influence CAD, chronic diseases also leads to depressive symptoms.

Studies have estimated 20 to 45% of patients post-MI have some symptoms of depression⁵. Acute depressive reactions have also been implicated as triggers of acute coronary syndromes⁶. The presence of depression in patients with pre-existing cardiovascular disease is a risk factor for recurrence of cardiovascular events and death⁷⁻⁹. The SHEEP¹⁰ study found that the risk of MI was increased in people who had prior hospitalization for depression, controlling for the following risk factors: lifestyle, lipid profile, coagulation, inflammation and previous cardiovascular events.

A great problem to consider depression as a risk factor for coronary artery disease relates to the difficulty in assessing the causal relationship between the two entities. Evidence¹¹ suggests the involvement of psychophysiology factors in both depression and CAD, together contribute to the prospective association between depression and cardiac outcome. Randomized controlled trials could demonstrate whether the treatment of depression reduces the rate of major cardiac events, however, the limited results of large clinical trials¹² have not been shown to affect greatly these rates. Nevertheless, it is unknown if this happens because depression is not a risk factor, or because the treatments have not reached to a great effect on depression in patients with CAD.

The present study aimed to compare recent MI subjects with subjects who have cardiovascular symptoms, but without overt coronary artery disease, and with another group of subjects without symptoms of disease.

Methods

The study was approved on May 26, 2008 by the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil, and consisted of a case-control study with two groups of incident cases and a control group. All the subjects completed an informed consent form. Data collection was conducted between May 2008 and September 2011, in a protected environment by people trained to implement the specific research protocol.

Study subjects

Study participants were recruited via consecutive sampling in the Cardiovascular Catheterization Laboratory. The MI¹³ cases and those with symptoms but no previous MI were selected among patients undergoing cardiac catheterization, the control group consisted of individuals without symptoms of any disease was obtained among family and friends of patients undergoing cardiac catheterization, in the same service (the assessor blind to the factor under study). In order to be elected, MI cases were eligible if they had had in the past month history of anginal symptoms, ECG changes or enzymes elevation indicative of MI. Five individuals in the control group and two cases refused to participate in the study while eighteen were excluded after collection, due to their exclusion criteria.

Procedures

Inclusion criteria. In the MI group were included individuals with clinical, laboratory and/or electrocardiographic MI reported within 30 days of collection. In the group with cardiac symptoms, individuals presenting symptoms and no previous MI, who underwent cardiac catheterization¹⁴ and had non significant obstructive CAD were included. Control group included those with no symptoms of cardiac disease or other diseases.

Exclusion criteria. In the MI group and in the CS group, patients with valvular heart disease, cardiac shock, cardiomyopathy (including Takotsubo¹⁵), angina, coronary artery bypass grafting in the last ninety days, stroke and severe infection in the last

180 days were excluded. In the control group (NS), we excluded patients with diseases of any kind.

Instruments. Structured questionnaires were administered by trained staff in the same fashion in all three groups. Personal data such as sex, age, race, origin, marital status, financial, education, professional status, degree of social contact, medical history, tobacco and alcohol use, information on menopausal status in women, level of physical activity, family history of cardiovascular disease, diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and sudden death.

We collected measures of height and weight, waist circumference (measured at the midpoint between the iliac crest and last rib), body-mass index, arterial blood pressure, ECG and results of coronary angiography were also obtained. Those individuals who showed a degree of stenosis equal or less than 50% at visual¹⁴ analysis on angiography were considered free of CAD.

To assess depression we used the Beck Depression Inventory (BDI)¹⁶. This self-assessment scale with 21 items is one of the most widely used both in research as in clinical practice, it has been translated into several languages and validated¹⁷ in the country of research. For this survey, 12 was considered the cutoff for mild depression as validation.

Stress was assessed by the Lipp Inventory of Stress Symptoms for adults (ISSL)¹⁸, a qualitative-quantitative scale, with a quadrifasic model, based on the triphasic Selye's model, and that comprehends the stages of alarm, resistance, near-exhaustion and exhaustion. It also evaluates the predominance of somatic and / or psychological domain.

To evaluate the stress caused by external events in the last year, the Social Readjustment Rating Scale (SRRS)¹⁹, one of the most used to measure life events, was chosen.

Sample calculation was performed to detect a difference of 4% between groups resulting in 100 subjects per group according to a power of 90%.

Statistical analysis

Variable frequency tables were compiled, with number and percentage for categorical variables. Mean and standard deviation were calculated for continuous variables and compared by *t*-test for the presence or absence of depression, or ANOVA for the three groups (control cases). For categorical variables, chi-square or Fisher's test was used. For the significant variables ($p < .05$) in relation to outcome groups, multinomial logistic regression unadjusted calculation was performed, followed by multivariate analysis, including the variables: age, sex, education level, monthly income, BMI, physical inactivity, family history of MI / sudden death, depression and stress.

