



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

Maria Augusta de Mendonça Lima

**Avaliação da Associação de Disfunção Endotelial
e Síndrome Depressivo-Ansiosa**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Doutor em Cardiologia.

Rio de Janeiro
2014

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA**

Maria Augusta de Mendonça Lima

**Avaliação da Associação de Disfunção Endotelial
e Síndrome Depressivo-Ansiosa**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Doutor em Cardiologia.

Orientadores: Prof. Nelson Albuquerque de Souza e Silva
Profa. Lúcia Helena Alvares Salis
Prof. Basílio de Bragança Pereira

Rio de Janeiro
2014

CATALOGAÇÃO NA FONTE

Lima, Maria Augusta de Mendonça.

Avaliação da Associação de Disfunção Endotelial e Síndrome Depressivo-Ansiosa. / Maria Augusta de Mendonça Lima. – Rio de Janeiro : UFRJ / Faculdade de Medicina, 2014.

96 f. ; 31 cm.

Orientadores: Nelson Albuquerque de Souza e Silva, Lúcia Helena Alvares Salis e Basílio de Bragança Pereira

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia), 2014.

Referências bibliográficas: f. 68 – 82.

1. Endotélio vascular. 2. Marcadores biológicos. 3. Depressão. 4. Ansiedade. Tese. I. Souza e Silva, Nelson de Albuquerque de. II. Salis, Lúcia Helena Alvares. III. Pereira, Basílio de Bragança. IV. Universidade Federal do Rio de Janeiro Faculdade de Medicina, Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia). V. Título.

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese.

Assinatura

Data

Maria Augusta de Mendonça Lima

**Avaliação da Associação de Disfunção Endotelial
e Síndrome Depressivo-Ansiosa**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Doutor em Cardiologia.

Aprovada em ____ de _____ de 2014

Orientador:

Prof. Nelson Albuquerque de Souza e Silva
Faculdade de Medicina - UFRJ

Coorientadores:

Profa. Lúcia Helena Alvares Salis
Faculdade de Medicina – UFRJ

Banca Examinadora:

Prof. Basílio de Bragança Pereira
Faculdade de Medicina - UFRJ

Profa. Gláucia Maria Moraes de Oliveira
Faculdade de Medicina – UFRJ

Prof. Marcio Amaral
Instituto de Psiquiatria – UFRJ

Prof. Paulo Godoy
Hospital Naval Marcílio Dias

Prof. Bernardo Rangel Tura
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Mauro Alves
Hospital Naval Marcílio Dias

Rio de Janeiro, 2014

DEDICATÓRIA

A meus pais Maria Iza e Orlando que nunca mediram esforços para proporcionar a todos os seus filhos a melhor formação humanística e profissional.

A todos os pacientes que nos entregam suas vidas na fé de proporcionarmos alívio para seus sofrimentos e nos permitem aprender e melhorar nossa prática profissional.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Nelson Albuquerque de Souza e Silva, professor titular do Departamento de Clínica Médica, Cardiologia, pela oportunidade de vivenciar a sua experiência como médico e pesquisador e, sobretudo, por me fazer questionar mais na busca do conhecimento.

À Profa. Lúcia Helena Alvares Salis, professora da Pós-graduação em Cardiologia pela orientação deste trabalho e constante disposição em nos guiar nos caminhos da pesquisa.

Ao Prof. Basílio de Bragança Pereira, professor pesquisador titular da COPPE/UFRJ pela análise estatística deste estudo mas, sobretudo, pelo apoio incondicional durante esta jornada.

À Profa. Gláucia Maria Moraes de Oliveira, professora adjunta do Departamento de Clínica Médica, Cardiologia, Coordenadora substituta da Pós-graduação de Cardiologia, pelos conhecimentos transmitidos, pela atenção e estímulo em momentos críticos desta travessia.

À Profa. Geórgia Correia Atella, pesquisadora titular do Laboratório de Bioquímica – Lipídios e Proteínas – do Instituto de Bioquímica Médica da UFRJ pelo apoio fundamental em um período nebuloso desta pesquisa.

À Livia Silva Cardoso, doutoranda do Laboratório de Bioquímica de Lipídios e Lipoproteínas, do Instituto de Bioquímica Médica da UFRJ pela ajuda nas dosagens de lipoproteína PLA2.

À farmacêutica Rosângela Prendin Tortora pela paciência, carinho e determinação na condução da dosagem da proteína C-reativa.

À farmacêutica-bioquímica Maria José de Oliveira e a todos os funcionários do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Dr. João Penido pela ajuda na coleta do sangue e realização de parte dos exames desta pesquisa.

Aos residentes de psiquiatria, Dr. Douglas Paschoal dos Santos, Dr. Igor Pereira Duarte e Dr. Ormeo Pereira do Carmo Junior do Serviço de Psiquiatria e Psicologia médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora pela ajuda no recrutamento e avaliação de pacientes para este estudo.

Ao Dr. Júlio Cezar Lovisi pelo apoio e realização do Doppler de artéria braquial - estudo da dilatação fluxo-mediada - fundamental nesta pesquisa.

À Dra. Arise Garcia Galil pelo apoio incondicional em todas as etapas deste trabalho através de sua experiência, dedicação à pesquisa e à profissão de médico no sentido mais amplo da palavra.

À Profa. Emília Matos pela paciência e dedicação na realização da análise estatística deste estudo.

À Neusa Maria Cruz Reis Matos, pela amizade no sentido pleno, pelo estímulo constante, por sempre acreditar, incentivar e participar de todos meus projetos e sonhos.

A todos os meus amigos, privados da minha companhia durante este trabalho, mas constantes incentivadores priorizando sempre meus objetivos e participando efetivamente dos meus sonhos.

À minha secretária Mariana Mendonça Nascimento pela participação neste e em todos os meus projetos.

À direção do Hospital Regional João Penido da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, FHEMIG pelo apoio constante e pela colaboração na realização de parte dos exames complementares.

Ao Laboratório Sérgio Franco pelo empenho em realizar a dosagem da interleucina-6, parte importante deste estudo.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AB	Artéria braquial
AMB	Associação Médica Brasileira
AVE	Acidente vascular encefálico
BRD	Bloqueio de ramo direito
BRE	Bloqueio de ramo esquerdo
CFM	Conselho Federal de Medicina
CA	Circunferência abdominal
CID-10	Classificação Internacional de Doenças-10
CRM	Conselho Regional de Medicina
DAC	Doença arterial coronariana
DCbV	Doença cerebrovascular
DCV	Doença cardiovascular
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DIC	Doença isquêmica do coração
DE	Disfunção endotelial
DM	Diabetes mellitus
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECG	Eletrocardiograma
EDHF	Fator hiperpolarizante derivado do endotélio
EN	<i>Elastic net</i>
ERO	Espécie reativa derivada do oxigênio
ET1	Endotelina-1
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequência cardíaca
FMD	Dilatação mediada por fluxo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	<i>High density lipoprotein</i> Lipoproteína de alta densidade
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda

IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corpórea
IMT	<i>Intima media thickness</i> Espessura médio-intimal
INSS	Instituto Nacional de Seguridade Social
LDL	<i>Low density lipoprotein</i> Lipoproteína de baixa densidade
L-NMMA	Monometilarginina
Lp-PLA2	Lipoproteína-fosfolipase A2
MMP	Metaloproteinases
MS	Morte súbita
ON	Óxido nítrico
ONOO-	Peroxinitrito
ONs	Óxido nítrico-sintase
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PAF	Fator de ativação plaquetária
PAF-AH	Fator de ativação plaquetária acetil-hidrolase
PCR	Proteína C-reativa
PCR-us	Proteína C-reativa ultrasensível
PIB	Produto interno bruto
PLA2	Fosfolipase A2
RNS	<i>Reactive nitrogen species</i> Espécies reativas de nitrogênio
SAA	Proteína amiloide sérica
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SDA	Síndrome depressivo-ansiosa
sdLDL	Lipoproteína de baixa densidade pequena e densa

TAG	Transtorno de ansiedade generalizada
TF	Fator tecidual pró-coagulante
t-PA	Ativador de plasminogênio tecidual
TNF	Fator de necrose tumoral
UBS	Unidade Básica de Saúde
VCAM	<i>Vascular cell adhesion protein</i> Molécula de adesão celular vascular
VDFM	Vasodilatação fluxo-mediada

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Demonstração seriada da medida da dilatação fluxo-mediada, pré e pós-estímulo hiperêmico	18
Figura 2	Medidas dos diâmetros da artéria braquial antes e após a liberação do manguito - Avaliada pelo ECO 2D	33
Figura 3	Demonstração do fluxo durante e após oclusão vascular	33
Figura 4	Árvore de classificação: SDA como variável resposta	42
Figura 5	Árvore de regressão: Lp-PLA2 como variável resposta tendo SDA como variável independente	44
Figura 6	Árvore de regressão: Lp-PLA2 como variável resposta sem a covariável SDA	45
Figura 7	Árvore de regressão: PCR-us como variável resposta	46
Figura 8	Árvore de regressão: IL-6 como variável resposta	48
Figura 9	Árvore de regressão: AB pré como variável resposta	50
Figura 10	Árvore de regressão: AB pós como variável resposta	52
Figura 11	Árvore de regressão: VDFM como variável resposta	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características basais da população estudada	40
Tabela 2	Variáveis associadas ao desfecho síndrome depressivo-ansiosa	41
Tabela 3	Variáveis associadas ao desfecho Lp-PLA2	43
Tabela 4	Variáveis associadas ao desfecho LpPLA2, excluindo a covariável SDA	44
Tabela 5	Variáveis associadas ao desfecho PCR-us	46
Tabela 6	Variáveis associadas ao desfecho IL-6	47
Tabela 7	Variáveis associadas ao desfecho AB pré-estímulo hiperêmico	49
Tabela 8	Variáveis associadas ao desfecho AB pós-estímulo hiperêmico	51
Tabela 9	Variáveis associadas ao desfecho VDFM	52

RESUMO

LIMA, Maria Augusta de Mendonça. **Avaliação da Associação de Disfunção Endotelial e Síndrome Depressivo-Ansiosa**. 2014. 96 f. Tese (Doutorado em Cardiologia). Faculdade de Medicina e Instituto do Coração Edson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2014.

Fundamentos: Frequentemente doenças cardiovasculares e depressão e/ou ansiedade coexistem no mesmo paciente. Evidências comprovam a complexa associação entre síndrome depressivo-ansiosa e doença cardiovascular, porém a forma como esta ligação se faz não é completamente conhecida. Há muito se sabe que a disfunção endotelial é a primeira manifestação da lesão vascular que, se mantida, poderá levar à aterosclerose, principal causa das doenças cardiovasculares. Identificar a associação de síndrome depressivo-ansiosa com disfunção endotelial numa população sem evidência de doença cardiovascular poderá auxiliar na identificação de pacientes de maior risco cardiovascular no futuro.

Objetivo: Avaliar a associação de disfunção endotelial (DE) e síndrome depressivo-ansiosa (SDA) em pacientes sem evidência de DCV.

Métodos: Foram selecionados pacientes do sistema público de saúde nos ambulatórios de Cardiologia e Psiquiatria no período de outubro de 2011 a maio de 2013. A DE foi avaliada através de marcadores inflamatórios (Lp-PLA2, PCR-us e IL-6) e reatividade vascular através da vasodilatação fluxo-mediada da artéria braquial. O diagnóstico de SDA foi realizado através da avaliação do psiquiatra tendo como critério o CID-10. As demais variáveis analisadas foram: idade, sexo, nível de instrução, composição familiar, atividade profissional, renda por dependente, fatores de risco (tabagismo, uso de bebida alcoólica, história familiar de DAC, sedentarismo, HAS, DM e dislipidemia), IMC, circunferência abdominal, frequência cardíaca e pressão de pulso. A análise multivariada foi realizada através de regressão logística ou linear estimada por elastic net quando o desfecho foi SDA ou disfunção endotelial, respectivamente.

Resultados: Foram selecionados 103 pacientes com idade entre 19-75 anos (média de idade $44,88 \pm 12,02$ anos), sendo 71,8% do sexo feminino; 63,1% não tinham o 2º grau completo, a renda por dependente era de 2/3 do salário mínimo e 51,5% não tinham carteira assinada. A maioria se encontrava acima do peso ideal (31% com sobrepeso e 36,8% com obesidade). A SDA foi mais frequente nas mulheres numa proporção de 2,5:1. Lipoproteína associada à fosfolipase A2 (Lp-PLA2) se correlacionou significativamente com a SDA e os demais marcadores inflamatórios e reatividade vascular não apresentaram esta associação.

Conclusão: A SDA foi prevalente na população estudada e esteve associada à disfunção endotelial expressa pelos níveis de Lp-PLA2.

Palavras chave: Endotélio vascular. Marcadores biológicos. Depressão. Ansiedade. Inflamação.

ABSTRACT

LIMA, Maria Augusta de Mendonça. **Assessment of the Association between Endothelial Dysfunction and Anxiety-Depressive Syndrome**. 2014. 96 f. Tese (Doutorado em Cardiologia). Faculdade de Medicina e Instituto do Coração Edson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2014.

Background: Cardiovascular diseases and depression and / or anxiety frequently co-exist in the same patient. Evidence proves the complex association between anxiety-depressive syndrome and cardiovascular disease (CVD), although the manner in which this link is forged is not yet fully completely known. It has long been known that endothelial dysfunction is the first indication of vascular lesions that, if continued, may pave the way for atherosclerosis, which is the main cause of cardiovascular diseases. Identifying the association between anxiety-depressive syndrome and endothelial dysfunction in a population with no evidence of cardiovascular disease may help identify patients at higher cardiovascular risk in the future.

Objective: To assess the association between endothelial dysfunction (ED) and anxiety-depressive syndrome (ADS) in patients with no evidence of CVD.

Methods: Patients were selected at Cardiology and Psychiatric out-patient clinics in Brazil's National Health System from October 2011 to May 2013, with ED assessed through inflammation markers (Lp-PLA2, PCR-us and IL-6) and vascular reactivity through flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. Diagnoses of ADS were reached through psychiatric evaluations based on the ICD-10, with the other variables analyzed being: age, gender, schooling, familiar structure, professional activities, income x dependent, risk factors (smoking, drinking alcohol, family history of CAD, sedentary lifestyle, HBP, DM and dyslipidemia), BMI, waist circumference, heart rate and pulse pressure. The multivariate analysis was conducted through estimated elastic net linear or logistic regression when the outcome was ADS or endothelial dysfunction, respectively.

Results: 103 patients between 19 and 75 years old (mean age 44.88 ± 12.02 years) were selected, of whom 71.8% were female. More than half (63.1%) had not completed high school, with income x dependent at 2/3 of the minimum wage, and 51.5% did not have signed workbooks indicating regular jobs Most were above their ideal weights (31% overweight and 36.8% obese). Anxiety-depressive syndrome was more frequent among women in a proportion of 2.5:1, with Lp-PLA2 correlating significantly with ADS, while other inflammation markers and vascular reactivity did not present this association.

Conclusion: Anxiety-depressive syndrome was prevalent in the studied population, and associated with endothelial dysfunction expressed through the Lp-PLA2.

Keywords: Vascular endothelium. Biomarkers. Depression. Anxiety. Inflammation.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	vii
Lista de figuras	x
Lista de tabelas	xi
Resumo	xii
Abstract	xiii
Capítulo I: Introdução	1
1.1 Objetivos	5
Capítulo II: Revisão de literatura	7
2.1 Aterotrombose e disfunção endotelial	7
2.2 Aterotrombose e inflamação	9
2.3 Aterotrombose e marcadores inflamatórios	10
2.4 Aterotrombose e resposta vasomotora endotélio-dependente	15
2.5 Avaliação da função endotelial	16
2.5.1 Avaliação da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial	17
2.6 Síndrome depressivo-ansiosa e doença cardiovascular	20
Capítulo III: Métodos	24
3.1 Caracterização do Estudo	24
3.2 População Estudada	24
3.2.1 Seleção dos pacientes	25
3.3 Procedimentos de Investigação	27
3.3.1 Variáveis sociodemográficas	27
3.3.2 Variáveis clínicas	28
3.3.3 Variáveis laboratoriais	29
3.3.4 Exames complementares	29
3.4 Avaliação de Síndrome Depressivo-Ansiosa	34
3.5 Análise estatística	36
Capítulo IV: Resultados	39
4.1 Caracterização da população estudada	39
4.2 Avaliação da síndrome depressivo-ansiosa	41
4.3 Avaliação da disfunção endotelial	43
4.3.1 Desfecho Lp-PLA2	43
4.3.2 Desfecho PCR-us	45
4.3.3 Desfecho IL-6	47
4.3.4 Desfecho diâmetro da artéria braquial pré (AB Pré)	49
4.3.5 Desfecho diâmetro da artéria braquial pós (AB Pós)	51
4.3.6 Desfecho vasodilatação fluxo-mediada (VDFM)	52
Capítulo V: Discussão	55
Conclusões	66
Referências	68
Anexos	84

Capítulo I

Introdução

INTRODUÇÃO

A importância clínico-epidemiológica das doenças pode ser avaliada, entre outros critérios, pelo conhecimento de sua prevalência, morbidade e mortalidade. As doenças cardiovasculares (DCV) fazem parte do grupo das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) que foram responsáveis por 58,5% da mortalidade mundial em 2008, totalizando cerca de 75,0% dos gastos com atenção à saúde¹. Dos 17,5 milhões de óbitos por DCV ocorridos naquele ano, 7,3 milhões foram devidos à doença isquêmica do coração (DIC) e 6,2 milhões decorrentes de acidente vascular encefálico (AVE) e outras doenças cerebrovasculares (DCbV), segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)¹. A previsão para 2020 é de 30 milhões de óbitos por DCV e 80,0% das mortes cardiovasculares deverão ocorrer nos países em desenvolvimento¹.

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, as DCNT correspondem a 72,0% das causas de morte, especialmente as DCV (31,3%), seguidas das neoplasias (16,3%), doenças respiratórias crônicas (5,8%) e diabetes mellitus - DM (5,2%), acometendo indivíduos de todos os níveis socioeconômicos mas, particularmente, pessoas com baixo nível educacional e econômico². Em 2008, segundo o Datasus³, as DCV foram a primeira causa de óbito no Brasil. Responderam por 29,5% dos óbitos totais e dados de 2011 mostraram que os óbitos anuais por doenças do aparelho circulatório ultrapassaram os 330 mil.

Esses dados demonstram que as DCV são as principais causas de morte no Brasil. Em 2011, as DIC foram responsáveis por 103 486 mortes e as DCbV por 100 751 mortes, sendo a doença aterotrombótica vascular a causa mais comum dentre as DCV. Infarto agudo do miocárdio (IAM), AVE, insuficiência cardíaca (IC) e morte súbita (MS) foram as causas de óbito cardiovascular e, considerando os 300 mil óbitos anuais, isto significa 820 mortes por dia, 30 mortes por hora ou uma morte a cada 2 minutos^{2,3}.

Em Minas Gerais, em 2011, as DCbV foram responsáveis por 29,9% dos óbitos e as DIC por 24,6% dos óbitos por doença do aparelho circulatório³. Em Juiz de Fora, MG, cidade onde foi realizado o presente estudo, no ano de 2013, 30,0% e 24,0% dos óbitos por doenças do aparelho circulatório foram decorrentes de DCbV e DIC, respectivamente.

Apesar de ser ainda a principal causa de morte no Brasil, o número de óbitos por DCV vem caindo nas últimas décadas, e essa redução tem expressão diferente de acordo com a região do país, tendo ocorrido redução maior nas regiões sul e sudeste e na faixa etária acima de 60 anos^{4,5}.

Dados do Ministério da Saúde³ demonstram uma redução de 20,0% nas mortes por DCV na última década (149,4 / 1000 em 2008 contra 187,9 / 1000 em 1996). A redução do tabagismo (de 31,0% em 1989 para 16,1% em 2008), do sedentarismo, a disponibilização pelo Sistema Único de Saúde de medicações e melhor acesso aos serviços de saúde foram imputados como os maiores determinantes dessa redução².

Isto não foi confirmado por Oliveira et al.⁶ e Soares et al.⁷ que analisaram mortalidade por todas as causas e por DCV em três estados brasileiros: Rio de Janeiro, São Paulo e Rio Grande do Sul, de 1980 a 2006. Baseados nos dados disponíveis até então, os autores argumentaram não ser possível explicar a redução da mortalidade pelo maior controle dos fatores de risco ou uso de tecnologias avançadas como cirurgia de revascularização do miocárdio ou angioplastia. Essa redução, que ocorreu em quase todos os países ocidentais, teve início antes da implementação dos programas de controle dos fatores de risco cardiovascular que até hoje, com exceção do tabagismo, foram controlados em menos de 30,0% dos casos e em alguns deles observa-se aumento da prevalência e redução do número de casos controlados como a obesidade ou o diabetes mellitus. Essa redução da mortalidade também ocorreu muito antes da introdução das técnicas invasivas que são acessíveis à minoria da população e apresentam performance incapaz de impactar a mortalidade de modo significativo. Concluíram que a redução da exposição às doenças infecciosas nas fases iniciais da vida, obtida com a melhoria das condições de vida da população expressa

na redução da mortalidade infantil, melhora da escolaridade, da renda familiar, das condições de saneamento e moradia e as campanhas de vacinação parecem estar mais relacionadas à redução da mortalidade cardiovascular.

Também Bassanesi et al.⁸ no estudo sobre *Mortalidade precoce por doenças cardiovasculares e desigualdades sociais em Porto Alegre*, analisando o período entre 2000 e 2004 observaram que quase a metade da mortalidade por DCV antes dos 65 anos podia ser atribuída à pobreza.

Sob outro aspecto, a preocupação com os custos das DCV tem sido crescente em todo o mundo. Leal et al.⁹, em 2003, conduziram um estudo para estimar os custos com as DCV para 24 países da União Europeia e chegaram à quantia de €169 bilhões por ano, sendo os custos diretos com cuidado em saúde o principal componente, na ordem de €104,5 bilhões (62,0%), seguidos pelos custos relacionados ao cuidado informal €29 bilhões (17,0%), custos indiretos associados à perda de produção por morte precoce €24,4 bilhões (15,0%) e à perda de produtividade devido às morbidades €10,8 bilhões (6,0%).

Os custos das DCV também não são desprezíveis no Brasil, correspondendo a 1,74% do Produto Interno Bruto (PIB) do país. Estima-se que a redução em 10% da taxa de mortalidade causada por doença isquêmica do coração e acidente vascular encefálico geraria uma economia estimada em US\$ 25 bilhões por ano para os países de baixa e média renda^{9,10}.

A doença aterotrombótica cardiovascular é a causa mais comum das DCV e vários fatores contribuem para o seu aparecimento, entre eles a síndrome depressivo-ansiosa (SDA). Menor adesão às orientações médicas, tanto em relação ao uso de medicações quanto às mudanças no estilo de vida (atividade física, dieta adequada, perda de peso, cessação do tabagismo, etc.); maior ativação e agregação plaquetária, predispondo à formação de coágulos; disfunção endotelial, levando a comprometimento da capacidade de dilatação e disfunção autonômica confirmada pela variabilidade reduzida da frequência cardíaca são fatores que podem contribuir para o aparecimento de DCV em pacientes com síndrome depressivo-ansiosa. Além

de predispor ao desenvolvimento de DAC, a depressão está associada à pior evolução em pacientes com DAC estabelecida^{11,12}.

Estima-se que a depressão acometa 3-5% da população geral; 5% a 10% dos pacientes ambulatoriais e 9% a 16% de pacientes internados¹³. A comorbidade com transtornos de ansiedade esteve presente de forma significativa, inclusive precedendo a depressão, nos dez países da América do Norte, América do Sul, Europa e Ásia do estudo multicêntrico *International consortium of psychiatric epidemiology surveys*¹⁴, realizado em 2000. Para muitos autores ansiedade e depressão seriam duas modalidades sintomáticas da mesma doença, aqui agrupadas como síndrome depressivo-ansiosa.

O mecanismo pelo qual a síndrome depressivo-ansiosa se relaciona com a DCV, especialmente a DAC, ainda não é completamente conhecido.

O presente estudo procura exatamente identificar a associação de SDA com marcadores inflamatórios e disfunção endotelial, numa população sem evidências de DCV, contribuindo para o melhor entendimento dessas relações e, possivelmente, gerando novas questões na complexa associação SDA e DCV.

1.1 Objetivos

São objetivos deste estudo:

Objetivo primário

Avaliar a associação entre variáveis clínicas, laboratoriais, demográficas e síndrome depressivo-ansiosa com disfunção endotelial em pacientes sem manifestação clínica de doença isquêmica aterotrombótica, acompanhados em ambulatórios de Cardiologia e de Psiquiatria do sistema público de saúde de Juiz de Fora, MG.

Objetivos secundários

Analisar a prevalência de fatores de risco para doença cardiovascular e de síndrome depressivo-ansiosa em pacientes de dois ambulatórios do sistema público de saúde de Juiz de Fora, MG.

Identificar o perfil socioeconômico e demográfico em pacientes de dois ambulatórios do sistema público de saúde de Juiz de Fora, MG.

Capítulo II

Revisão de Literatura

REVISÃO DE LITERATURA

A doença aterotrombótica cardiovascular é a principal causa das doenças cardiovasculares, em especial infarto agudo do miocárdio e doenças cerebrovasculares. Caracteriza-se por ser um processo dinâmico, de evolução lenta e gradual que se inicia nos primeiros anos de vida¹⁵.

Sua evolução é determinada por fatores genéticos e ambientais e as manifestações clínicas ocorrem, com mais frequência, após quatro a cinco décadas de vida. Fatores conhecidamente de risco como dislipidemia, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e DM interferem no equilíbrio da parede vascular estimulando a liberação de substâncias inflamatórias e vasoativas pelo endotélio^{15,16}

A agressão permanente ao endotélio leva à perda de sua integridade funcional, propiciando um meio aterogênico, pró-trombótico e pró-inflamatório. A liberação de vários mediadores inflamatórios e produção do estresse oxidativo possibilita a formação da placa aterotrombótica¹⁷.

Assim, a aterotrombose é entendida como uma desordem sistêmica, resultante da interação de múltiplos processos, associados principalmente a estados de hiperlipemia, disfunção endotelial e resposta inflamatória¹⁷⁻¹⁹.

Atualmente se entende melhor os mecanismos responsáveis pela iniciação e desenvolvimento da aterotrombose, que tem a inflamação presente em todas as suas fases. Dieta, estilo de vida e medicação podem modificar processos inflamatórios e interferir na evolução da aterotrombose²⁰.

2.1. Aterotrombose e disfunção endotelial

O endotélio é o revestimento interno dos vasos sanguíneos que desempenha papel fundamental na homeostase vascular, regulando o tônus e estrutura vascular além de exercer ação antitrombogênica e fibrinolítica. A manutenção do tônus

vascular é decorrente do equilíbrio na produção de substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras. Uma das mais importantes substâncias vasodilatadoras liberadas pelo endotélio é o óxido nítrico (ON) que controla a vasodilatação dependente do endotélio, opondo-se aos efeitos vasoconstritores da endotelina e angiotensina II também produzidas pelo endotélio. Tem múltiplas funções como: inibir a adesão e agregação de plaquetas, adesão de leucócitos, infiltração e proliferação de células musculares lisas e prevenir a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL)^{21,22}.

Outros vasodilatadores são a prostaciclina que atua também na inibição da agregação plaquetária; e a bradicinina que estimula a liberação de ON, de prostaciclina e fator hiperpolarizante derivado do endotélio — outro vasodilatador que contribui para inibição da agregação plaquetária. Além disso, a bradicinina estimula a produção do ativador de plasminogênio tecidual (t-PA) desempenhando papel importante na fibrinólise.

Por outro lado, substâncias vasoconstritoras como a endotelina e a angiotensina II são produzidas pelo endotélio, promovendo a proliferação de células musculares lisas, facilitando a adesividade plaquetária e apresentando ação pró-oxidante, contribuindo para formação da placa de ateroma²³.

Existe um equilíbrio dinâmico entre os estados de vasodilatação e vasoconstrição em condições normais. Porém, quando esse equilíbrio é rompido, há redução na biodisponibilidade de vasodilatadores, em especial do óxido nítrico (ON), enquanto fatores vasoconstritores estão aumentados como a endotelina-1 e o fator de ativação plaquetária (PAF). Esse estado caracteriza a disfunção endotelial (DE) que, além de provocar prejuízo da vasodilatação dependente do endotélio, favorece um ambiente pró-inflamatório, proliferativo e pró-coagulante, presente em todas as fases da aterogênese. A DE é um evento precoce na aterogênese e precede o desenvolvimento de placas aterotrombóticas^{19,24}.

Os fatores de risco cardiovascular: hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, diabetes mellitus, envelhecimento, história familiar de DAC e

infecções provocam estado de inflamação crônica e disfunção do endotélio, elevando o risco de eventos cardiovasculares^{25,26}.

Considerando esta relação entre DE e aterotrombose, é provável que o estado da função endotelial possa refletir a propensão de um indivíduo para o desenvolvimento de doença aterotrombótica e, portanto, a presença de disfunção endotelial pode servir como marcador de prognóstico cardiovascular desfavorável^{25,27,28}.

2.2 Aterotrombose e inflamação

A DE resultante das diferentes formas de injúria vascular leva a respostas compensatórias que alteram as propriedades homeostáticas normais do endotélio, alterando sua permeabilidade e aumentando sua adesividade aos leucócitos e às plaquetas; modificando as suas propriedades anticoagulantes para pró-coagulantes; e expressando moléculas vasoativas, citocinas e fatores de crescimento. Essa resposta inflamatória, inicialmente protetora, tem o objetivo de neutralizar os agentes agressores e, quando não consegue fazê-lo, poderá continuar indefinidamente. A cronicidade da agressão endotelial estimula a migração e a proliferação de células musculares lisas que irão se interpor à área de inflamação para formar a lesão aterotrombótica^{29,30}.

Os processos inflamatórios regulam muitos dos aspectos da biologia das placas e determinam a evolução clínica. As células endoteliais da parede arterial quando ativadas por estímulos, como a HAS, o tabagismo, uma dieta rica em gordura saturada, obesidade, resistência à insulina e inflamação, expressam uma série de moléculas de adesão que recrutam seletivamente várias classes de leucócitos^{26,31}.

Assim, os monócitos aderem à superfície endotelial disfuncional e uma vez aderidos ao endotélio ativado, as quimiocinas — proteínas pró-inflamatórias — facilitam a passagem deles para a íntima do vaso. Dentro da íntima, os monócitos se transformam em macrófagos, que expressam receptores que lhes permitem fagocitar partículas de lipoproteínas modificadas. O citoplasma se torna cheio de partículas lipídicas, dando aos macrófagos o aspecto microscópico espumoso das células espumosas

encontradas nas lesões aterotrombóticas. Os macrófagos proliferam dentro da íntima, sustentando e ampliando o processo inflamatório através da liberação de fatores de crescimento e citocinas, incluindo as enzimas que podem destruir a matriz extracelular arterial, tais como as metaloproteinases (MMP) e do fator tecidual pró-coagulante (TF). Além disso, promovem a liberação de linfócitos T e a proliferação de células musculares lisas levando ao espessamento da parede arterial e consequente processo de remodelação. Essa lesão passa a apresentar uma cápsula fibrosa com núcleo de tecidos necrosados e lipídios, caracterizando a lesão em estágios mais avançados^{31,32}.

2.3 Aterotrombose e marcadores inflamatórios

A inflamação é o mecanismo central dos vários estágios da aterotrombose, presente desde o início, atuando na progressão e instabilidade da placa e consequente ruptura. Todos os fatores de risco cardiovascular estimulam a inflamação^{26,33-35}.

Como não é possível medir diretamente o processo inflamatório aterosclerótico, biomarcadores de inflamação — proteínas plasmáticas quantificadas a partir do sangue periférico — passaram a ser pesquisados com esse objetivo. Alguns mediadores inflamatórios têm sido correlacionados com futuros eventos cardiovasculares^{36,37}.

Apesar do número crescente de marcadores biológicos que procuram abordar diferentes aspectos da inflamação, inclusive trombose e estresse oxidativo, estes ainda não foram incorporados à prática porque sua relevância clínica é discutível. É possível que marcadores inflamatórios possam ser úteis na demonstração da eficácia ou predição da relação custo-benefício de determinadas intervenções. Assim, os marcadores inflamatórios na aterotrombose podem trazer informações importantes não só no tratamento como também na prevenção da doença aterotrombótica³⁸.

A melhor compreensão da fisiopatologia da aterotrombose, o desenvolvimento de tecnologias com maior sensibilidade para detecção de marcadores de inflamação e a expectativa, sempre presente, da possibilidade de detecção precoce da doença justificam as pesquisas nessa área. Assim, marcadores gerais do processo inflamatório

como a proteína C-reativa, proteína amiloide sérica A (SAA), fibrinogênio e lipoproteína fosfolipase A2 (Lp-PLA2) e marcadores mais específicos de inflamação vascular, como citocinas pró-inflamatórias: interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), mieloperoxidase, glutathiona peroxidase, e moléculas de adesão (selectinas, molécula de adesão intercelular-1) são pesquisadas com o objetivo de avaliação de risco de eventos isquêmicos e investigação prognóstica^{38,39}.

Proteína C-reativa

A proteína C-reativa é o marcador de inflamação sistêmica mais estudado. Sintetizada principalmente no fígado, sua liberação é estimulada por IL-6 e outras citocinas pró-inflamatórias, mas também produzida pelas células musculares lisas de artérias coronárias, principalmente em vasos ateroscleróticos⁴⁰.

Estudos epidemiológicos observacionais têm demonstrado que os níveis de PCR é linearmente relacionado com o risco de DAC, embora essa associação dependa consideravelmente dos níveis de fatores de risco convencionais⁴¹.

Isto também foi verificado por Kaptoge et al.⁴², em recente meta-análise, onde foram avaliados 160 309 indivíduos, em 54 estudos, sem história prévia de DCV. Os autores observaram que os níveis de PCR-us apresentavam associação contínua com o risco de DIC, acidente vascular isquêmico, mortalidade vascular e mortalidade por diversos tipos de câncer e doenças pulmonares. Entretanto, a associação com doença vascular isquêmica estava consideravelmente relacionada a fatores de risco convencionais e a outros marcadores de inflamação⁴².

Vários estudos prospectivos, realizados em indivíduos aparentemente saudáveis, mostraram que níveis elevados de PCR-us correlacionam-se positivamente com risco de morbimortalidade cardiovascular. Alguns estudos como o *Multiple Risk Factor Interventional Trial* (MRFIT)⁴³ mostraram relação de PCR com aumento de risco de DCV somente nos tabagistas; em outros, como *Physician's Health Study* (PHS)⁴⁴ o risco maior de AVE, IAM e doença oclusiva arterial periférica estava relacionado aos níveis de PCR, mesmo quando excluído o tabagismo e a dislipidemia.

No MONICA-Augsburg *study*⁴⁵ o aumento do risco de eventos coronarianos fatais e não fatais associados aos níveis de PCR persistiu mesmo depois de ajustado para vários fatores de risco, inclusive o tabagismo. Também Ridker et al.⁴⁶ avaliaram o poder preditivo de fatores de risco não tradicionais na predição dos eventos cardiovasculares, numa população exclusivamente de mulheres saudáveis. Desse estudo resultou um escore de predição de risco cardiovascular, que reclassificou 40-50% das mulheres antes classificadas como de risco intermediário em categorias de risco alto ou baixo. O escore simplificado - escore de risco Reynolds (*Reynolds risk score*) incluiu: idade, pressão arterial sistólica, hemoglobina glicada, tabagismo, HDL (lipoproteína de alta densidade) colesterol e colesterol total, PCR-us e história familiar de infarto agudo do miocárdio em idade precoce (<60 anos), tendo apresentado avaliação prognóstica superior aos modelos baseados nos escores preditivos tradicionais⁴⁶.

Mais recentemente, o estudo PREVEND⁴⁷ mostrou que os níveis de PCR-us associaram-se às características angiográficas e às consequências clínicas da instabilidade da placa, durante o seguimento⁴⁷.

Interleucina

Sabe-se que a formação da placa aterotrombótica depende de fatores que irão gerar algum tipo de dano endotelial e, por conseguinte, da comunicação das células endoteliais com o sistema imune. Entre as proteínas de sinalização intracelular no sistema imune destacam-se as interleucinas, que pertencem à família das citocinas, à qual também pertencem: fator de necrose tumoral, linfocinas, monocinas, interferons, quimiocinas e outras proteínas que possuem diferentes mecanismos de ação na fisiopatologia da aterotrombose^{48,49}.

A IL-6 é um importante marcador inflamatório, uma citocina envolvida numa série de atividades imunológicas, em especial a síntese de substâncias de fase aguda pelo fígado, participando na regulação metabólica da própria PCR. Tem sua produção aumentada durante a reação inflamatória, inclusive estimulada por outras citocinas como interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF-alfa)^{50,51}.

As interleucinas podem ter ação anti ou pró-inflamatória, podendo atuar de maneira sinérgica com diferentes citocinas ou competir com receptores relacionados. Os macrófagos presentes na placa aterosclerótica podem sintetizar diferentes tipos de interleucinas com ações anti-inflamatória (IL-10) ou pró-inflamatória (IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18)⁵².

No estudo de Yan et al.⁵³ observou-se em homens e mulheres que não tinham DCV documentada, que a IL-6 se apresentava inversa e independentemente associada à disfunção sistólica, sugerindo uma ligação entre inflamação e disfunção ventricular.