Results

Baseline and demographic characteristics of three groups are summarized in Table 1. The average age of the sample was 55 years and the percentage of males was 44.8%. The MI group showed a significantly higher prevalence of men ($p < .001$). The CS group reported more subjects with lower education ($p < .001$), and both MI and CS groups showed higher age when compared to NS group ($p < .001$). The NS group reported significantly more support from family and friends ($p < .01$). In the MI group, all individuals reported only one MI previous history, 53 were treated with coronary angioplasty with stent implantation and only one subject had been submitted to two previous angioplasties.

The Table 2 shows the groups distribution according to precordial pain. In the MI group, 57.2% had chest pain, 54.5% of these had chest pain as their only symptom, and 36.2% were asymptomatic. The others reported fatigue, dyspnea and/or palpitations associated. In the CS group, 80% of patients showed chest pain, and 55% of these had chest pain as their only symptom.

The Table 3 shows the distribution of subjects according to depression (BDI), stress (ISSL) and Vital Events (SRRS) levels in the three groups.

The Figure 1 describes the distribution of BDI depression levels according to the three groups. Being no depression, from zero to 11, low depression, from 12 to 19, medium depression, from 20 to 35, and high depression, from 36 to 63. The results showed the average scores in BDI Scale were higher in the two groups of cases (MI and CS), compared to controls in low level of depression ($p < .001$). In

medium level, the CS group showed more patients with depression than NS group 18(17.8%) versus 4(4.0%), and MI group did not differ from the two others. In the high level, the number of subjects was too small to compare.

In the MI group, 6(5.7%) are in psychiatric treatment for anxiety or depression, and using antidepressant(AD) medication. In the CS group, 13(12.9%) are in treatment and 16(15.8%) using AD, and in the NS group, 1(1.0%) is in psychoterapic treatment and no subject uses medication. The MI group did not differ from CS group in relation to psychiatric treatment, but MI used less AD medication than CS group ($p<.05$).

The main results of the ISSL, on the characteristics of the three groups compared to the stress phases can be found in Table 4. The average scores in ISSL were higher in the two groups of patients, compared to control group, in almost all phases of stress ($p<.001$), except in the phase of exhaustion, where MI group was different from control group. In the two groups of patients, the higher prevalence of subjects showed to be in resistance phase. A high number of subjects in the control group showed no stress ($n=65$, 65%).

The results related to the prevalence of somatic and/or psychological fields in the three groups are shown in Table 5. The higher prevalence of stress was found in the psychological field, in both cases groups. The three groups differed in the somatic field, and the Cardiac Symptoms group showed the higher number of subjects with physical symptoms of stress.

The SRRS showed no differences between groups in the relationship of vital events. The figure 2 shows bar graphs of vital events total frequency (SRRS) in the three groups of subjects.

The Table 6 shows the Multinomial Logistic Regression unadjusted and adjusted results. MI group showed depression with an OR = 4.47(95%CI, 2:36 to 8:46, $p<.001$), and stress, OR= 5.37(95%CI, 2.94-9.78, $p <.001$), CS group showed depression with an OR= 6.95(95%CI, 3.64-13.28, $p <.001$), and stress, OR= 9.18 (95%CI, 4.73-17.82, $p <.001$), when compared to NS group. Adjusting for the age, sex, education, income, social support, obesity, sedentary lifestyle, family history of MI or sudden death risk factors, the OR showed variation. In MI group, depression OR= 2.51 (95%CI, 1:05to

5:98 $p = .038$), stress OR= 8.76(95%CI, 3:48 to 22:01, $p < .001$), and in CS group, depression OR= 3.25 (95%CI, 1.40-7.55, $p < .01$) and stress OR= 12.24 (95%CI, 4.81-31.14, $p < .001$). The average age of the sample was 55 years of the stress variable after adjustment did not affect the significance level, which remained $p < .001$. Being analyzed one by one, the adjustment variables against stress, it was found that some variables influenced the increase of OR. The age, sex and physical inactivity variables promoted a large increase in the stress OR. The monthly income resulted in an increase only for the group of cardiovascular symptoms, and education, a small increase in both groups of patients.

Discussion:

Our study shows that patients with cardiovascular symptoms without overt coronary artery disease have similar chances of depression and stress than post-MI patients. And that both groups have a greater chance of depression and stress than control group. These depression and stress chances remain significant even when adjusted for confounders variables such as age, sex, education levels, family income, social support, obesity, sedentary lifestyle and family history of MI and / or sudden death.

We found, after adjustment, decreased chance of depression $OR_{MI} = 4:47$ to 2:51 and $OR_{CS} = 6.95$ to 3.25, and increasing the chance of stress, $OR_{MI} = 5:37$ to = 8.76 and $OR_{CS} = 9.18$ to 12.24. Depression showed a reduction of the OR because of the role of other risk factors in the outcome of MI or symptoms. The variables one by one analysis with the stress variable by Logistic Regression showed the increase of stress when the age, sex and sedentarism variables were controlled, without variation of the level of significance. This variation may be explained by group differences in age, sex and sedentarism, that pulled down the stress variable when the unadjusted analysis was performed.

Rona²⁰ and cols, in a longitudinal study, assessed which baseline risk factors are associated with persistent and partially remitted Post Traumatic Stress Disorder (PTSD) in comparison to fully remitted PTSD, and it was found that older age increased the number of events reported ($p < .05$). Marcellini²¹ and cols found

that lower scores of physical activity were associated to higher scores of Geriatric Depression Scale ($r=-0.425$; $p<0.01$), lower scores of Mini Mental State Examination ($r=0.266$; $p<0.001$) and higher score of Perceived Stress Scale ($r=0.131$; $p<0.05$).

The present study analyzed a group of patients with cardiac symptoms without overt CAD, complements what Rugulies²² says that one might think that both depression and future coronary events could be caused by sub-clinical manifestations and not diagnosed cardiovascular disease. However, he said controlled studies for this potential bias of confusion (a medical intensive early cardiovascular disease and / or exclusion of events during the first year of follow up) showed only a small relative risk reduction of 1, 77 to 1.51, which remained significant.

Most studies on depression and CAD are follow-up evaluations, with depressive patients without CAD at base, to assess the incidence of CAD, or about patients with depression after MI, to assess the incidence of cardiovascular events. Our study is more like the design of the INTERHEART²³ study, but with a small sample, with the idea of trying to deepen the study of these individuals.

In the INTERHEART²³ study, the stress is measured post-MI with 4 questions and shows an OR from 1.33 (financial) to 2.17 (continuous), and depression OR =1.55. Our study used a qualitative-quantitative scale and found a stress post-MI adjusted OR = 8.76. On the scientific literature, we found only in SHEEP²⁴ study an OR of stress at work with a level that was closest to our study, OR = 6.0.

A systematic review of Von Känel²⁵, psychosocial factors with CHD occur at levels higher than would occur by chance: 40% of CAD patients have some form of relevant depression, and in the general population it appears in 5-10% of individuals. In our study, depression occurred in 49.5% in post-MI, 60.0% in subjects without CHD symptoms, and 18% in the control group, and stress, MI = 74.3%, CS = 83.2% and control group= 35%.

Our study agreed with Von Känel²⁵ that in the same cardiac patient, psychosocial factors may co-occur, such as depression and low social

support or job stress and exhaustion. In our study, we found co-occurrence of stress, depression, low social support.

The higher prevalence of stress was in the level of resistance and in the psychological field. The CS group showed a higher rate of somatic symptoms than other groups and this seems to indicate a tendency to somatization by these individuals without coronary disease base.

In the stress area is important to evaluate the external factors, which are vital events and social support, beyond the adaptive capacities of the individual (coping skills). In our study, we did not find differences in life events between the three groups. Regarding this, our findings agree with those from the SHEEP²⁴, Twisk²⁶ et al and Copenhagen City Heart²⁷ studies, who found no differences in life events. However, our study disagrees with the INTERHEART²³ study, that found an OR = 1.48 for stressful life events in MI cases. Rafanelli²⁸ et al also found more events ($p < .001$), in a case-control study of patients with post-MI and unstable angina, and depression in 39.2% of cases. According to Tennant²⁹, assessment of life events is based in a series of methodological problems because the reliability and validity of measures are not entirely satisfactory.

Regarding social support, we found the MI group had less social support groups with OR= 2.62 (95%CI,1.15-5.96, $p = <.05$) and NS group have more social support like family and friends ($p <.01$). These results agree with those from Pignalberi³¹ et al study, where heart patients showed significantly more social isolation ($p <.05$).

Another important finding of our study is that precordial pain is the most frequent symptom in both groups of patients, but is more frequent in those with normal coronary arteries. The studies found in the literature search show conditions with organic bases, and we did not found studies with no organic base.