Há, no entanto, especulação em relação ao poder inflamatório da IL-6 e também como preditor de risco de DCV, visto que no *Framingham Heart Study*⁵⁴ a elevação da interleucina no plasma apresentou leve associação com aterosclerose carotídea. Em homens e mulheres idosos a concentração de IL-6 somada aos fatores de risco tradicionais associou-se a um aumento do risco cardiovascular de 3-7% nos indivíduos em prevenção primária⁵⁴.

Ridker et al.⁵⁵ em estudo prospectivo com 14 916 homens aparentemente saudáveis observaram que os níveis de IL-6 foram associados com aumento do risco de futuro IAM. Os autores sugeriram que a IL-6 fosse um marcador de fase precoce da aterosclerose⁵⁵.

Fosfolipase A2

A fosfolipase A2 associada à lipoproteína (Lp-PLA2) é um marcador de inflamação, uma proteína produzida por monócitos que circula no plasma associada às frações mais densas da lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e em muito menor grau a lipoproteínas de alta densidade (HDL)^{56,57}.

O mecanismo pró-aterogênico da Lp-PLA2, também chamada de fator ativador de plaquetas acetil-hidrolase (PAF-AH) está relacionado com a hidrólise de fosfolípidos oxidados na superfície de LDL, à formação de ácidos graxos oxidados e lisofosfatilcolina, dois elementos importantes na cascata de inflamação⁵⁸.

Os ácidos graxos oxidados e lisofosfatidilcolina estimulam a expressão de moléculas de adesão endoteliais e de citocinas pelas células endoteliais, macrófagos e leucócitos; reduzem a produção de ON e aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e de estresse oxidativo⁵⁹.

Avaliando a atividade da Lp-PLA₂, Corson et al.⁶⁰ observaram em 25 estudos prospectivos que a elevação dessa enzima estava relacionada a eventos cardiovasculares em 11 de 12 estudos. Em seis estudos a elevação dos níveis séricos de Lp-PLA₂ estava associada a maior incidência de AVE. Assim, concluíram que os níveis plasmáticos de Lp-PLA₂ podem ser utilizados na estratificação de risco cardiovascular⁶⁰.

Packard et al.⁶¹, no estudo Woscops, analisando 580 homens que tiveram evento coronariano (IAM não fatal, morte cardiovascular ou procedimento de revascularização) pareados por idade e tabagismo com indivíduos do grupo-controle (n=1160 pacientes) observaram que a Lp-PLA₂ esteve associada com o dobro do risco no quintil mais alto em comparação com o quintil mais baixo⁶¹.

Em contraste com o que foi verificado nos homens do estudo Woscops⁶¹, Blake et al.⁶² no *Women's Health Study* (WHS) concluíram que em 28 263 mulheres aparentemente saudáveis a Lp-PLA₂ não foi um preditor de futuro risco cardiovascular⁶².

Ballantyne et al.⁶³, no ARIC, estudo de coorte prospectivo em 12 819 homens e mulheres aparentemente saudáveis em um acompanhamento de seis anos, analisaram a relação Lp-PLA₂, PCR e fatores de risco tradicionais. Concluíram que Lp-PLA₂ e PCR podem ser complementares na identificação de indivíduos com elevado risco de DAC mesmo naqueles com LDL colesterol abaixo de 130 mg/dL⁶³.

Oei et al.⁶⁴, no estudo Rotterdam, com 7 983 homens e mulheres concluíram que a Lp-PLA₂ é preditor independente de DAC e AVE isquêmico independente dos fatores de risco e PCR. A associação entre Lp-PLA₂ e doença coronariana esteve presente independente dos níveis de colesterol⁶⁴.

Os diferentes resultados entre os estudos podem ser atribuídos a diferentes populações investigadas. No Woscops⁶¹ eram homens, com média de idade de

56 anos, que tinham tido evento coronariano, hipercolesterolêmicos - selecionados aqueles com LDL entre 174-232 mg/dL. No estudo WHS⁶² eram mulheres americanas ≥ 45 anos, aparentemente saudáveis, excluídas as afro-americanas e diabéticas. No ARIC⁶³ eram homens e mulheres, com idade entre 45-64 anos, aparentemente saudáveis, incluindo grande número de afro-americanos com ampla variação de LDL. No estudo Rotterdam⁶⁴, eram homens e mulheres ≥ 55 anos tendo sido incluídos 308 casos de DAC e 110 casos de AVE isquêmico.

2.4 Aterotrombose e resposta vasomotora endotélio-dependente

No endotélio normal a manutenção do tônus vascular é realizada pela liberação de inúmeras substâncias dilatadoras (ON, prostaciclina, fator hiperpolarizante derivado do endotélio) e constritoras (endotelina-1, angiotensina II e o fator de ativação plaquetária)^{17,65}.

O óxido nítrico é a mais importante substância vasodilatadora liberada pelo endotélio originalmente identificado como fator relaxante derivado do endotélio (EDRF). É produzido na célula endotelial vascular a partir do aminoácido L-arginina em um processo catalisado pela enzima óxido nítrico-sintase (ONs)²⁴. Além da sua ação vasodilatadora, o ON inibe a adesão e a agregação plaquetárias, impede a proliferação do músculo liso vascular, limita o recrutamento vascular de leucócitos e inibe a produção do fator tecidual que predispõe à trombose. Na presença de fatores inflamatórios e dos fatores de risco cardiovascular há perda da ação protetora do endotélio, gerando um desequilíbrio entre vasoconstrição e vasodilatação e iniciando uma série de eventos que promovem ou exacerbam a aterotrombose como aumento da permeabilidade endotelial, agregação plaquetária, adesão de leucócitos e geração de citocinas. A diminuição da produção ou atividade de ON, manifestada como piora da vasodilatação, pode ser um dos primeiros sinais de aterotrombose^{66,67}.

Essa ativação das células endoteliais resulta também na produção de ERO, dentre eles o radical superóxido, que reage com o ON, inibindo sua bioatividade e

gerando espécies reativas oxidantes secundárias, como o peroxinitrito (ONOO⁻), um potente oxidante capaz de oxidar moléculas de LDL. Esse LDL modificado estimula a proteína quimiotática do monócito atraindo mais monócito da luz vascular e do espaço subendotelial, além de induzir os macrófagos a liberar citocinas. Isto caracteriza o estresse oxidativo e uma das suas principais consequências é a perda da bioatividade do ON, levando à redução da capacidade vasodilatadora dependente do endotélio. Este processo é apenas um dentre as várias manifestações do complexo desequilíbrio associados à disfunção endotelial^{68,69}.

É a natureza, extensão, duração e combinação dos estímulos pró-inflamatórios que diferenciam a defesa normal do indivíduo da ativação celular prejudicial que contribuirá para a aterogênese e eventos clínicos⁷⁰⁻⁷².

2.5 Avaliação da função endotelial

Redução na síntese ou na disponibilidade local de óxido nítrico é um dos eventos mais precoces gerados pela disfunção endotelial. Tanto em indivíduos com fatores de risco para DAC quanto naqueles que têm a doença manifesta, a liberação de ON derivado do endotélio encontra-se diminuída na disfunção endotelial. E isto pode ser avaliado através de testes que utilizam estímulos farmacológicos e/ou fisiológicos com o objetivo de promover a liberação endotelial de ON e outros compostos vasoativos, além de frequentemente envolver uma comparação com as respostas vasculares a dilatadores endotélio-independentes como a nitroglicerina⁷³⁻⁷⁷.

A infusão local de acetilcolina na circulação coronariana e a medida do diâmetro da coronária através de angiografia fez parte dos primeiros estudos da função endotelial. A acetilcolina no endotélio normal provoca vasodilatação enquanto que no paciente com disfunção endotelial gera uma vasoconstrição^{78,79}.

Respostas a uma grande variedade de agonistas endoteliais — substância P, adenosina e bradicinina — também têm sido utilizadas, assim como estímulos fisiológicos, como a dilatação mediada por fluxo (FMD) de artérias de

condutância proximais. Além disso, o uso de antagonistas específicos do ON como o acetato de monometilarginina (L-NMMA) definiu a contribuição do ON a essas respostas vasomotoras. Assim, esses estudos trouxeram informações sobre os efeitos vasculares dos fatores de risco e a potencial reversibilidade da disfunção endotelial⁸⁰⁻⁸².

No entanto, o uso desses testes, por serem invasivos, tornava sua aplicação muito limitada e métodos menos invasivos foram desenvolvidos visando tanto a avaliação estrutural como a funcional dos vasos. Isso possibilitou o estudo da função endotelial durante o estágio pré-clínico da doença por meio do uso de agonistas e antagonistas apropriados. Inicialmente foi utilizada a pletismografia de oclusão venosa, com infusão de substâncias diretamente na artéria braquial. Como necessita de canulação arterial para sua execução, seu uso em grandes estudos tornou-se inviável. Os resultados também são de difícil padronização, em virtude de o tônus basal do vaso de resistência ser variável e os protocolos de teste divergirem entre os laboratórios de pesquisa. Por todas essas razões, buscou-se o desenvolvimento de outros métodos, dentre eles a avaliação da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial⁸³⁻⁸⁵.

2.5.1 Avaliação da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial

A vasodilatação fluxo-mediada da artéria braquial (VDFM) traduz a capacidade da artéria de responder a estímulo físico ou químico através da mudança do seu diâmetro. Muitos vasos sanguíneos respondem com aumento do fluxo de sangue, promovendo uma vasodilatação em resposta à tensão de cisalhamento (*shear stress*) e o seu principal mediador é o ON derivado do endotélio⁸⁶.

Em 1992, Celermajer et al.⁷³ descreveram uma técnica não invasiva para acessar a função vascular de uma artéria de condutância na circulação sistêmica, utilizando ultrassom. Essa técnica consiste na medida do diâmetro da artéria braquial antes e depois de um aumento do *shear stress*, induzido pela inflação, em seguida, deflação de uma braçadeira do esfigmomanômetro que provoca hiperemia reativa e vasodilatação braquial. Quando o *cuff* do esfigmomanômetro colocado no antebraço

é insuflado e liberado 5 minutos após, a VDFM ocorre predominantemente como resultado da liberação endotelial de ON. Esse método produz resultados reprodutíveis que apresentam correlação com a função endotelial vascular coronariana^{73,87}.

O desenvolvimento de *softwares* modernos permitiu a avaliação contínua do diâmetro arterial e do fluxo sanguíneo por meio de protocolo, pelo uso de algoritmos de detecção que podem ser editados manualmente. A VDFM da artéria braquial tem sido estudada em pesquisa clínica, por permitir a avaliação seriada de indivíduos jovens, incluindo crianças. Também permite testar intervenções farmacológicas ou de estilo de vida em estágio precoce pré-clínico, quando o processo de doença tem mais probabilidade de ser reversível⁸⁸⁻⁹⁴.

Quanto à técnica utilizada, a automatizada é mais acurada, porém a técnica manual é confiável, validada, possibilitando seu uso para diagnóstico e monitoramento da função endotelial⁹⁵ (Figura 1). É o método mais utilizado para a avaliação da função endotelial tendo sido publicado, até o momento, 2 662 estudos encontrados na base de dados PubMed⁹⁶.

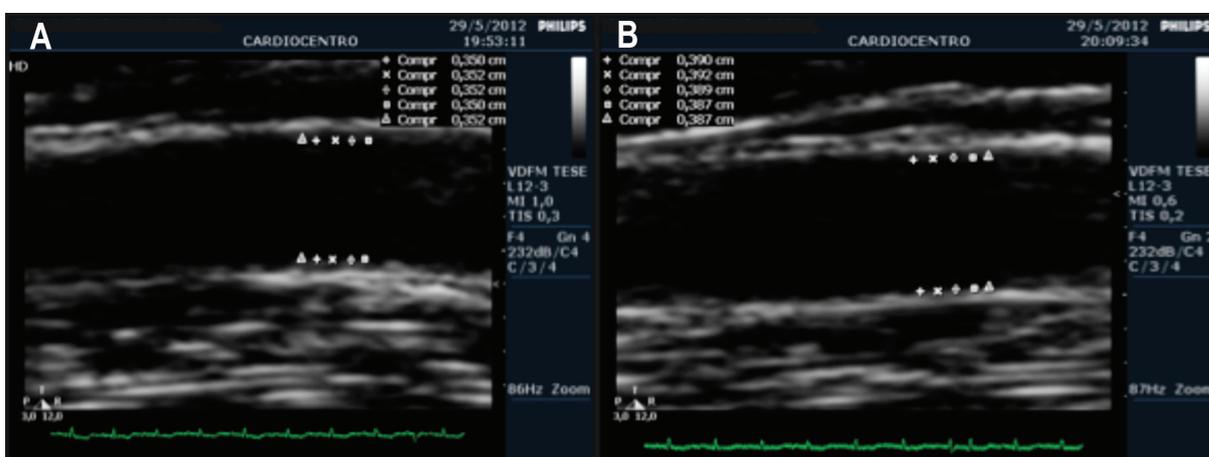


Figura 1

Demonstração seriada da medida da dilatação fluxo-mediada, pré e pós-estímulo hiperêmico.

A) Diâmetro basal; B) Diâmetro após liberação do *cuff*

A) AB pré-estímulo hiperêmico; B) AB pós-estímulo hiperêmico

Essa técnica tem a vantagem de poder ser aplicada em grandes estudos populacionais e repetida várias vezes ao longo do tempo, mas a desvantagem é ser dependente da habilidade e prática do observador⁸⁶.

A função endotelial avaliada pela VDFM encontra-se prejudicada por fatores de risco cardiovascular, está relacionada com a doença arterial estrutural e com as consequências cardiovasculares, validando seu uso para estudo da fisiopatologia da doença arterial⁹⁷.

A VDFM da artéria braquial, além da detecção de disfunção endotelial, pode ser utilizada para avaliação de prognóstico da DAC como demonstrado por Gokce et al.⁹⁸ Os autores avaliaram 187 pacientes no pré-operatório de cirurgia vascular e os acompanharam por 30 dias. Quarenta e cinco pacientes tiveram um evento pós-operatório (morte cardíaca, infarto, angina, fibrilação ventricular associada à isquemia, AVE ou troponina elevada). Encontrou-se a dilatação fluxo-mediada endotélio-dependente significativamente menor nos pacientes que tiveram um evento quando comparado àqueles sem nenhum evento. Assim os autores concluíram que o comprometimento da função endotelial da artéria braquial prevê, independentemente, eventos cardíacos no pós-operatório de cirurgia vascular⁹⁸.

O mesmo foi observado por Yeboah et al.⁹² analisando VDFM e eventos cardiovasculares em 3 026 indivíduos, sem evidência de DCV, com média de idade de 61,2±9,9 anos, em estudo de base populacional, acompanhados por cinco anos. Observaram que a VDFM esteve relacionada a eventos cardiovasculares e reclassificaram em até 29% os pacientes de baixo e médio risco no escore de Framingham para alto risco.

Juonala et al.⁹⁹ analisaram a correlação e interação da VDFM e espessura médio-intimal da carótida (IMT) em 2 109 adultos saudáveis, com idades entre 24-39 anos. Observaram que a VDFM foi inversamente associada com o IMT e que o número de fatores de risco (tabagismo, história familiar e DM ou DAC precoce, dislipidemia, sobrepeso ou obesidade, HAS e circunferência abdominal anormal) estava correlacionado com aumento da espessura médio-intimal da carótida e com uma VDFM prejudicada⁹⁹.

Os estudos evidenciam que a função endotelial expressa a saúde vascular e que há uma variedade de métodos para sua avaliação. Os diversos métodos (pletismografia

de oclusão venosa, tonometria de aplanção, fluxometria laser Doppler, espessura médio-intimal da carótida, etc.) têm vantagens e limitações, mas permitiram melhor conhecimento sobre a fisiopatologia da aterosclerose. A VDFM é um dos métodos que pode informar sobre a presença ou não de disfunção endotelial e analisada com critérios já bem estabelecidos poderá trazer informações úteis à prática clínica.

2.6 Síndrome depressivo-ansiosa e doença cardiovascular

Considerando-se a dificuldade de se separar quadros de ansiedade daqueles de depressão, até mesmo porque um pode conter o outro, optou-se neste estudo pelo termo síndrome depressivo-ansiosa agrupando pacientes com ansiedade e/ou depressão.

A Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial da Saúde¹⁰⁰ (CID-10) no capítulo de Transtornos Mentais e de Comportamento catalogou sob o código F41.2 o transtorno misto de ansiedade e depressão e refere textualmente que essa categoria deve ser usada quando ambos os sintomas de ansiedade e depressão estejam presentes. Acrescenta que o conjunto dos sintomas, se considerados separadamente, não é grave suficientemente para justificar um diagnóstico seja de ansiedade, seja de depressão¹⁰⁰.

Pesquisas e autores têm se preocupado em estabelecer relações entre esses dois estados psíquicos. Segundo Fawcett e Kravitz¹⁰¹, a ansiedade parece ser comum na depressão maior; 29% da amostra por eles estudada tinha um histórico de ataques de pânico, e ansiedade psíquica moderada foi relatada em 62%¹⁰¹.

Para Stavrakaki e Vargo¹⁰² a posição unitária entre ansiedade e depressão é baseada em vários fatores: na superposição da sintomatologia das duas síndromes, na falta de estabilidade do diagnóstico clínico entre elas, na similaridade de pacientes ansiosos e aqueles sem depressão, na tendência dos pacientes com estados ansiosos prolongados de desenvolver sintomas depressivos, no fracasso em se achar dimensões nitidamente separadas de ansiedade e depressão pelas escalas

de autoavaliação e de avaliação e na ausência de respostas específicas ao tratamento medicamentoso¹⁰².

As taxas de prevalência ao longo da vida para qualquer tipo de distúrbio psicológico estão aumentando e já afetam quase a metade da população adulta, segundo a OMS¹⁰³.

Estudos disponíveis na população brasileira reforçam a ideia de que os transtornos ansiosos estejam entre os mais prevalentes e potencialmente incapacitantes do ponto de vista de saúde pública. No estudo de Molina et al.¹⁰⁴ os transtornos de ansiedade estiveram presentes em 27,9% dos entrevistados e 14,9% deles apresentaram risco de suicídio. Entre os usuários de UBS a prevalência de depressão é de 23,9%¹⁰⁴.

Frequentemente, DCV e depressão coexistem no mesmo paciente. Estudos demonstram a relação bidirecional entre SDA e DCV. Rugulies¹⁰⁵, em meta-análise de estudos de coorte sobre depressão e DCV, concluiu que a depressão prediz o desenvolvimento de DAC em pessoas saudáveis e que parece haver uma relação dose-resposta entre depressão e DAC¹⁰⁵.

Frasure-Smith et al.¹⁰⁶ encontraram em estudo de pacientes com IAM e que estavam deprimidos uma semana após o infarto que a chance de morrer nos próximos seis meses era três a quatro vezes maior comparando com aqueles que não desenvolviam sintomas depressivos. Esse impacto é pelo menos equivalente ao da disfunção ventricular esquerda e história de infarto de parede anterior¹⁰⁶.

Carney et al.¹⁰⁷ observaram que pacientes que estavam deprimidos depois de infarto agudo do miocárdio tiveram menor variabilidade da frequência cardíaca do que os não deprimidos, o que está relacionado a menor sobrevida¹⁰⁷.