The MI group showed more male subjects than the CS group and control group. There was more chance of being male in the MI group and after adjustment the odds greatly increased in both groups of patients and became significant also for the CS group. According to Framingham³¹ study, the male subjects have more chance OR = 1.73 for MI than

females. This study found the 30-year hardVD event rates adjusted were 7.6% for women and 18.3% for men.

The two groups of patients had a higher average age. The OR became more significant after adjustment. These results also agree with those of Framingham³¹, OR = 2.09, which showed more chance for older individuals to present MI.

The CS group showed lower educational level. The OR was significant for the CS group and lost significance after adjustment. Our findings in this area are different from INTERHEART³², that found low levels of education were more common in cases compared to control group, with OR = 1.31, $p < 0.0001$. They found low education was globally the most consistent marker associated with increased risk for MI, most predominant in high-income countries.

The MI group had more patients with family history of sudden death ($< .01$). In INTERHEART's findings³³, both maternal and paternal histories of MI were associated with increased MI risk, with OR = 1.74.

There were no differences in the use of tobacco between groups. There was a tendency to greater use in MI group. The INTERHEART³⁴ study found smoking OR = 2.87 for current versus never.

Study limitations

Some methodological bias must be considered in this study, for example, the demographic differences between the control group and the two patient groups. In respect of that, we had some logistic issues, because the patients of these two group samples came from innumerable and distant cities from all over the state, which turned to be impossible to perform a control group with similar characteristics. About recruiting subjects with similar ages, according to a study³⁵ performed in the same haemodynamic service, MI was the first manifestation of ischemic heart disease in 49% of the patients. As the present study aimed to compare the two patient groups with a healthy subjects group, if we have recruited older individuals, we would have more chance to have subjects with silent DAC between them. These sample differences were controlled by the statistical model.

We also have the bias effect of psychotherapy and the use of antidepressant medication. In relation to psychotherapy, this was not different in both groups of patients. Considering the effect of treatment, which is to reduce levels of depression, as these were higher in both groups than in the control group, we think that would have even higher rates of depression without psychotherapy. Regarding AD medication use, this was higher in patients of CS group. This group had higher percentage rates of depression than the IM group, so we can infer the patients would have even higher depression levels without AD medication.

It should also be considered that the two case group subjects had undergone a coronary angiography which could influence stress and depression. To control this factor, the BDI assesses depression in the previous week and the ISSL scale assesses stress in the previous month, and not just at the time of assessment. Furthermore, the results showed the ISSL prevalence of the resistance stage of stress. According to Lipp³⁶, for a subject to reach the resistance stage of stress, it needs to be continued, leading to be worn out and exhausted or tired with memory difficulties. Other risk factors could be potential confounders controlled by the statistical model. We were unable to control risk factors like diabetes, hipercholesterolemia or hypertension that have been variables due to exclusion in the control group.

Conclusions:

In conclusion, our study demonstrated that subjects with cardiac symptoms, without overt CAD, have both stress and depression levels similar than post-MI patients. The study has also found that MI patients and CS patients have more stress and depression than controls, even when adjusted for age, sex, education level, family income, social support, obesity, sedentary lifestyle and family history of MI and / or sudden death.

We also have found that controlling for the age, sex and sedentarism variables, the variable stress raised, and did not vary the level of significance. Our findings also reinforce the idea that older age, female sex and a sedentary lifestyle are important factors in the increased stress.

Depression is a dimensional construct and there is a multiplicity of depressive syndromes. More exploratory research is still needed to know about depression complexity in CAD patients.

REFERENCES

1. World Health Statistics: 2012. World Health Organization. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Assessed in May 4, 2012.
2. OMS-Fact sheet No.317, September 2011. Assessed in May 15, 2012. [HTTP://WWW.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/em/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/em/)
3. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 2005 Jun;62(6):593-602.
4. Lippi G, Montagnana M, Favaloro E & Franchini M. Mental Depression and Cardiovascular Disease: A Multifaceted, Bidirectional Association. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2009;35 (3): 325-336.
5. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry* 2003 Aug 1;54(3):227-40.
6. Steptoe A, Strike PC, Perkins-Porras L et al. Acute Depressed Mood as a Trigger of Acute Coronary Syndromes. *Biol Psychiatry* 2006; 60:837-842.
7. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270:1819-1861.
8. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression on 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91:999-1005.
9. Parakh K, Thombs BD, Fauerbach JA, Bush DE & Ziegelstein RC. Effect of Depression on Late (8 years) Mortality After Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:602-606.
10. Janszky I, Ahlbom A, Hallqvist J & Ahnve S. Hospitalization for Depression Is Associated with an Increased Risk for Myocardial Infarction Not Explained By Lifestyle, Lipids, Coagulation, and Inflammation: The SHEEP Study. *Biol Psychiatry* 2007; 62:25-32.
11. de Jonge P, Rosmalen JG, Kema IP, Doornbos B, van Melle JP, Pouter F, Kupper N. Psychophysiological biomarkers explaining the association between depression and prognosis in coronary artery patients: a critical review of the literature. *Neurosci Biobehav Rev* 2010 Sep;35(1):84-90.
12. Sheps DS, Freeland KE, Golden RN & McMahon RP. Editorial: ENRICH and SADHART: Implications for Future Biobehavioral Intervention Efforts. *Psychosom Med* 2003; 65:1-4.

13. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). 1999.
14. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, Morrison DA, O'Neil WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO, Antman EM, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2006 Feb 21;113(7):166-286.
15. Castillo Rivera AM, Ruiz-Bailén M, Rucabado Aguilar L. Takotsubo Cardiomyopathy--a clinical review. *Med Sci Monit.* 2011 Jun;17(6):RA135-47.
16. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 1988; 8: 77-100.
17. Gorenstein C, Andrade L, Vieira Filho AHG et al. Psychometric properties of the Portuguese version of the Beck Depression Inventory on Brazilian college students. *J Clin Psychol* 1999;55:553-562.
18. Lipp MEN & Guevara AJH. Empirical validation of the Inventory of Stress Symptoms. *Estudos de Psicologia* 1994;11(3):43-49.
19. Holmes TH & Rahe RH. The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res* 1967;11: 213-218.
20. Rona RJ, Jones M, Sundin J, Goodwin L, Hull L, Wessely S, Fear NT. Predicting persistent posttraumatic stress disorder (PTSD) in UK military personnel who served in Iraq: A longitudinal study. *J Psychiatr Res* 2012 Jun; in press.
21. Marcellini F, Giuli C, Papa R, Gagliardi C, Malavolta M, Mocchegiani E. BMI, life-style and psychological conditions in a sample of elderly Italian men and women. *J Nutr Health Aging* 2010 Aug;14(7):515-22.
22. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and metanalysis. *Am J Prev Med* 2002;23:51-61.
23. Rosengreen A, Hawken S, Ôunpuu S, Sliwa K, Zubaid M Almahmeed WA Blackett KN Sitthi-amorn C & Sato H Yusuf S, for the INTERHEART investigators. Association of psychological risk factors with risk of acute myocardial infarction in

- 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364: 953-962.
24. Jette Mo"ller, To"res Theorell, Ulf de Faire, Anders Ahlbom, Johan Hallqvist. Work related stressful life events and the risk of myocardial infarction. Case-control and case-crossover analyses within the Stockholm heart epidemiology programme (SHEEP) *J Epidemiol Community Health* 2005;59:23-30.
25. Von Känel R. Psychological stress and cardiovascular risk-current opinion. *Swiss Med Wkly* 2012 Jan 20;142:0.
26. Twisk JWR, Snel J, Vente W, Kemper HCG & Mechelen Wv. Positive and negative life events: the relationship with coronary heart disease risk factors in Young adults. *J Psychosom Res* 2000;49:35-42.
27. Kornerup H, Osler M, Boysen G, Barefoot J, Schnohr P, Prescott E. Major life events increase the risk of stroke but not of myocardial infarction: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010 Feb;17(1):113-8.
28. Rafanelli C, Roncuzzi R, Milaneschi Y, Tomba E, Colistro MC, Pancaldi LG & Di Pascuale G. Stressful Life Events, Depression and Demoralization as Risk Factors for Acute Coronary Heart Disease. *Psychother Psychosom* 2005;74:179-184.
29. Tennant C, Bebbington P, Hurry J. The role of life events in depressive illness: is there a substantial causal relation? *Psychol Med* 1981 May;11(2):379-89.
30. Pignalberi C, Patti G, Chimenti C, Pasceri V & Maseri S. Role of Different Determinants of Psychological Distress in Acute Coronary Syndromes. *JACC* 1998 sept;32(3):613-9.
31. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. *Circulation* 2009 Jun 23;119(24):3078-84.
32. Rosengren A, Subramanian SV, Islam S, Chow CK, Avezum A, Kazmi K, Sliwa K, Zubaid M, Rangarajan S, Yusuf S; INTERHEART Investigators. Education and risk for acute myocardial infarction in 52 high, middle and low-income countries: INTERHEART case-control study. *Heart*. 2009 Dec;95(24):2014-22.
33. Chow CK, Islam S, Bautista L, Rumboldt Z, Yusufali A, Xie C, Anand SS, Engert JC, Rangarajan S, Yusuf S. Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART Study. *J Am Coll Cardiol* 2011 Feb 1;57(5):619-27.
34. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators.

Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.

35. Manfro WC, Peukert C, Berti CB, Noer C, Gutierrez Dde A, Silva FT. Acute myocardial infarction: the first manifestation of ischemic heart disease and relation to risk factors. *Arq Bras Cardiol.* 2002 Apr;78(4):392-5.

36. Lipp MN. Manual do Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de LIPP(ISSL). 2ª. Ed revisada. 2005 Casa do Psicólogo Ed.

APPENDIX

Table 1: Population characteristics and risk factors

Variables		MI group(105)	CS group(101)	NS group(100)	P
Sex (masc)		65 _a (61.9)	38 _b (37.6)	34 _b (34)	<,001
Age		60.63 ± 10,56	57.58 ± 10,67	49.15 ± 9,49	<,001 [†]
Level of Education	Incomplete Elementary	43 _c (41.0)	66 _d (65.3)	28 _c (28.0)	<,001
	Elementary and Above	62 _e (59.0)	35 _f (34.7)	72 _e (72.0)	
Race	White	90(85.7)	82(81.2)	87(87.0)	,485
	Black/mixed race	15(14,3)	19(18,8)	13(13,0)	
Marital Status	Married	66(62.9)	66(65.3)	79(79.0)	,028
	Single/ Div./Widow	39(37.1)	35(34.7)	21(21.0)	
Professional State	Active	46 _g (43.8)	31 _g (30.7)	80 _h (80.0)	<,001
	Inactive	59 _i (56.2)	70 _i (69.3)	20 _j (20.0)	
Montly family Income (according to the minimun wage)	Up to 1	9 _k (8.8)	14 _k (14.7)	1 _l (1.0)	<,001
	From 1,1 to 3	36 _m (35.3)	49 _n (51.6)	34 _m (34.3)	
	From 3,1 to 5	30 _{o,p} (29.4)	19 _o (20.0)	34 _p (34.3)	
	>5	27 _q (26.5)	13 _r (13.7)	30 _q (30.3)	
Residential Accompani Ment	Lives alone	16(15.2)	14(13.9)	7(7.0)	,161
	With one person	32(30.5)	28(27.7)	23(23.0)	
	With more than one	57(54.3)	59(58.4)	70(70.0)	
Low social support		76 _s (72.4)	69 _{s,t} (68.3)	56 _t (56.0)	,038
BMI		26.65±4.16	28.35±5.66	25.94±3.36	,001
Hypercholesterolemia		40(38.1)	33(32.7)	0(0)	
Hypertension		73(69.5)	76(75.2)	0(0)	
Diabetes Mellitus		29(27.6)	16(15.8)	0(0)	
Sedentary lifestyle		89 _u (84.8)	76 _u (75.2)	57 _v (57.0)	<,001
Current Smoker		32 (47.1)	15(26,8)	23(45,1)	,049
Formal Smoker		68(64,8)	56(55,4)	51(51,0)	,121
Alcoholism		15(14,4)	8(7,9)	9(9,0)	,266
Family history of MI		45(46,4)	31(33,0)	33(33,0)	,090
Family history of sudden death		41 _w (40,6)	22 _x (22,2)	22 _x (22,2)	,004
Family history of angina		51(53,7)	54(58,1)	47(50,0)	,542

MI group: patients with previous myocardial infarction; CS group: patients with cardiac symptoms and normal coronary angiography; NS: control group.

Categorical variables: Number/Percentage; continuous variables: Mean ± SD, variables in rows and groups in columns. Equal Letters in Lines: No significant differences between groups; Different Letters in lines: Significant Differences between groups.

† ANOVA between groups with Turkey adjustments; All other comparisons = Chi-square test.

Table 2: Precordial pain results in the three groups

Precordial Pain	MI group(105)	CS group(101)	NS group(100)	P
Yes	60 _a (42.6)	81 _b (57.4)	0 _c (0)	<.001
No	45 _d (69.2)	20 _e (30.8)	100 _f (100)	

MI group: patients with previous myocardial infarction; CS group: patients with cardiac symptoms and normal coronary angiography; NS: control group. Different Letters in lines: Significant Differences between groups.

Chi-square test.

Table 3: Depression, Stress and Vital Events Results in the three groups

Variables	MI group(105)	CS group(101)	NS group(100)	P
Depression (BDI)	12,46 ± 8,43	14,83 ± 9,59	6,84 ± 7,18	<.001 [†]
Stress (ISSL)	78 _c (74.3)	84 _c (83.2)	35 _d (35)	<.001
Vital Events (SRRS)	204.80± 121.71	212.31±102,92	201.73± 94.96	.766 [†]

MI group: patients with previous myocardial infarction; CS group: patients with cardiac symptoms and normal coronary angiography; NS: control group. Equal Letters in Lines: No significant differences between groups; Different Letters in lines: Significant Differences between groups.