O INTERHEART¹⁰⁸, estudo multicêntrico realizado a partir de 262 centros de pesquisa em 52 países, com o objetivo de avaliar a importância dos fatores de risco para DAC, comparou pacientes com IAM nas primeiras 24 horas com outros pacientes hospitalizados e grupo-controle de indivíduos saudáveis. Mostrou que

os fatores psicossociais como estresse e depressão aumentaram em 2,5 vezes o risco relativo de IAM¹⁰⁸.

Também o transtorno de ansiedade generalizada (TAG) relaciona-se com morbimortalidade cardiovascular. Roest et al.¹⁰⁹ publicaram estudo que analisou o risco de um combinado de mortalidade por todas as causas e readmissões hospitalares devido a distúrbios cardiovasculares em 438 pacientes, com histórico de IAM recrutados entre 1997 e 2000. Transtorno de ansiedade generalizada e depressão pós-IAM foram avaliados. Durante o seguimento do estudo, 198 participantes apresentaram um evento adverso e TAG praticamente dobrou o risco do combinado de desfechos. Pacientes sem TAG tiveram maior sobrevida cumulativa no seguimento de $5,7 \pm 3,1$ anos¹⁰⁹.

Segundo Black e Garbutt¹¹⁰, o mecanismo pelo qual o estresse psicossocial aumenta o risco de DCV está relacionado à indução de um processo inflamatório crônico que culmina em aterotrombose. Esses autores encontraram que até 40% dos casos de aterotrombose ocorreram em pacientes sem outros fatores de risco conhecidos influenciados pelo estresse crônico, através da ativação do sistema nervoso simpático, do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal e do sistema renina-angiotensina, além da liberação de vários hormônios como as catecolaminas, corticosteroides, glucagon, hormônio do crescimento, renina e níveis elevados de homocisteína induzindo a um aumento da atividade cardiovascular, lesão endotelial e indução de moléculas de adesão que recrutam células inflamatórias para a parede arterial.

Além disso, o estresse psicossocial induz a um perfil lipídico aterotrombótico com a oxidação de lípidos e, se crônico, a um estado de hipercoagulação que pode resultar em trombose¹¹⁰.

Player e Peterson¹¹¹, numa revisão sistemática sobre ansiedade, hipertensão e doença arterial coronariana concluíram que a ansiedade poder ser um importante preditor de desfechos cardiovasculares futuros. Também na meta-análise de van der Kooy et al.¹¹², 25 de 28 estudos epidemiológicos, envolvendo 80 000 pacientes mostraram depressão como um fator de risco independente para a DCV.

Capítulo III

Métodos

MÉTODOS

3.1 Caracterização do estudo

Trata-se de estudo observacional, transversal, de série de casos, realizado no ambulatório de Psiquiatria do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) e no ambulatório de Cardiologia do Hospital Regional Dr. João Penido - Juiz de Fora, MG, ambos da rede pública de saúde, no período de outubro 2011 a maio 2013.

O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do HUCFF/ UFRJ sob o nº 545/11, da UFJF sob o nº 147/2011 e do HRJP sob o nº 078/2011 (Anexos A, B e C).

Todos os pacientes que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo D) conforme Resolução CNS nº 466 de 12/12/12.

3.2 População estudada

Foram estudados pacientes adultos, de ambos os sexos, com idade >18 anos, que vieram para a primeira consulta no ambulatório de Cardiologia ou de Psiquiatria e que concordaram em participar do estudo, assinando o TCLE. No ambulatório de Psiquiatria foram incluídos somente os pacientes com diagnóstico de ansiedade, depressão ou ansiedade e depressão.

Foram considerados critérios de exclusão: pacientes que não aceitaram participar do estudo ou não tiveram possibilidade de realizar os exames complementares; pacientes com diagnóstico de doença infecciosa aguda, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), neoplasias, pós-operatórios com tempo menor que seis meses; pacientes com qualquer cardiopatia: miocardiopatia, orovalvopatia, doença

isquêmica conhecida (*angina pectoris*, antecedente de infarto agudo do miocárdio, revascularização miocárdica ou angioplastia coronariana, doença isquêmica cerebral e doença vascular periférica); pacientes com doenças psiquiátricas ou com alterações cognitivas que impedissem a realização dos exames complementares necessários; pacientes com impossibilidade de realizar teste ergométrico ou que tivessem teste ergométrico alterado caracterizado por: presença de isquemia ou arritmias cardíacas complexas (extrassístoles ventriculares polifocais, bigeminadas, trigeminadas, em salva ou taquicardia ventricular), bloqueio de ramo direito (BRD), bloqueio de ramo esquerdo (BRE), dor torácica, hipotensão e incompetência cronotrópica e pacientes com eletrocardiograma de repouso alterado (sinais de isquemia, BRE, BRD, HVE) e ainda os portadores de marca-passo.

3.2.1 Seleção dos pacientes

Todos os pacientes na primeira consulta no ambulatório de Cardiologia, foram avaliados clinicamente pela pesquisadora, que utilizou formulário padronizado (Anexo E) para a anamnese. Em seguida foi realizado exame físico, eletrocardiograma (ECG) de repouso e solicitado e agendados os exames laboratoriais e o teste ergométrico.

O resultado desses exames era avaliado numa segunda consulta quando se aplicavam os critérios de exclusão. Os pacientes selecionados completavam os exames laboratoriais (marcadores inflamatórios) e eram encaminhados para realização do ecoDoppler de artéria braquial (teste de reatividade vascular - VDFM). Em seguida eram encaminhados para avaliação pelo psiquiatra do Serviço de Psiquiatria e Psicologia Médica da Faculdade de Medicina da UFJF, objetivando a caracterização da presença ou não de SDA.

Da mesma maneira, todos os pacientes na primeira consulta no ambulatório de Psiquiatria que tivessem diagnóstico de ansiedade, depressão ou ansiedade e depressão eram convidados a participar do estudo. Os que aceitavam, eram encaminhados para avaliação cardiológica, após a assinatura do TCLE.

No ambulatório de Cardiologia, no período de outubro 2011 a maio 2013, 151 pacientes foram atendidos pela primeira vez: 5 se recusaram a participar e 27 alegaram falta de disponibilidade para a realização dos exames. Dos 119 pacientes que realizaram a avaliação clínica, 54 pacientes foram excluídos: 22 pacientes por apresentarem DCV prévia (IAM prévio (n=4); angioplastia coronariana (n=3); cirurgia de revascularização miocárdica (n=1); antecedente de AVE (n=4); miocardiopatia dilatada (n=5); aterosclerose carotídea (n=2); uso de marca-passo (n=2); PO de troca valvar mitral (n=1). Ainda: DPOC (n=2); neoplasias (n=3): câncer de mama (n=1) e de próstata (n=2); gravidez (n=1), <18 anos (n=2); ECG alterado (n=24): (BRE (n=4), HVE (n=7), isquemia subepicárdica ou subendocárdica (n=13).

Foram então selecionados 65 pacientes para a realização de teste ergométrico. Em 3 pacientes o resultado foi positivo para isquemia, tendo sido excluídos do estudo e mantidos em acompanhamento ambulatorial.

Os outros 62 pacientes foram encaminhados para realização do ecoDoppler de artéria braquial e avaliação com o psiquiatra, e fizeram parte da população do estudo.

No ambulatório de Psiquiatria foram atendidos 192 pacientes nesse mesmo período: 110 pacientes com SDA, 82 pacientes com outros diagnósticos: esquizofrenia (n=4), déficit de atenção (n=7), transtorno de personalidade (n=6), transtorno mental por uso de drogas (cocaína/crack) (n=13), retardo mental (n=6), atestado de sanidade mental (n=21), sem patologia psiquiátrica (n=7), personalidade histriônica (n=3), psicose orgânica (n=1), transtorno hiperkinético (n=2), demência (n=2), transtorno de conduta não especificado (n=2), alcoolismo (n=4), transtorno dissociativo não especificado (n=3), bulimia (n=1). Não aceitaram participar 12 pacientes e alegaram dificuldades para realizar os exames, 35 pacientes.

Assim, 65 pacientes do ambulatório de Psiquiatria foram encaminhados para avaliação no ambulatório de Cardiologia. Foi realizada a mesma avaliação clínica pela pesquisadora, seguindo-se o mesmo procedimento aplicado aos pacientes da Cardiologia.

O resultado desses exames era avaliado na primeira consulta quando se

aplicavam os critérios de exclusão: 21 pacientes foram excluídos por: DCV (n=1), DPOC (n=1), gestante (n=1), <18 anos (n=4) e ECG de repouso alterado (isquemia subepicárdica anterior) (n=3). Onze pacientes encaminhados pelo Serviço de Psiquiatria não foram encontrados (endereço incompleto/ residência de parentes e residência em outra cidade).

Foram então selecionados 42 pacientes para a realização de teste ergométrico, tendo sido 1 paciente excluído por apresentar resultado positivo para isquemia.

Os outros 41 pacientes foram encaminhados para a realização do ecoDoppler de artéria braquial e fizeram parte da população do estudo. Desta maneira, a população do presente estudo foi constituída por 103 pacientes: 62 do ambulatório de Cardiologia e 41 do ambulatório de Psiquiatria.

3.3 Procedimentos de investigação

Foram analisadas as seguintes variáveis:

3.3.1 Variáveis sociodemográficas

- Identificação do paciente
- Idade (em anos)
- Nível de instrução: anotado o nível mais alto de instrução do paciente; considerado analfabeto quem não sabia ler e escrever ou apenas assinar o nome. No caso de o paciente não saber assinar o nome, usava-se a impressão digital no TCLE e um familiar assinava ao lado da impressão digital.
- Composição familiar: anotada a situação real, não importando o estado civil, pois se objetivava avaliar a existência de solidão ou a falta de companheiro para dividir os problemas e o sustento dos filhos.
- Rendimento mensal: em número de salários mínimos de todos os que residiam no mesmo domicílio do paciente e contribuíam para as despesas. Anotado o número de pessoas que dependiam daquela renda. Caso de pensão para

filho(s) que não morava(m) com o paciente, incluía-se no total de pessoas.

- Atividade profissional: tipo de atividade atual do paciente, classificada em quatro categorias: não tem carteira assinada, tem carteira assinada, aposentado ou em benefício do INSS e desempregado.

3.3.2 Variáveis clínicas

- Peso: aferido em balança Filizola (São Paulo, Brasil), em quilogramas, carga máxima de 180 kg e precisão de 100 g, com os pacientes descalços usando roupas leves e com os braços estendidos ao longo do corpo.
- Altura: aferida em estadiômetro acoplado à balança, em metros, com os pacientes descalços, os braços estendidos ao longo do corpo e a cabeça orientada no plano Frankfurt.
- Índice de massa corpórea (IMC): calculado dividindo-se o peso (kg) pela medida da estatura (m) elevada ao quadrado ($IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$). Classificados de acordo com o proposto pela OMS¹¹³: peso ideal: $IMC = 18-24,9 \text{ kg/m}^2$; sobrepeso: $IMC = 25-29,9 \text{ kg/m}^2$; obesidade $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.
- Circunferência abdominal: aferida com fita métrica graduada inextensível e flexível (Standart Sanny, São Paulo, Brasil), em centímetros, com o paciente em posição ereta, abdome relaxado, braços estendidos ao longo do corpo e os pés juntos. A medida foi realizada no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca e no final da expiração.
- Pressão arterial (PA): aferida pelo método auscultatório, que identifica o aparecimento e desaparecimento dos ruídos de Korotkoff correspondentes à pressão arterial sistólica e à pressão arterial diastólica, respectivamente. A medida da pressão arterial foi realizada com o paciente sentado, pernas descruzadas, não podendo conversar durante a medida. Padronizou-se o braço direito para a aferição e o manguito cobrindo 2/3 da circunferência do braço. Inflado até 30 mmHg acima do desaparecimento do pulso arterial distal e desinflado a uma velocidade de 2-4 mmHg/s. Utilizou-se para as medidas

o esfigmomanômetro Tycos (Welch Ally, EUA) para a aferição da PA e o estetoscópio Litmann Cardiology III (Black & Brass, Brasil)

- Pressão de pulso (PP): calculada por: $PP = \text{pressão sistólica} - \text{pressão diastólica}$.
- Frequência cardíaca: contada durante o tempo de 1 minuto.

3.3.3 Variáveis laboratoriais

As amostras de sangue venoso foram obtidas pela manhã após 12 horas de jejum.

- Glicemia de jejum: método química seca. Valores normais até 99 mg/dL.
- Colesterol total: método química seca. Valores normais até 240 mg/dL.
- HDL colesterol: método colorimétrico. Valores normais: Homens ≥ 40 mg/dL e mulheres ≥ 50 mg/dL.
- LDL: calculado pela fórmula de Friedewald onde: $LDL = \text{colesterol total} - \text{HDL colesterol} - \text{Triglicérides}/5$ (se valores de triglicérides < 400 mg/dL).
- Triglicérides: método colorimétrico. Valores normais até 150 mg/dL.
- Proteína C-reativa ultrasensível: método nefelometria. Valores indicadores de risco cardiovascular: alto risco $> 3,0$ mg/L; médio risco: 1,0 a 3,0 mg/L e baixo risco $< 1,0$ mg/L.
- Lipoproteína Lp-PLA2: mensurada através de atividade paf-acetil-hidrolásica pelo método de fluorescência proveniente dos ácidos graxos livres marcados com NBD mensurada continuamente por fluorímetro Victor™ X5 *Multilabel plate reader* (Perkin Elmer, Massachusetts, USA) a 37°C.
- Interleucina IL-6. método eletroquimioluminescência. Sistema utilizado: *Modular Analytics E170*. Kit: IL-6 *Elecsys cobas e 100* (Imunoensaio para determinação quantitativa *in vitro* de interleucina-6. *Roche Diagnostics Deutschland GmbH - Mannheim*). Valor de referência: < 40 pg/mL.

3.3.4 Exames complementares

Eletrocardiograma de 12 derivações (ECG)

O ECG foi realizado na primeira consulta no aparelho de ECG 5 marca ECAFIX (Fumbec - Ribeirão Preto, SP). Como referência para o laudo foram utilizadas as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos¹¹⁴.

Considerou-se:

- a) isquemia subepicárdica a presença de onda T negativa, simétrica e pontiaguda;
- b) isquemia subendocárdica a presença de onda T positiva, simétrica e pontiaguda em pelo menos duas derivações correspondentes à mesma parede;
- c) lesão subepicárdica a elevação do ponto J e do segmento ST, com convexidade superior deste segmento;
- d) lesão subendocárdica a depressão do ponto J e do segmento ST, com concavidade superior deste segmento em pelo menos duas derivações da mesma parede;
- e) Bloqueio do ramo esquerdo se: QRS alargados com duração $\geq 0,12$ s como condição fundamental; Ausência de “q” em D1, aVL, V5 e V6; ondas R alargadas e com entalhes e/ou empastamentos médio-terminais em D1, aVL, V5 e V6; Onda “r” com crescimento lento de V1 a V3, podendo ocorrer QS; ondas S alargadas com espessamentos e/ou entalhes em V1 e V2; deflexão intrinsecoide em V5 e V6 $\geq 0,05$ s; eixo elétrico de QRS entre -30° e $+60^\circ$; depressão de ST e T assimétrica em oposição ao retardo médio-terminal;
- f) Bloqueio do ramo direito se: QRS alargados com duração $\geq 0,12$ s como condição fundamental; ondas S empastadas em D1, aVL, V5 e V6; ondas qR em aVR com R empastada; rSR’ ou rsR’ em V1 com R’ espessado; eixo elétrico de QRS variável, tendendo para a direita no plano frontal; T assimétrica em oposição ao retardo final de QRS.

Teste Ergométrico

O teste ergométrico foi realizado em esteira ergométrica (TEB, São Paulo, Brasil), pela pesquisadora. Utilizou-se o protocolo de Bruce, precedido de 1 min de

aquecimento com velocidade de 1,0 mph, sem inclinação, adaptado com incrementos gradativos de velocidade e inclinação a cada 3 min. Monitorização contínua do eletrocardiograma de 12 derivações acrescido de CM5, com o programa de computador *Ergo PC 13 para Windows*, com medidas da pressão arterial em repouso, a cada 3 min de exercício, no pico do esforço e a cada minuto da recuperação.

O teste era interrompido por: exaustão, elevação da pressão arterial diastólica (PAD) >120 mm/Hg nos normotensos e >140 mm/Hg nos hipertensos; elevação da pressão arterial sistólica (PAS) >250 mm/Hg; queda sustentada da PAS; manifestação clínica de precordialgia típica; infradesnivelamento do segmento ST ≥ 2 mm; supradesnivelamento do segmento ST ≥ 2 mm em derivação sem presença de onda q; arritmia ventricular complexa (extrassístoles pareadas ou triplas, taquicardia ventricular); aparecimento de taquicardia supraventricular sustentada, taquicardia atrial, fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º graus, sinais de insuficiência ventricular esquerda.

A positividade do teste era caracterizada pela presença de sintomas típicos de *angina pectoris* (dor torácica tipo peso, aperto ou queimação que piora com o continuar do esforço e melhora ou desaparece com o cessar do mesmo ou ainda a presença de equivalente anginoso: dispneia desproporcional ao esforço, sudorese fria, mal-estar) ou de infradesnivelamento retificado ou descendente do segmento ST $\geq 1,0$ mm ou infradesnivelamento ascendente do segmento ST $\geq 1,5$ mm, a 0,08 s do ponto J, ou ainda o supradesnivelamento do segmento ST $\geq 1,0$ mm. O mesmo era considerado eficaz se o indivíduo atingisse, no mínimo, 85% da frequência cardíaca máxima preconizada $(220 - \text{idade})^{115}$.

Vasodilatação fluxo-mediada

Para realização da avaliação da vasodilatação fluxo-mediada (VDFM) foi utilizado aparelho de ultrassom (Phillips Envisor – HD Royal Philips Electronics-Holanda), equipado com transdutor linear de alta frequência (7-13 MHz) com *software* para análise vascular.

O exame foi realizado por médico habilitado e bastante experiente, utilizando

a técnica descrita por Celemajer⁷³ et al. e seguindo as orientações preconizadas pelo *Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of Braquial Artery - A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force*⁸⁶.

Os pacientes foram examinados em jejum de 8 horas e suspenso uso de cafeína e fumo pelo menos 1 hora antes do exame. No caso de pacientes femininas o exame foi realizado depois do período menstrual. Os pacientes permaneceram por pelo menos 10 minutos em repouso na posição supina numa sala com temperatura controlada. O ECG foi monitorizado em um canal (CM5). A artéria braquial foi “insonada” longitudinalmente a 5 cm acima da fossa antecubital. Foram utilizados marcadores anatômicos (tendão, músculo ou veia do antebraço) como referência com o objetivo de minimizar o risco de deslocamento do transdutor durante as medidas dos diâmetros da artéria braquial, identificada com auxílio do ecoDoppler colorido. Um manguito de aferição da PA foi posicionado no braço. As medidas dos diâmetros da artéria braquial (mínimo de dez) foram obtidas junto à onda R do ECG, juntamente com o ecoDoppler da artéria braquial (Figura 2).