† ANOVA between groups with Turkey adjustments; Chi-square test.

BDI= Beck Depression Inventory, ISSL=Lipp Inventory of Stress Symptoms for adults, SRRS=Social Readjustment Rating Scale.

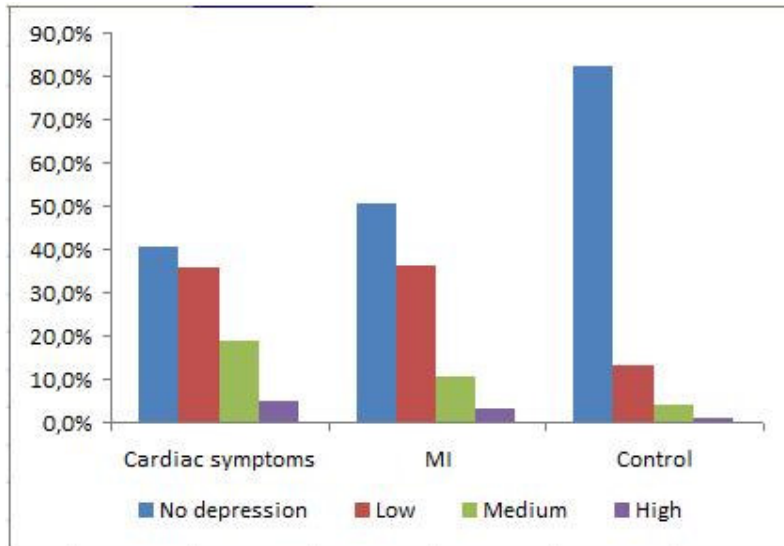


Figure 1: Bar graph with levels of depression (BDI) between groups.
No depression = BDI levels from zero to 11; Low = from 12 to 19; Medium = from 20 to 35 and High = from 36 to 63.

Table 4: Levels of stress between groups.

	MI (n=105)	With Symptoms(n=101)	Controles(n=100)	Total	<i>P</i>
					<.001
No stress	27 _a (25.7)	17 _a (16.8)	65 _b (65.0)	109(35.6)	
Alert	4 _c (3.8)	6 _c (5.9)	0 _d	10(3.3)	
Resist	55 _e (52.4)	57 _e (56.4)	33 _f (33.0)	145(47.4)	
Near-exhaustion	14 _g (13.3)	18 _g (17.8)	2 _h (2.0)	34(11.1)	
Exhaustion	5 _i (4.8)	3 _{i,j} (3.0)	0 _j	8(2.6)	

Number and percentage; Chi-square test. Equal Letters in Lines: No significant differences between groups; Different Letters in lines: Significant Differences between groups.

Table 5: Prevalence of somatic and/or psychological fields.

	MI (n=105)	With Symptoms(n=101)	Controles(n=100)	Total	<i>P</i>
					<.001
No stress	27 _a (25,7)	17 _a (16.8)	65 _b (65.0)	109(35.6)	
Physical	14 _c (13.3)	28 _d (27.7)	4 _e (4.0)	46(15.0)	
Psychological	61 _i (58.1)	52 _i (51.5)	31 _g (31.0)	144((47.1)	
Both	3 _{h,i} (2.9)	4 _h (4.0)	0 _i	7(2.3)	

Number and percentage; Chi-square test. Equal Letters in Lines: No significant differences between groups; Different Letters in lines: Significant Differences between groups.