Para a mensuração do diâmetro da artéria braquial foi padronizada a medida limitada pela face íntima-luz na diástole. Após a obtenção das imagens basais – bidimensional e ecoDoppler – o manguito foi insuflado até uma pressão suprassistólica (50 mmHg acima da PA sistólica) por cinco minutos. Após esse tempo, liberou-se o clipe com rápida liberação do manguito e gravadas as imagens e ecoDoppler da artéria braquial por cinco minutos. A VDFM foi medida como o percentual máximo de mudança dos diâmetros medidos em relação às condições basais. A hiperemia reativa foi calculada como o percentual de mudança do fluxo em relação ao basal.

$$\text{VDFM} = \frac{\text{AB Pós} - \text{AB Pré}}{\text{AB Pré}} \times 100$$

Onde: VDFM=vasodilatação fluxo-mediada; AB Pós=diâmetro da artéria braquial após estímulo hiperêmico; AB Pré=diâmetro da artéria braquial pré-estímulo hiperêmico

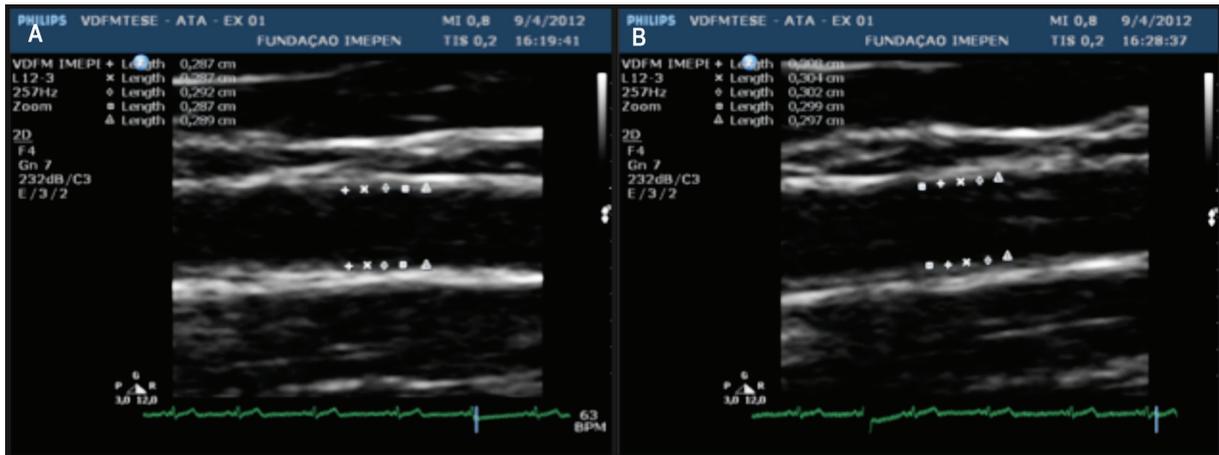


Figura 2

Medidas dos diâmetros da artéria braquial antes e após a liberação do manguito - Avaliada pelo ECO 2D

Em A: exame basal;

Em B: após a liberação do *cuff*

A VDFM foi medida e expressa como o percentual máximo de mudança dos diâmetros medidos em relação às condições basais.

A hiperemia reativa foi calculada como o percentual de mudança do fluxo em relação ao basal (Figura 3).

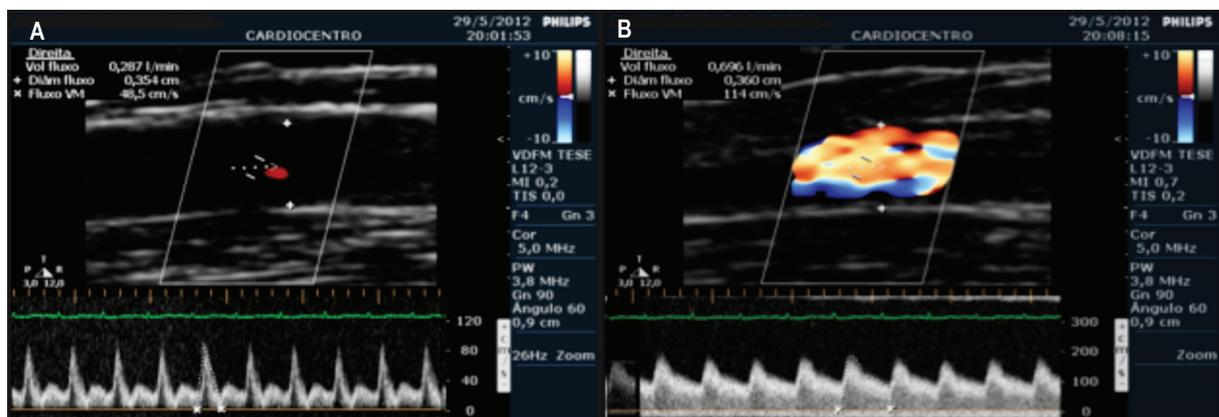


Figura 3

Demonstração do fluxo durante e após oclusão vascular

Em A: exame repouso: Vol. fluxo: 0,287 L/min;

Em B: após estímulo hiperêmico: Vol. fluxo: 0,696 L/min

3.4 Avaliação de Síndrome Depressivo-Ansiosa

A avaliação no Serviço de Psiquiatria foi realizada por médico psiquiatra com bastante experiência que examinou todos os pacientes do estudo.

Utilizou-se para diagnóstico a CID-10¹⁰⁰ na qual os transtornos depressivos e ansiosos se encontram classificados dentro do grande grupo dos Transtornos do Humor.

Para o diagnóstico de depressão (F32) considerou-se: rebaixamento do humor, redução da energia e diminuição da atividade. Observou-se alteração da capacidade de experimentar o prazer, perda de interesse, diminuição da capacidade de concentração, associadas em geral à fadiga acentuada, mesmo após um esforço mínimo. Investigou-se alteração do sono e diminuição do apetite. Avaliou-se a diminuição da autoestima e da autoconfiança - ideias de culpabilidade e/ou indignidade. Perguntou-se, na entrevista com o paciente, sobre sintomas “somáticos” – exemplo: perda de interesse ou prazer, despertar matinal precoce várias horas antes da hora habitual de despertar, agravamento matinal da depressão, lentidão psicomotora acentuada, agitação, perda do apetite, perda de peso e perda da libido.

O número e a gravidade desses sintomas permitem determinar três graus de depressão: leve, moderada ou grave. Foi considerado neste estudo:

- Depressão leve (F32.0): presença de dois ou três dos sintomas acima. E nesse caso, o paciente era capaz de desempenhar a maior parte das atividades.
- Depressão moderada (F32.1): presença de quatro ou mais dos sintomas citados. Nesse caso, o paciente aparentemente tinha muita dificuldade para continuar a desempenhar as atividades de rotina.
- Depressão grave (F32.2) sem sintomas psicóticos: quando vários dos sintomas são acentuados e angustiantes, tipicamente a perda da autoestima e ideias de culpa. Aqueles com ideias e/ou atos suicidas eram aqui agrupados e se observa em geral uma série de sintomas somáticos.
- Depressão recorrente (F33): quando havia episódios depressivos repetidos

correspondentes à descrição de um episódio depressivo sem nenhum episódio maníaco. Aqui se agruparam os episódios atuais leve (F33.0), moderado (F33.1) ou grave sem sintomas psicóticos (F33.2).

Dos transtornos ansiosos foram selecionados os transtornos de pânico, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno misto ansioso e depressivo. Foi considerado neste estudo:

- Transtorno de pânico (F41.0): quando havia história de ataques recorrentes de ansiedade grave (ataques de pânico), que não ocorrem exclusivamente numa situação ou em circunstâncias determinadas, mas são de fato imprevisíveis. Na anamnese identificavam-se sintomas essenciais para diagnóstico que são: ocorrência de palpitações e dor torácica, sensação de asfixia, tonturas e sensações de irrealidade. Ainda o medo de morrer, de perder o autocontrole ou de ficar louco.
- Transtorno de ansiedade generalizada (F41.1): quando o paciente apresentava nervosismo persistente, tremores, tensão muscular, transpiração, sensação de vazio na cabeça, palpitações, tonturas e desconforto epigástrico. Medo de que alguém próximo adoça ou sofra um acidente.
- Transtorno misto ansioso e depressivo (F41.2): quando o paciente apresentava ao mesmo tempo sintomas ansiosos e sintomas depressivos, sem predominância nítida de uns ou de outros, e sem que a intensidade fosse suficiente para justificar um diagnóstico isolado.

Neste estudo considerou-se a presença de síndrome depressivo-ansiosa nos pacientes que apresentassem ansiedade, depressão ou ansiedade e depressão (Códigos: F32.0; F32.1, F32.2, F33.0, F33.1, F33.2, F41.0, F41.1 e F41.2).

3.5 Análise estatística

Para análise descritiva dos dados foram construídas tabelas. Os dados categóricos foram expressos em frequência (n) e percentual (%). Os dados numéricos foram expressos em média±desvio-padrão.

Como o objetivo do estudo é avaliar a associação de disfunção endotelial e SDA, a análise dos dados foi realizada de forma sistematizada para avaliação desses dois desfechos: síndrome depressivo-ansiosa e disfunção endotelial.

Inicialmente procurou-se identificar quais as variáveis clínico-antropométricas que poderiam estar associadas à presença ou ausência de síndrome depressivo-ansiosa, excluindo dessa análise preliminar as variáveis que avaliam a possível presença de disfunção endotelial.

Tendo como variável resposta a presença ou ausência de SDA, foi realizada regressão logística estimada por *elastic net* (EN) com as variáveis sociodemográficas, clínicas e antropométricas como variáveis independentes.

Com as variáveis escolhidas pelo EN foi obtida uma regressão logística estimada por máxima verossimilhança usual e selecionadas as variáveis significativas ao nível de até 10%. Com isso foram descartadas outras variáveis não significativas e o modelo foi reestimado.

Com as variáveis escolhidas na etapa inicial pelo EN, construiu-se a árvore de classificação, um método não paramétrico análogo à regressão logística e que leva em consideração eventuais interações.

Na segunda etapa da análise estatística, avaliou-se a disfunção endotelial como variável resposta. Seguiu-se a mesma sequência anterior para cada uma das variáveis que caracterizava disfunção endotelial, isoladamente (Lp-PLA2, PCR-us, IL-6, AB Pré, AB Pós e VDFM) acrescentando a SDA como variável independente junto com as variáveis sociodemográficas, clínicas e antropométricas. Primeiro, foi feita regressão linear estimada por EN para cada variável resposta que caracterizava disfunção endotelial, isoladamente. Com as variáveis escolhidas pelo EN foi obtida

uma regressão linear estimada por máxima verossimilhança e selecionadas as variáveis significativas ao nível de até 10%. Com isso, foram descartadas as outras variáveis não significativas e reestimado o modelo.

Com as variáveis escolhidas na etapa inicial por EN construiu-se a árvore de regressão, um método não paramétrico análogo à regressão linear e que leva em consideração eventuais interações.

Para o modelo de regressão final tendo a disfunção endotelial caracterizada pela Lp-PLA2 como variável resposta excluiu-se a covariável SDA para medir o percentual de explicação da variação da disfunção endotelial devido a SDA.

Capítulo IV

Resultados

RESULTADOS

4.1 Caracterização da população estudada

Foram estudados 103 pacientes, com média de idade $44,88 \pm 12,02$ anos (19-75 anos), sendo 71,8% do sexo feminino. As características basais da população estudada encontram-se na Tabela 1.

Observa-se que 63,1% não tinham o 2º grau completo; 36,9% viviam sem companheiro; 35,9% tinham renda familiar menor que dois salários mínimos e a média da renda por dependente era $0,74 \pm 0,43$; 51,5% não tinham carteira assinada; 40,8% nunca usaram bebida alcoólica; 68,0% encontravam-se acima do peso ideal, 31,0% com sobrepeso e 36,8% com obesidade. A circunferência abdominal anormal estava presente em 59,2%; história familiar de DAC foi verificada em 26,2%; 47,6% eram sedentários; 24,3% eram tabagistas atuais e dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica foram encontradas em 68,0% e 60,2%, respectivamente. Diabetes mellitus estava presente em 4,9% e a síndrome depressivo-ansiosa em 64,0% da população estudada.

A análise dos dados foi realizada de forma sistematizada para avaliação de dois desfechos: síndrome depressivo-ansiosa e disfunção endotelial.

Tabela 1
Características basais da população estudada

Número de pacientes		103
Idade em anos (média±DP)		44,88±12,02
Sexo feminino n (%)		74 (71,8)
Escolaridade n (%)	Até 1º grau incompleto	41 (39,8)
	1º grau completo até 2º grau incompleto	24 (23,3)
	≥ 2º grau completo	38 (36,9)
Composição familiar n (%)	Vive com companheiro	65 (63,1)
	Vive sem companheiro	38 (36,9)
Renda familiar n (%)	<2 salários mínimos	37 (35,9)
	2 a 3 salários mínimos	41 (39,8)
	≥ 3 salários mínimos	25 (24,3)
	Renda por dependente* (média±DP)	0,74±0,43
Atividade profissional n (%)	Desempregado	4 (3,9)
	Aposentado ou em benefício do INSS	14 (13,6)
	Sem carteira assinada	53 (51,5)
	Com carteira assinada	32 (31,0)
Uso de bebida alcoólica n (%)	Nunca fez uso de bebida alcoólica	42 (40,8)
	Parou com o uso de bebida alcoólica	23 (22,3)
	Faz uso de bebida alcoólica	38 (36,9)
IMC (kg/m ²) n (%)	Peso ideal (18-24,9 kg/m ²)	33 (32,0)
	Sobrepeso (25-29,9 kg/m ²)	32 (31,1)
	Obesidade (≥30 kg/m ²)	38 (36,9)
Circunferência abdominal n (%)	Anormal (>102 cm: homem ou >88 cm: mulher)	61 (59,2)
História familiar DAC n (%)		27 (26,2)
Sedentarismo n (%)		49 (47,6)
Tabagismo n (%)	Nunca fumou	54 (52,4)
	Fumante	25 (24,3)
	Ex-fumante	24 (23,3)
Dislipidemia n (%)		70 (68,0)
Hipertensão arterial sistêmica n (%)		62 (60,2)
Diabetes mellitus n (%)		5 (4,9)
Síndrome depressivo-ansiosa n (%)		66 (64,0)
Marcadores inflamatórios	PCR-us (média±DP)	2,65±2,66
	Lp-PLA2 (média±DP)	27,72±9,90
	IL-6 (média±DP)	1,94±1,24
Reatividade vascular	AB Pré (média±DP)	0,33±0,05
	AB Pós (média±DP)	0,36±0,05
	VDFM (%) (média±DP)	10,58±3,72

DP=desvio-padrão; *Renda por dependente=em salários mínimos; IMC=índice de massa corpórea; DAC=doença arterial coronariana; PCR-us=proteína C-reativa ultrasensível (mg/L); Lp-PLA2=lipoproteína associada à fosfolipase A2 (atividade/μ de proteína); IL-6=interleucina-6 (pg/mL); VDFM=vasodilatação fluxo-mediada (%); INSS=Instituto Nacional de Seguridade Social; AB Pré=diâmetro da artéria braquial pré-estímulo hiperêmico; AB Pós=diâmetro da artéria braquial pós-estímulo hiperêmico

4.2 Avaliação da síndrome depressivo-ansiosa

As variáveis associadas ao desfecho SDA encontradas foram: tabagismo (tabagistas atuais), álcool (uso de álcool atual), atividade física (ativos) e FC associadas à SDA com coeficiente de determinação $R^2=0,198291$, sendo que aqueles definidos como ativos apresentavam uma relação inversa com a SDA, ou seja, os pacientes que faziam atividade física regular tinham menor chance de ter SDA (Tabela 2).

Tabela 2

Variáveis associadas ao desfecho síndrome depressivo-ansiosa

	Coeficiente beta	Erro-padrão	Z valor	p-valor
Intercepto	-3,21343	1,66749	-1,927	0,0540
Sexo feminino	1,34942	0,55293	2,440	0,0147
Tabagismo 1	1,28124	0,62656	2,045	0,0409
Tabagismo 2	0,95180	0,65280	1,458	0,1448
Álcool 1	-0,59163	0,72111	-0,820	0,4120
Álcool 2	-1,36579	0,60010	-2,276	0,0228
Ativ fís 1	-1,18952	0,52353	-2,272	0,0231
FC	0,05081	0,02192	2,318	0,0205

$R^2=0,198291$

Tabagismo 1=fumante atual; Tabagismo 2=ex-fumante; Álcool 1=parou com o uso de bebida alcoólica; Álcool 2=uso atual de bebida alcoólica; Ativ fís 1=ativo; FC=frequência cardíaca

Com as variáveis escolhidas foi construída a árvore de classificação. A variável sexo foi a única variável que discriminou os dois grupos com e sem síndrome depressivo-ansiosa (Figura 4).

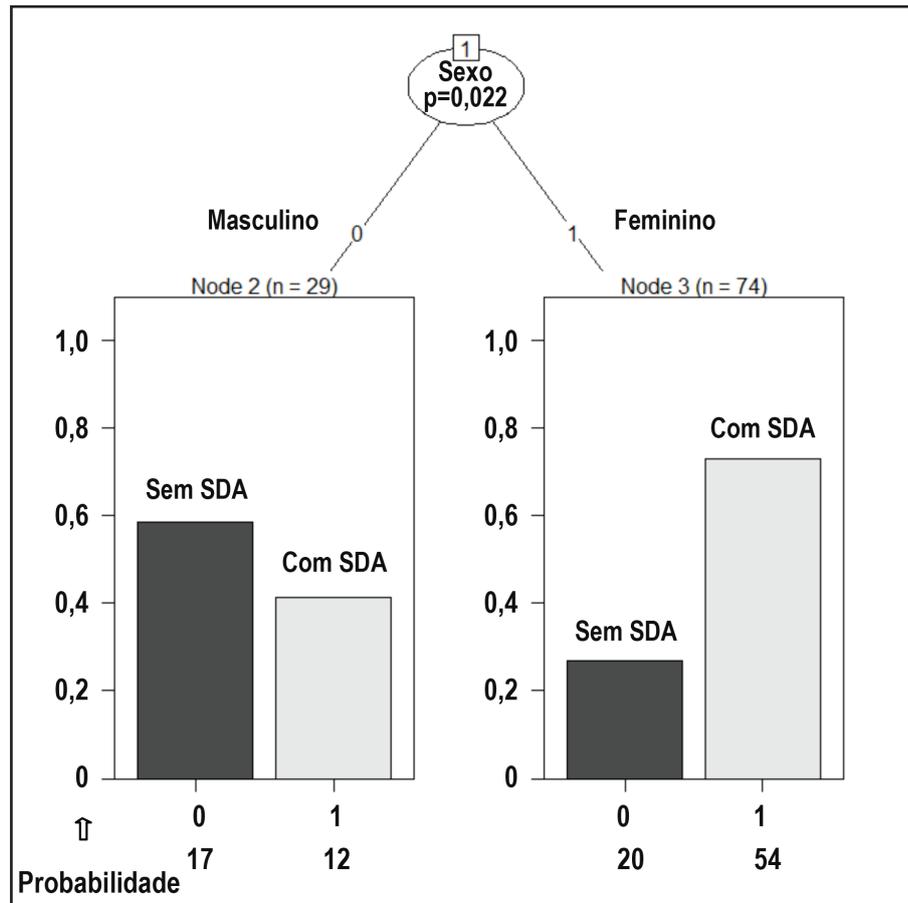


Figura 4

Árvore de classificação: SDA como variável resposta

SDA=síndrome depressivo-ansiosa

4.3 Avaliação da disfunção endotelial

Para a avaliação de DE, analisou-se cada componente que caracteriza a DE, isoladamente, com a SDA como covariável, seguindo a mesma sequência realizada.

4.3.1 Desfecho Lp-PLA2

Para o desfecho Lp-PLA2 foram encontradas as variáveis: atividade física, FC e síndrome depressivo-ansiosa com coeficiente de determinação $R^2 = 0,2484382$ (Tabela 3).

Tabela 3

Variáveis associadas ao desfecho Lp-PLA2

	Coefficiente beta	Erro-padrão	t valor	p-valor
Intercepto	43,41739	5,42919	7,997	2,72e-12
Tabagismo 1	4,25797	2,15203	1,979	0,050699
Tabagismo 2	2,35678	2,20695	1,068	0,288221
Ativ fís 1	-3,73141	1,75711	-2,124	0,036248
FC	-0,26681	0,07641	-3,492	0,000724
Sind Depress 1	6,51863	1,91378	3,406	0,000960

$R^2 = 0,2484382$

Lp-PLA2=lipoproteína associada à fosfolipase A2; Tabagismo 1=fumante atual; Tabagismo 2=ex-fumante; Ativ fís 1=ativo; FC=frequência cardíaca; Sind Depress 1=síndrome depressivo-ansiosa presente

Observa-se relação inversa da atividade física e da FC com os níveis de Lp-PLA2; ou seja, aqueles que eram sedentários apresentavam maiores níveis de LP-PLA2 assim como os que tinham FC mais baixa reconhecida pelo ponto de corte de 68 bpm.

Com as variáveis escolhidas na etapa inicial foi construída a árvore de regressão. Observou-se que duas variáveis: síndrome depressivo-ansiosa e frequência cardíaca explicavam os níveis de Lp-PLA2 (Figura 5).

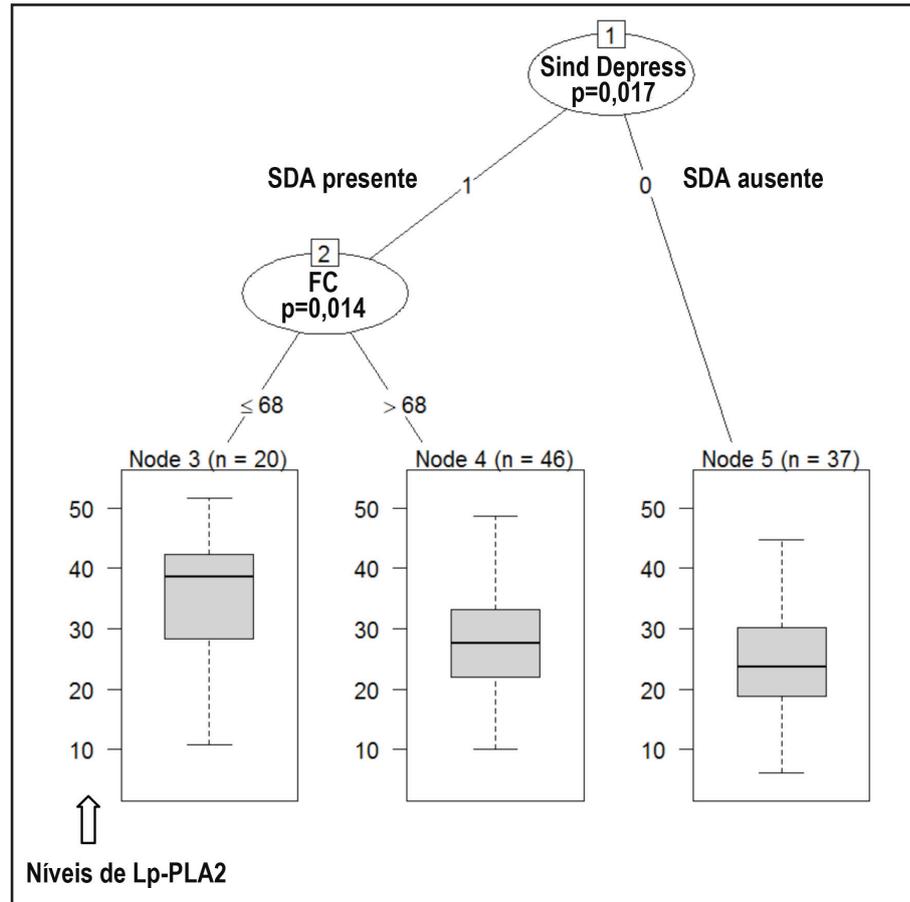


Figura 5

Árvore de regressão: Lp-PLA2 como variável resposta tendo SDA como variável independente

Lp-PLA2=lipoproteína associada à fosfolipase A2; SDA=síndrome depressivo-ansiosa

Quando aplicado novamente o modelo de regressão linear com as variáveis escolhidas, exceto a síndrome depressivo-ansiosa, as variáveis tabagismo, atividade física e FC se mantiveram relacionadas à Lp-PLA2 porém, com um R^2 menor em 9% ($R^2=0,1585458$) (Tabela 4).

Tabela 4

Variáveis associadas ao desfecho LpPLA2, excluindo a covariável SDA

	Coeficiente beta	Erro-padrão	t valor	p-valor
Intercepto	42,74515	5,71154	7,484	3,15e-11
Tabagismo 1	5,19969	2,24668	2,314	0,0227
Tabagismo 2	3,32345	2,30397	1,442	0,1524
Ativ fís 1	-4,52354	1,83344	-2,467	0,0154
FC	-0,20096	0,07782	-2,582	0,0113

$R^2=0,1585458$

Lp-PLA2=lipoproteína associada à fosfolipase A2; SDA=síndrome depressivo-ansiosa; Tabagismo 1=fumante atual; Tabagismo 2=ex-fumante; Ativ fís 1=ativo; FC=frequência cardíaca

Construída a árvore de regressão excluindo a SDA, a variável atividade física é que discriminou dois grupos em relação aos níveis de Lp-PLA2. Os sedentários apresentavam maiores níveis de Lp-PLA2 no quartil superior quando comparados aos ativos (Figura 6).

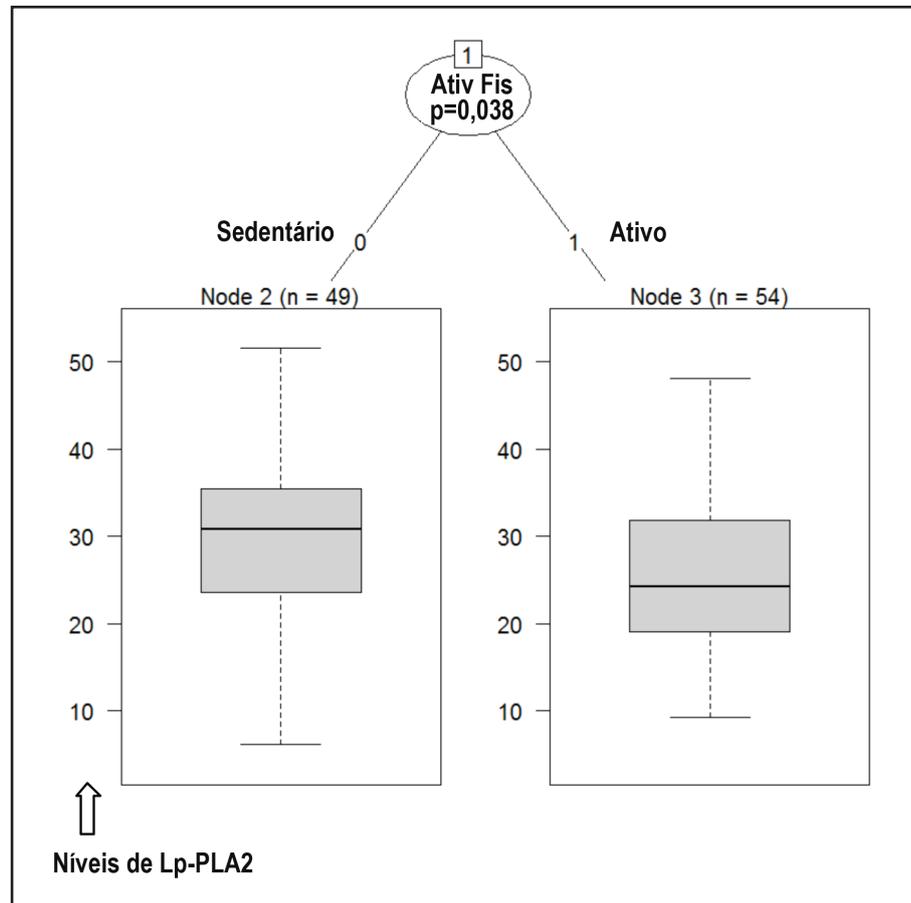


Figura 6

Árvore de regressão: Lp-PLA2 como variável resposta sem a covariável SDA
Lp-PLA2=lipoproteína associada à fosfolipase A2

4.3.2 Desfecho PCR-us

Para o desfecho PCR-us foram encontradas as variáveis: idade, renda familiar, IMC e FC com $R^2=0,2623463$ associadas à PCR-us (Tabela 5).

Tabela 5
Variáveis associadas ao desfecho PCR-us

	Coefficiente beta	Erro-padrão	t valor	p-valor
Intercepto	-5,414931	1,97146	-2,747	0,00716
Idade	0,05087	0,01943	2,618	0,01023
Renda familiar	-1,50390	0,53971	-2,786	0,00640
IMC	0,13693	0,04056	3,376	0,00105
FC	0,04131	0,01938	2,131	0,03556

$R^2=0,2623463$

PCR-us=proteína C-reativa ultrasensível; IMC=índice de massa corpórea; FC=frequência cardíaca

Em seguida, foi construída a árvore de regressão e observou-se que o IMC foi a variável que discriminou dois grupos para explicar a variação da PCR-us. Os pacientes com IMC $>25,3$ kg/m² foram os que apresentaram maiores valores de PCR-us (Figura 7).

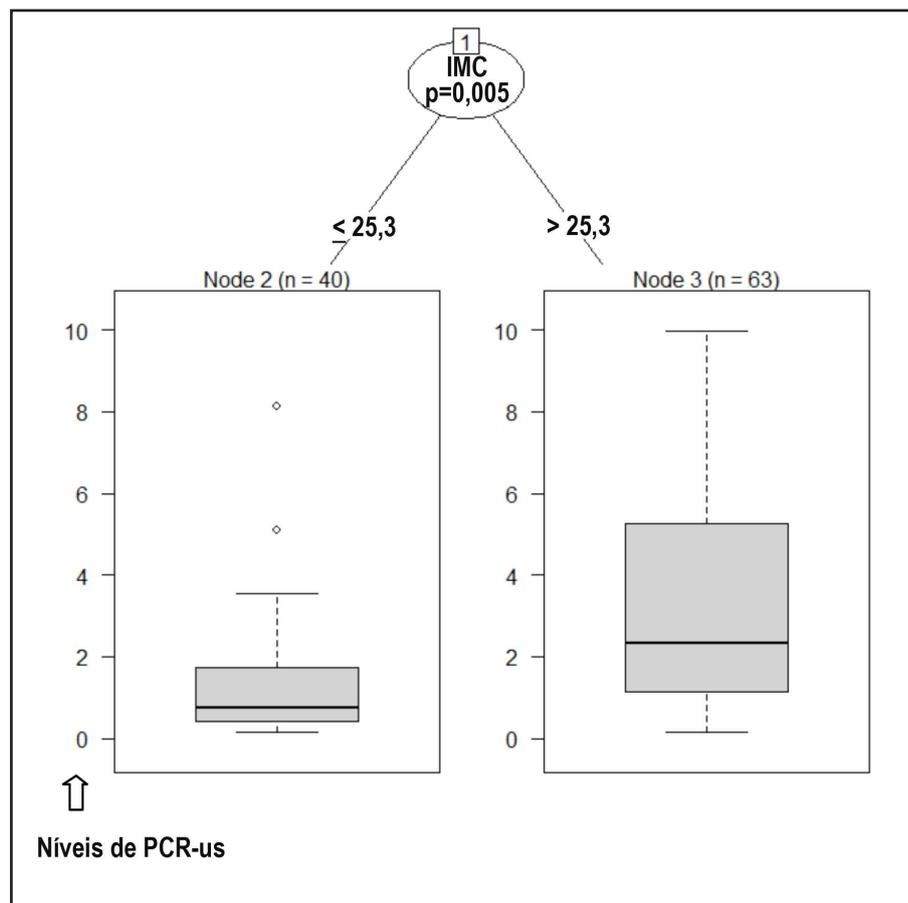


Figura 7
 Árvore de regressão: PCR-us como variável resposta
 PCR-us=proteína C-reativa ultrasensível

4.3.3 Desfecho IL-6

O EN não conseguiu separar nenhuma variável que tivesse associação com os níveis de IL-6. Aplicou-se o modelo de regressão linear com todas as variáveis (sociodemográficas, clínicas e antropométricas). As variáveis tabagismo atual e história familiar de DAC tiveram associação com IL-6 com $R^2=0,2841175$ (Tabela 6).

Tabela 6
Variáveis associadas ao desfecho IL-6

	Coeficiente beta	Erro-padrão	t valor	p-valor
Intercepto	-1,035303	1,638157	- 0,632	0,5292
Idade	0,016911	0,013492	1,253	0,2138
Sexo 1	-0,039676	0,318052	-0,125	0,9010
Instrução 1	0,3206648	0,354317	0,905	0,3683
Instrução 2	0,143525	0,354644	0,405	0,6868
Comp familiar 1	-0,302457	0,272948	-1,108	0,2712
Ativ prof 1	0,437123	0,464643	0,941	0,3497
Ativ prof 2	0,043292	0,376131	0,115	0,9087
Ativ prof 3	-0,141357	0,368818	-0,383	0,7025
Renda familiar	-0,328574	0,318861	-1,030	0,3060
Tabagismo 1	-0,777948	0,380619	-2,044	0,0443
Tabagismo 2	-0,610037	0,411586	-1,482	0,1423
Álcool 1	-0,167843	0,331049	-0,507	0,6136
Álcool 2	-0,167843	0,331049	-0,507	0,6136
DAC 1	-0,666822	0,295868	-2,254	0,0270
DAC 9	-0,724447	0,681514	-1,063	0,2911
Ativ fís 1	0,092995	0,272533	0,341	0,7339
HAS 1	-0,553692	0,323900	-1,709	0,0913
Diabetes 1	-0,736251	0,633080	-1,163	0,2484
Dislipidemia 1	0,464729	0,282596	1,645	0,1041
IMC	0,048178	0,048654	0,990	0,3251
CA	0,005814	0,023753	0,245	0,8073
PP	0,004428	0,013411	0,330	0,7422
FC	0,014312	0,011455	1,249	0,2153
Sind Depress	-0,226693	0,295605	-0,767	0,4455

$R^2=0,2841175$

IL-6=interleucina-6; Sexo 1=sexo feminino; Instrução 1=1º grau completo até 2º grau incompleto; Instrução 2=2º grau completo ou mais. Comp familiar 1=vive sem companheiro; Ativ prof 1=aposentado ou em benefício do INSS; Ativ prof 2=com carteira assinada; Ativ prof 3=desempregado; Tabagismo 1=fumante atual; Tabagismo 2=ex-fumante; Álcool 1=parou com o uso de bebida alcoólica; Álcool 2=uso atual de bebida alcoólica; DAC 1=história familiar de DAC presente; DAC 9=não sabe informar sobre história familiar de DAC; Ativ fís 1=ativo; HAS 1=tem hipertensão arterial sistêmica; Diabetes 1=tem diabetes mellitus; Dislipidemia 1=tem dislipidemia; IMC=índice de massa corpórea; CA=circunferência abdominal; PP=pressão de pulso; FC=frequência cardíaca; Sind Depress=síndrome depressivo-ansiosa presente

Na construção da árvore de regressão nenhuma variável foi capaz de discriminar qualquer grupo (Figura 8).

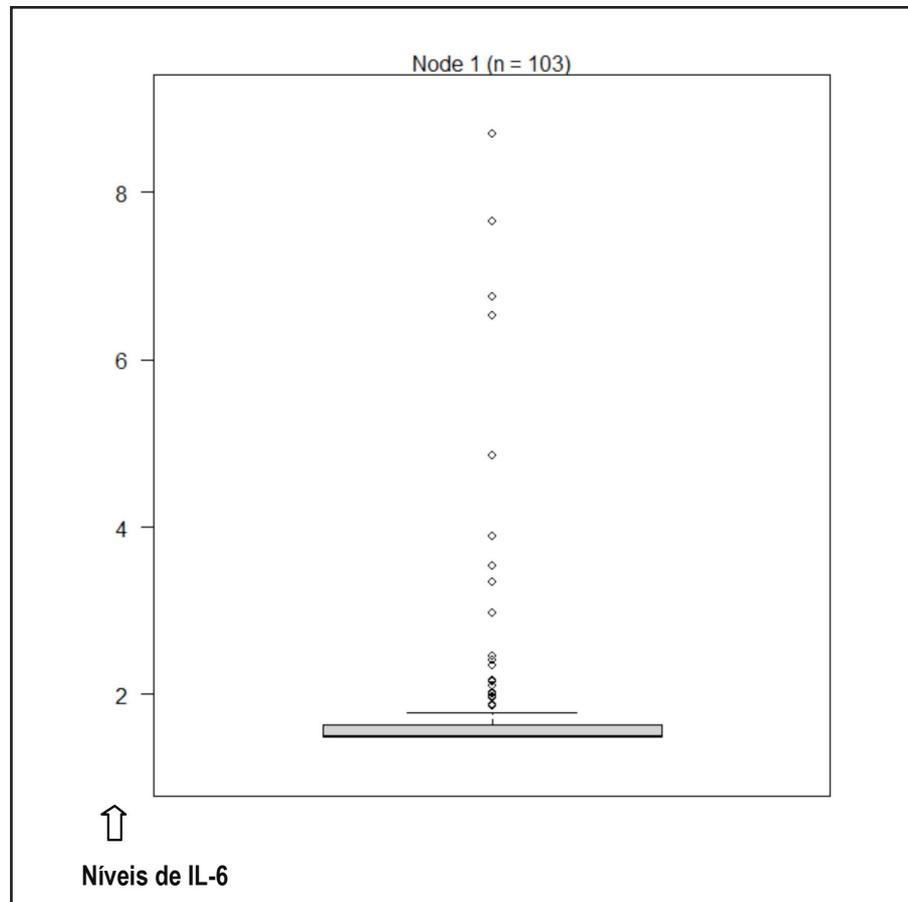


Figura 8
Árvore de regressão: IL-6 como variável resposta
IL-6=interleucina-6

4.3.4 Desfecho diâmetro da artéria braquial pré (AB Pré)

Para o desfecho AB Pré, foram encontradas as variáveis: instrução; atividade profissional; uso de bebida alcoólica; e diabetes mellitus, associadas ao diâmetro basal da artéria braquial com $R^2=0,5992685$ (Tabela 7).