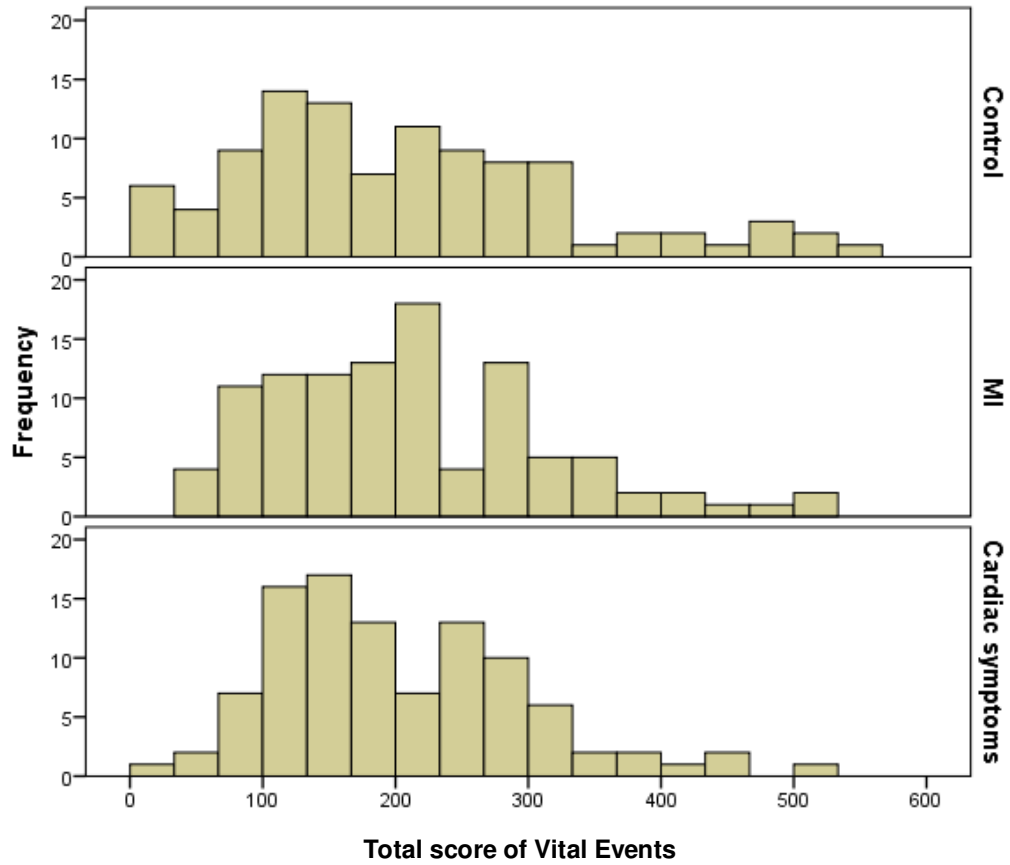


Figure 2: Bar graph with frequency of Vital Events (SRRS) for the three groups of subjects.

Table 6: Multinomial Logistic Regression unadjusted and adjusted.

Risk Factor	Group	OR (95% IC)	P	OR ad(95% IC)	p
Age	A	2.22 (1.19-4.15)	.012	1.35(1.09-1.19)	<.001
	B	2.00(1.60-3.75)	.032	1.09(1.05-1.14)	<.001
Sex	A	3.15 (1.78-5.59)	<.001	7.51(3.14-17.95)	<.001
	B	1.17(.66-2.09)	.592	3.48(1.45-8.39)	<.01
Elementary education Incomplete	A	1.78 (.99-3.20)	.052	.67(.27-1.62)	.369
	B	4.85(2.66-8.82)	<.001	1.52(.63-3.65)	.353
Very low montly Income	A	10.00(1.19-84.18)	.034	2.15(.79-5.85)	.134
	B	32.31(3.84-272.02)	.001	4.56(1.59-13.13)	<.01
Low montly income	A	1.18(.58-2.37)	.649	1.89(.69-5.19)	.215
	B	3.33(1.52-7.29)	.003	2.31(.76-7.00)	.139
Low Social Support	A	2.06(1.15-3.69)	<.05	2.62(1.15-5.96)	<.05
	B	1.48(.84-2.62)	.176	1.75(.79-3.89)	.170
Family risk of MI and SD	A	1.87(1.07-3.29)	.029	1.47(.66-3.27)	.346
	B	1.01(.57-1.79)	.968	.71(.32-1.58)	.396
BMI	A	.97(.45-2.10)	.930	.75(.28-2.05)	.577
	B	2.28(1.14-4.59)	.020	.39(1.51-1.00)	.049
Sedentary lifestyle	A	4.20(2.16-8.15)	<.001	2.28(.91-5.67)	.079
	B	2.29(1.26-4.18)	<.01	1.04(.44-2.43)	.932
BDI-Depression	A	4.47(2.36-8.46)	<.001	2.51(1.05-5.98)	.038
	B	6.95(3.64-13.28)	<.001	3.25(1.40-7.55)	<.01
ISSL-Stress	A	5.37(2.94-9.78)	<.001	8.76(3.48-22.01)	<.001
	B	9.18(4.73-17.82)	<.001	12.24(4.81-31.14)	<.001

Reference: control group. Group A: MI, Group B: Cardiovascular Symptoms without CAD. SD = sudden death; BMI = Body Mass Index; BDI = Beck Depression Inventory; ISSL= Lipp Inventory of Stress Symptoms for adults.