Tabela 7

Variáveis associadas ao desfecho AB pré-estímulo hiperêmico

	Coeficiente beta	Erro-padrão	t valor	p-valor
Intercepto	0,3768818	0,0276030	13,654	< 2e-16
Sexo 1	-0,0706418	0,0086786	-8,140	1,97e-12
Instrução 1	0,0267699	0,0100989	2,651	0,009472
Instrução 2	0,0177347	0,0091797	1,932	0,056478
Ativ prof 1	0,0282574	0,0128749	2,195	0,030726
Ativ prof 2	0,0308628	0,0104774	2,946	0,004092
Ativ prof 3	0,0243509	0,0106463	2,287	0,024499
Álcool 1	0,0252363	0,0104816	2,408	0,018073
Álcool 2	0,0147542	0,0089511	1,648	0,102734
Ativ fís 1	0,0105303	0,0078985	1,333	0,185795
Diabetes 1	0,0622420	0,0176340	3,530	0,000655
FC	-0,0006056	0,0003224	-1,879	0,063488

$R^2=0,5992685$

AB=diâmetro da artéria braquial; Sexo 1=sexo feminino; Instrução 1=1º grau completo até 2º grau incompleto; Instrução 2=2º grau completo ou mais; Ativ prof 1=aposentado ou em benefício do INSS; Ativ prof 2=com carteira assinada; Ativ prof 3=desempregado; Álcool 1=parou com o uso de bebida alcoólica; Álcool 2=uso atual de bebida alcoólica; Ativ fís 1=ativo; Diabetes 1=tem diabetes mellitus; FC=frequência cardíaca

Na árvore de regressão observa-se que a variável sexo discriminou dois grupos, sendo o sexo masculino o que apresentou os maiores valores de AB Pré (Figura 9).

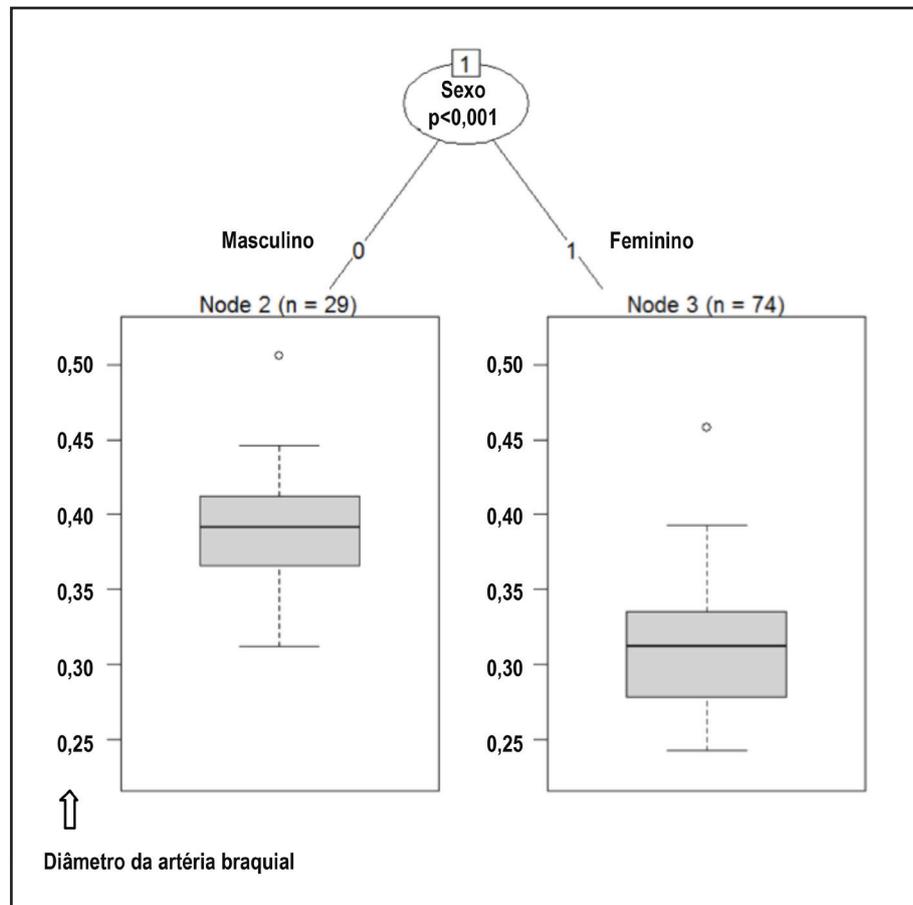


Figura 9

Árvore de regressão: AB pré como variável resposta
AB pré=diâmetro da artéria braquial pré-estímulo hiperêmico

4.3.5 Desfecho diâmetro da artéria braquial pós (AB Pós)

Para o desfecho AB Pós foram encontradas as variáveis: instrução; atividade profissional; álcool; diabetes mellitus e FC, que estiveram associadas ao diâmetro da artéria braquial após estímulo hiperêmico com $R^2=0,5758897$ (Tabela 8).

Tabela 8

Variáveis associadas ao desfecho AB pós-estímulo hiperêmico

	Coeficiente beta	Erro-padrão	t valor	p-valor
Intercepto	0,4218013	0,0287326	14,680	< 2e-16
Sexo 1	-0,0705815	0,0092293	-7,648	1,94e-11
Instrução 1	0,0310017	0,0107238	2,891	0,00479
Instrução 2	0,0226309	0,0096908	2,335	0,02170
Ativ prof 1	0,0221512	0,0133627	1,658	0,10079
Ativ prof 2	0,0332265	0,0111408	2,982	0,00366
Ativ prof 3	0,0244145	0,0111654	2,187	0,03131
Álcool 1	0,0248647	0,0110899	2,242	0,02736
Álcool 2	0,0121149	0,0093856	1,291	0,20001
Diabetes 1	0,0590587	0,0186532	3,166	0,00210
FC	-0,0006919	0,0003430	-2,018	0,04655

$R^2=0,5758897$

AB=diâmetro da artéria braquial; Sexo 1=sexo feminino; Instrução 1=1º grau completo até 2º grau incompleto; Instrução 2=2º grau completo ou mais; Ativ prof 1=aposentado ou em benefício do INSS; Ativ prof 2=com carteira assinada; Ativ prof 3=desempregado; Álcool 1=parou com o uso de bebida alcoólica; Álcool 2=uso atual de bebida alcoólica; Diabetes 1=tem diabetes mellitus. FC=frequência cardíaca

Construída a árvore de regressão, a variável sexo foi capaz de discriminar dois grupos (Figura 10).

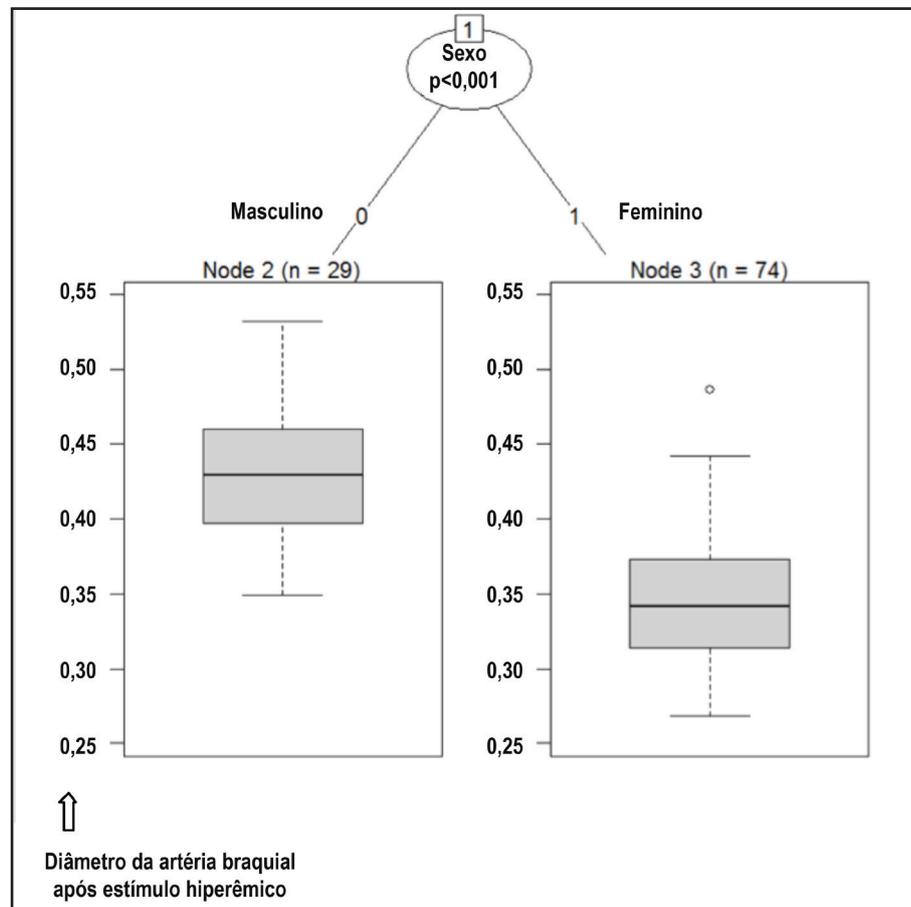


Figura 10

Árvore de regressão: AB pós como variável resposta

AB pós=diâmetro da artéria braquial pós-estímulo hiperêmico

4.3.6 Desfecho vasodilatação fluxo-mediada (VDFM)

Foram encontradas as variáveis: idade e sexo explicando as variações do diâmetro da artéria braquial após estímulo hiperêmico, com $R^2=0,2058149$ (Tabela 9).

Tabela 9

Variáveis associadas ao desfecho VDFM

	Coeficiente beta	Erro-padrão	t valor	p-valor
Intercepto	0,1409237	0,0136386	10,333	< 2e-16
Idade	-0,0011527	0,0002766	-4,167	6,56e-05
Sexo feminino	0,0231272	0,0073596	3,142	0,0022

$R^2=0,2058149$

VDFM=vasodilatação fluxo-mediada

Construída a árvore de regressão, as variáveis sexo e idade discriminaram os grupos, sendo que para os maiores de 43 anos foi necessário verificar o sexo para a separação dos grupos (Figura 11).

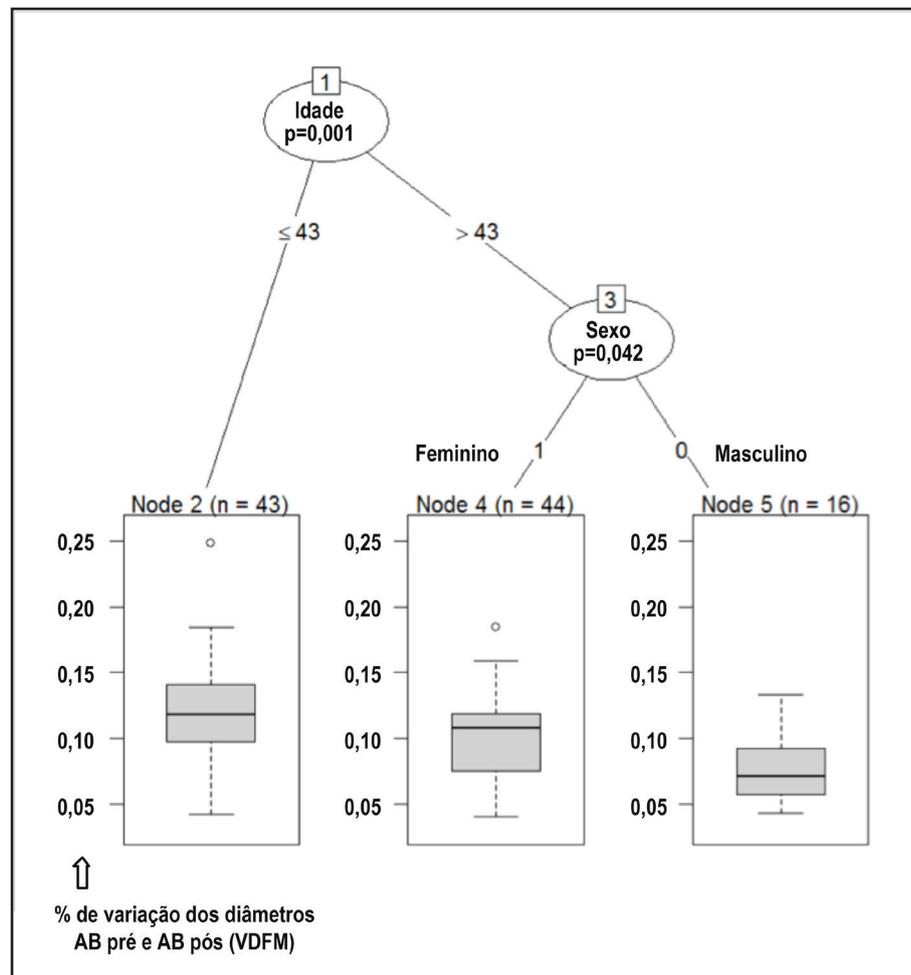


Figura 11

Árvore de regressão: VDFM como variável resposta

VDFM= vasodilatação fluxo-mediada

Capítulo V

Discussão

DISCUSSÃO

Na amostra populacional estudada algumas características se destacam pela prevalência de fatores que, associados ou isoladamente, predispõem ao aparecimento de DCV; porém, no momento da avaliação, os indivíduos não apresentavam evidências de doença cardiovascular.

A análise do nível de escolaridade, da atividade profissional e da renda familiar evidencia que não completaram o 2º grau 63,1% dos indivíduos, 51,5% da amostra não tinha carteira assinada e 75,0% apresentavam renda média por dependente menor do que um salário mínimo caracterizando, portanto, uma população de baixo nível socioeconômico.

Sabe-se que piores condições socioeconômicas estão associadas ao aparecimento de DCV no futuro, como sugerido por Tura et al.¹¹⁶ que analisaram associação entre renda per capita e mortalidade por DCV no Estado do Rio de Janeiro, no período de 1980 a 2002. Além disso, o baixo nível socioeconômico favorece a mortalidade em idades mais precoces, conforme demonstrado por Lotufo¹¹⁷ que analisou a mortalidade precoce por DCV em oito capitais (Belém, Recife, Salvador, Belo Horizonte, Rio de Janeiro, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre) no período de 1984-1987; e Ishitani et al.¹¹⁸ que fizeram estudo semelhante em 98 municípios brasileiros no período de 1999 a 2001.

Nogueira et al.¹¹⁹, em avaliação de mortalidade cardiovascular na faixa etária de 35-64 anos, no triênio 1999-2001, em Juiz de Fora, local deste estudo, constataram também associação significativa de mortalidade precoce com as condições socioeconômicas e concluíram que boas condições socioambientais tinham sido fator de proteção para mortalidade por DCV nessa faixa etária.

Observa-se ainda na amostra estudada que a maioria se encontrava acima do peso ideal: 31,0% apresentavam sobrepeso e a obesidade estava presente em 36,8%, enquanto a circunferência abdominal anormal, que reflete melhor o conteúdo

da gordura visceral, componente reconhecidamente de risco, estava presente em 59,2 % dos casos¹²⁰.

Comparando com dados da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde¹²¹, o percentual de sobrepeso nesta amostra é menor do que aquele encontrado (51,0%) em 27 cidades brasileiras, no inquérito realizado no período de julho de 2012 a fevereiro de 2013. Nesse mesmo inquérito, a frequência de obesidade foi 17,4%, o que representa a metade do que foi encontrado na amostra aqui estudada.

Nas últimas décadas a prevalência de obesidade vem aumentando e a projeção para 2030 é de uma elevação de 25,0% e 32,0% para sobrepeso e obesidade, respectivamente, em todo o mundo, segundo Kelly et al.¹²²

A história familiar de DAC foi encontrada em 26,2 % dos pacientes, aumentando o risco de desenvolvimento de DCV, no futuro. A susceptibilidade genética pode estar associada a outros fatores de risco, sendo frequente a associação com dislipidemia, inclusive fazendo parte da recomendação do NCEP que sejam realizadas dosagens de lípidos em crianças maiores de 2 anos com história familiar de DAC prematura¹²³.

Romaldini et al.¹²⁴, em estudo sobre fatores de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes com história familiar de DAC prematura, em São Paulo, no período de março de 1998 a fevereiro de 2000, constataram que 41,0% das crianças apresentavam de um a quatro fatores de risco para aterosclerose associados à história familiar de DAC prematura, e a dislipidemia estava presente em 38,5% deles. Essas informações são relevantes para estimular políticas que possam interferir de forma mais eficaz neste “perfil aterogênico”, envolvendo sociedade, entidades de classe (SBC, CRM, CFM, AMB), governos federal, estadual e municipal.

Sedentarismo foi encontrado em 47,7%. Prevalência semelhante (41,3%) foi encontrada por Moraes et al.¹²⁵ em estudantes de graduação da Universidade Federal de Viçosa, contrastando com 66,5% encontrados no inquérito do Ministério

da Saúde de 2012¹²¹.

O tabagismo atual encontrado em 24,3% foi semelhante àquele relatado por Van Eyken e Moraes¹²⁶ em estudo sobre prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares em homens com idade entre 20-49 anos, em Juiz de Fora, MG; e maior do que 14,8% segundo o inquérito do Ministério da Saúde¹²¹.

A dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica foram encontradas em mais de 60,0% dos pacientes desta amostra; cifras maiores do que aquelas verificadas no inquérito do Ministério da Saúde¹²¹, de 26% e 30,4% para dislipidemia e HAS, respectivamente. Talvez essa diferença seja decorrente da seleção da população do estudo. Mesmo assim, este fato alerta para a necessidade de intervenção em idades mais precoces, pois a população estudada caracteriza-se por ser jovem, com média de idade $44,88 \pm 12,0$ anos.

A SDA foi diagnosticada em 64,0% dos participantes, sendo que a prevalência no ambulatório de Cardiologia e de Psiquiatria foi 40,0% e 57,2%, respectivamente. Andrade et al.¹²⁷, em estudo sobre epidemiologia dos transtornos mentais na cidade de São Paulo, encontraram prevalência de 35,3% (18,5% para transtorno depressivo e 16,8% para transtorno ansioso). Prevalência maior foi encontrada por Rombaldi et al.¹²⁸ em Pelotas, Rio Grande do Sul que, avaliando uma população de 972 indivíduos com idade entre 20-69 anos, encontraram uma variação de 29,4% a 57,6%, dependendo do sintoma apresentado. Consideraram na análise, sintomas depressivos menores (tristeza, falta de energia, falta de disposição, pensar no passado, preferir ficar em casa) e ansiedade.

A prevalência crescente da SDA, sua importância como fator de risco cardiovascular, conforme demonstrado no estudo INTERHEART¹⁰⁸, tem justificado inúmeras pesquisas.

No presente estudo foram encontradas as seguintes variáveis associadas à SDA: sexo, tabagismo atual, uso de bebida alcoólica, sedentarismo e FC, porém somente o sexo foi capaz de discriminar os dois grupos com e sem SDA. Houve nítida prevalência das mulheres em relação aos homens de forma que «ser

mulher» aumentou em duas vezes e meia a chance de ter SDA. Mesma prevalência foi encontrada por Kessler¹²⁹, numa revisão de estudos epidemiológicos sobre depressão.

Segundo a OMS¹³⁰ além da característica hormonal, fatores de risco específicos afetam desproporcionalmente as mulheres, como desvantagem socioeconômica (baixa renda e desigualdade de renda), status social (mais baixo e subordinado), responsabilidade para cuidar dos outros, violência sexual a que está exposta, excesso de trabalho e múltiplas funções desempenhadas em geral.

Sabe-se que a SDA está associada a hábitos prejudiciais à saúde como o tabagismo e o sedentarismo, mas estudos em que se fez o ajuste para a presença desses fatores de risco mantiveram a SDA como fator independente para maior risco cardiovascular, como observado por Holt et al.¹³¹ Os vários fatores de risco não explicaram a associação de ansiedade e/ou depressão com DCV no estudo de coorte de *Hertfordshire* com 1578 homens e 1417 mulheres. Os sintomas de ansiedade e/ou depressão foram preditores independentes de DCV em homens nesse estudo¹³¹.

Vários estudos observacionais têm relatado que as emoções negativas como sintomas depressivos, depressão maior, transtorno de ansiedade são fatores de risco para DAC na população em geral, conforme na revisão sistemática de Wulsin e Singal¹³². No entanto, os mecanismos pelos quais essa associação se faz são complexos e não completamente conhecidos. Algumas evidências apontam para a inflamação como um dos mecanismos comuns às duas doenças. Estudos transversais têm demonstrado que indivíduos com depressão ou sintomas depressivos têm níveis mais elevados de marcadores inflamatórios circulantes, incluindo IL-6, PCR e fibrinogênio^{133,134}. No presente estudo foram avaliados três marcadores inflamatórios: Lp-PLA2, PCR-us e IL-6.

Quando se analisou a Lp-PLA2 encontrou-se atividade física, FC e síndrome depressivo-ansiosa associadas aos níveis de Lp-PLA2. Observou-se relação inversa da atividade física e da FC com os níveis de Lp-PLA2, ou seja,

os sedentários apresentavam maiores níveis de LP-PLA2, assim como os que tinham FC mais baixa reconhecida pelo ponto de corte de 68 bpm.

A associação entre depressão e atividade pró-inflamatória tem sido caracterizada através do aumento de concentrações sanguíneas periféricas de TNF- α , IL-6, IL-1, PCR e IL-2^{135,136} e também no sistema nervoso central¹³⁷. Lindqvist et al.¹³⁷ encontraram níveis elevados de IL-6 no líquido de pacientes que tentaram suicídio em comparação com indivíduos saudáveis, e esteve mais elevada entre as tentativas de suicídio mais violentas¹³⁷.

A presença de SDA também se associou aos maiores níveis de Lp-PLA2 que é um marcador de inflamação, e esta associação foi corroborada pela constatação de Farooqui et al.¹³⁸, de que produtos de reações catalisadas pela fosfolipase A2 são usados na síntese do fator pró-inflamatório de ativação de plaquetas. A reatividade plaquetária aumentada intensifica a neuroinflamação que está associada à depressão¹³⁸.

Também Aukrust et al.¹³⁹ demonstraram que a produção de mediadores inflamatórios via PLA2 está relacionada à reatividade plaquetária elevada. E Canan et al.¹⁴⁰ em estudo de base comunitária, utilizando como indicador de atividade plaquetária a média do volume plaquetário observaram que níveis significativamente mais elevados eram encontrados nos pacientes com transtorno depressivo maior quando comparados àqueles sem depressão.

Dinan et al.¹⁴¹ demonstraram que altas concentrações de ácido araquidônico estão presentes na depressão tanto em indivíduos respondedores quanto naqueles não respondedores ao tratamento com antidepressivo, o que não foi encontrado em voluntários saudáveis. O ácido araquidônico presente nas membranas celulares ativa diferentes isoformas de PLA2, que é pró-inflamatória, além de dar origem às prostaglandinas e tromboxanos.

Assim as propriedades pró-inflamatórias de PAF contribuem para a inflamação endotelial e podem potencializar a disfunção endotelial, que por sua vez, pode ser responsável, pelo menos em parte, pela associação entre

depressão e aumento da morbidade relacionada à DAC^{137,142}.

Quando se avaliou a Lp-PLA2 como variável resposta e retirou-se a covariável SDA, houve redução de 9,0% na variabilidade dos níveis de Lp-PLA2 demonstrando uma relevante associação entre SDA e Lp-PLA2. Na construção da árvore de regressão nesta circunstância, a atividade física discriminou os dois grupos de forma que foram os sedentários que apresentaram maiores níveis de Lp-PLA2.

Os estudos mostram resultados conflitantes no que diz respeito à associação entre atividade física e inflamação. Rana et al.¹⁴², analisando os participantes do *Epic-Norfolk study* não encontraram a atividade da Lp-PLA2 relacionada a níveis de atividade física.

No entanto, Rothenbacher et al.¹⁴³, em estudo caso-controle incluindo 312 pacientes com idade entre 40-68 anos e DAC estável, verificaram que a atividade física de lazer estava relacionada a menores níveis de PCR, amiloide sérico A, IL-6 e VCAM-1, mesmo após ajuste realizado para outros fatores de risco. Não encontraram associação nessa amostra com esforço físico relacionado ao trabalho¹⁴³.

Já Verdaet et al.¹⁴⁴, analisando um subgrupo do *Belstress study*, de 892 indivíduos do sexo masculino, sem evidência de DCV, com idade entre 35-59 anos não encontraram relação entre atividade física de lazer e níveis de PCR, amiloide sérico A e fibrinogênio após correção para outros fatores de risco¹⁴⁴.

Quando se avaliou a PCR-us como variável resposta, a idade, a renda familiar e o IMC se associaram aos níveis de PCR-us, mas não à SDA. Ao construir a árvore de regressão, foi o IMC que discriminou os dois grupos com um ponto de corte logo no limite inferior do sobrepeso ($\leq 25,3$ kg/m² ou $> 25,3$ kg/m²), mostrando que os níveis de PCR-us eram significativamente mais elevados no grupo com IMC $> 25,3$ kg/m². É conhecido que o tecido adiposo produz diversas adipocitocinas e que um processo inflamatório crônico é reconhecido através de marcadores inflamatórios e a PCR é uma das mais estudadas e relacionadas

tanto ao IMC quanto à medida da circunferência abdominal¹⁴⁵.

De forma geral os estudos também são conflitantes em relação à associação de ansiedade e/ou depressão com níveis sanguíneos de PCR e IL. Kheirabadi et al.¹⁴⁶ em meta-análise analisando a relação entre depressão com PCR, IL-1 e IL-6 mostraram que eles estão associados positivamente e sugerem uma relação dose-resposta entre a depressão e esses marcadores inflamatórios. Outros estudos não conseguiram essa associação, como os estudos de Al-Maskari et al.¹⁴⁷ em diabéticos, Zhang et al.¹⁴⁸ em pacientes após síndrome coronariana aguda e Bjerkeset et al.¹⁴⁹ em população de 9258 homens e mulheres onde a associação de PCR com depressão foi explicada por fatores de confusão (tabagismo, IMC, alto consumo de café e doença crônica).

Já Howren et al.¹³⁵, em revisão sistemática de artigos publicados de janeiro de 1967 a janeiro de 2008, observaram aumento das concentrações sanguíneas periféricas de TNF alfa, IL-6, IL-1 e PCR em pacientes com depressão, mesmo quando foi feito ajuste para o IMC¹³⁵.

No presente estudo quando se analisou a IL-6, nenhuma variável foi capaz de discriminar qualquer grupo e nem a associação com SDA. Isto foi evidenciado também por Holt et al.¹³¹ quando analisaram a coorte de *Hertfordshire*, procurando por fatores que pudessem explicar a associação de depressão com DCV. Dos marcadores inflamatórios estudados, PCR, IL-1 e IL-6, somente a PCR esteve relacionada à depressão e ansiedade nas mulheres¹³¹. Resultado diferente deste foi encontrado por Howren et al.¹³⁵ que encontraram associação positiva entre IL-6 e depressão.

Ao se analisar a reatividade vascular através da medida dos diâmetros da artéria braquial antes e após estímulo hiperêmico e a vasodilatação fluxo-mediada não se encontrou associação com SDA. Isto é corroborado pelo estudo de Keheirabadi et al.¹⁴⁶ que analisaram os trabalhadores de uma empresa de petróleo na cidade de Ishan, Irã, sem encontrarem associação entre ansiedade e/ou depressão e PCR-us ou VDFM.

Esses resultados contradizem o estudo de Schott et al.¹⁵⁰ que evidenciou menor vasodilatação da artéria braquial associada positivamente com medidas de hostilidade e raiva em idosos saudáveis mesmo após ajustes dos fatores de risco.

Também Cooper et al.¹⁵¹ encontraram vasodilatação prejudicada associada à perturbação do humor caracterizada por depressão, tristeza, tensão, ansiedade, raiva ou hostilidade.

Como se observa na literatura, os resultados são conflitantes: alguns relacionando positivamente depressão e VDFM reduzida e outros não confirmando essa associação. Vários estudos só conseguem demonstrar essa associação com transtornos afetivos mais intensos como ansiedade fóbica e depressão maior. Uma das explicações para a variação de resultado utilizando a VDFM é o fato de que pequenas mudanças na metodologia podem afetar a natureza e magnitude da resposta de VDFM. Os estudos mostram variações no tempo de insuflação do *cuff* do esfigmomanômetro variando de 4-10 minutos ou no preparo dos pacientes com e sem jejum, suspendendo ou não o fumo, etc., tudo interferindo na resposta vasodilatadora.

Procurou-se, neste estudo, identificar variáveis que pudessem estar associadas à disfunção endotelial e à SDA. Sabe-se que a disfunção endotelial é descrita como um «estado» no qual a resposta vasodilatadora se encontra prejudicada e a inflamação tem papel de destaque. Foram utilizados marcadores inflamatórios como forma de identificar a inflamação, e a Lp-PLA2 foi a que se correlacionou com a SDA.

Evidências sugerem que o fator de ativador de plaquetas acetil-hidrolase (PAF-AH) associado a lipoproteínas — Lp-PLA2 — e outros subtipos de PAF funcionem como mediadores, sendo associados à persistência da depressão. A associação entre depressão e neuroinflamação foi evidenciada pela detecção de citocinas pró-inflamatórias no cérebro e líquor de pacientes com depressão e nos suicidas. O PAF desempenha papel importante na cascata inflamatória, induzindo a liberação de citocinas, metabolizando o ácido araquidônico livre em metabólitos

eicosanoides e estimulando as vias de estresse oxidativo e nitrosativo. Tudo isso predispõe à neuroinflamação e à depressão^{137,138}.

Os estudos demonstram que a relação entre síndrome depressivo-ansiosa e DCV é bidirecional; tanto a depressão como os transtornos de ansiedade podem ser causa como consequência de DCV. O mecanismo pelo qual esta relação se estabelece ainda não é completamente conhecido. Inflamação, estresse oxidativo e disfunção endotelial fazem parte desse processo.

De fato estes sistemas são altamente complexos e não respondem de forma linear aos estímulos diversos a que são submetidos. Além disso, um mesmo estímulo em momentos diferentes pode desencadear respostas diferentes. A SDA pode se expressar de diferentes formas e intensidades, variando ao longo do tempo, assim como a inflamação que também se expressa de diferentes formas dependendo, entre outros fatores, dos sistemas envolvidos. As combinações de respostas desses dois estados são infinitas porque as múltiplas variáveis ambientais e suas interações com indivíduos geneticamente diferentes fazem com que as combinações que podem influenciar as associações estudadas: inflamação, reatividade vascular e SDA sejam diferentes em cada indivíduo. Isto é, um determinado fator pode ou não influenciar inflamação ou reatividade vascular ou presença de SDA dependendo de como está combinado a outros fatores em cada indivíduo. Por isso foram utilizados os métodos estatísticos escolhidos que, aparentemente, são utilizados pela primeira vez para estudar associações com SDA, buscando definir características dos indivíduos que possam definir um padrão associado à SDA.

Este estudo teve início pela observação de que a prevalência de SDA no ambulatório de Cardiologia vinha aumentando de forma significativa. Não se trata de inferir aqui causalidade, mas de planejar um novo desenho de estudo para continuar a busca por sinais ou marcadores que permitam um diagnóstico mais precoce tanto da SDA quanto da aterotrombose. Talvez assim se possa interferir um pouco mais na evolução desses pacientes.

Entende-se como relevante a busca constante de respostas às observações clínicas que geram pesquisas com respostas nem sempre encontradas, mas que seguramente geram novos questionamentos.

Limitações do estudo

Foram identificadas algumas limitações neste estudo.

Por ter sido utilizada uma amostra de pacientes atendidos em ambulatório de um hospital, os achados não são generalizáveis.

O critério diagnóstico de ansiedade e depressão é dependente da associação de sintomas e se relaciona fortemente à maneira como o paciente os expressa e da interpretação dos mesmos pelo médico.

A falta de um ponto de corte para a Lp-PLA2 atividade impossibilita a sua aplicação clínica.

Conclusões

CONCLUSÕES

- 1) As variáveis que mostraram associação direta com a SDA foram: sexo feminino, tabagismo atual, sedentarismo e frequência cardíaca. O uso atual de bebida alcoólica mostrou associação inversa com a SDA. O sexo foi a única variável que discriminou os grupos com e sem SDA.
- 2) Houve associação da SDA com disfunção endotelial expressa pelos níveis de Lp-PLA2.
- 3) A população estudada apresentou prevalência dos fatores de risco cardiovascular: dislipidemia, HAS, sedentarismo, sobrepeso e obesidade. Também houve prevalência elevada de SDA independente do ambulatório de origem.
- 4) Baixo nível socioeconômico representado por baixa escolaridade e renda familiar; predominância do sexo feminino; e média de idade de 44 anos caracterizam o perfil da população estudada.

Referências

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. [Internet]. Cardiovascular disease (CVDs). [cited 2014 Feb 12]. Available from: <http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en>
2. Ministério da Saúde. [Internet]. Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2011-2022. [acesso em 2014 fev. 20]. Disponível em: <[portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cartilha_dcnt%20\(8\).pdf](portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cartilha_dcnt%20(8).pdf)>
3. Ministério da Saúde. [Internet]. Sistema de Informações de Mortalidade (SIM). [acesso em 2014 fev. 20]. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>
4. Mansur AP, Favarato D, Souza MFM, Avakian SD, Aldrighi JM, César LAM, et al. Tendência da mortalidade por doenças circulatórias no Brasil de 1979 a 1996. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76(6):497-503. Erratum in: *Arq Bras Cardiol.* 2001;77(2):204.
5. Souza MFM, Timerman A, Serrano CV Jr, Santos RD, Mansur AP. Tendência do risco de morte por doenças circulatórias nas cinco regiões do Brasil no período de 1979 a 1996. *Arq Bras Cardiol.* 2001;77(6):562-8.
6. Oliveira GMM, Klein CH, Souza e Silva NA. Mortalidade por doenças cardiovasculares em três estados do Brasil de 1980 a 2002. *Rev Panam Salud Publica.* 2006;19(2):85-93.
7. Soares GP, Brum JD, Oliveira GM, Klein CH, Silva NA. Mortalidade por todas as causas e por doenças cardiovasculares em três estados do Brasil, 1980 a 2006. *Rev Panam Salud Publica.* 2010;28(4):258-66.
8. Bassanesi SL, Azambuja MI, Achutti A. Mortalidade precoce por doenças cardiovasculares e desigualdades sociais em Porto Alegre: da evidência à ação. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(6):370-9.
9. Leal J, Luengo-Hernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J.* 2006;27(13):1610-9.

10. Lim SS, Gaziano TA, Gakidou E, Reddy KS, Farzadfar F, Lozano R, et al. Prevention of cardiovascular disease in high-risk individuals in low-income and middle-income countries: health effects and costs. *Lancet*. 2007;370(9604):2054-62.
11. Zellweger MJ, Osterwalder RH, Langewitz W, Pfisterer ME. Coronary artery disease and depression. *Eur Heart J*. 2004;25(1):3-9.
12. Teng CT, Humes EC, Demetrio FN. Depressão e comorbidades clínicas. *Rev Psiq Clin*. 2005;32(3):149-59.
13. Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):216-26.
14. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W, et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2003;12(1):3-21.
15. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: an update. *N Engl J Med*. 1986;314(8):488-500.
16. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290(7):898-904.
17. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J*. 2010;74(2):213-20.
18. Higuchi ML. Avanços na patologia da placa aterosclerótica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2002;12(4):694-704.
19. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
20. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(Suppl):456S-60.
21. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6.

22. Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med.* 1998;105(1A):32S-39S.
23. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction. testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007;115(10):1285-95.
24. Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation.* 1992;86(6 Suppl):III12-19.
25. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(2):168-75.
26. Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag.* 2005;1(3):183-98.
27. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol.* 1997;80(9A):11I-6I.
28. Gokce N. Clinical assessment of endothelial function: ready for prime time? *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(4):348-50.
29. Gottlieb MG, Bonardi G, Moriguchi EH. Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. *Sci Med.* 2005;15(3): 203-7.
30. Furtado RG, Nunes CDO, Rassi L Jr, Melato LH, Sara L, Borges MM, et al. Placa de aterosclerose em aorta: revisão sobre aterogênese, formação de placa, significado clínico, métodos de imagem e tratamento. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc.* 2009;22(2):27-39.
31. Spagnoli LG, Bonanno E, Sangiorgi G, Mauriello A. Role of inflammation in atherosclerosis. *J Nucl Med.* 2007;48(11):1800-15.
32. Mestas J, Ley K. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med.* 2008;18(6):228-32.
33. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):III27-32.

34. Rodondi N, Marques-Vidal P, Butler J, Sutton-Tyrrell K, Cornuz J, Satterfield S, et al; Health, Aging, and Body Composition Study. Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults. *Am J Epidemiol*. 2010;171(5):540-9.
35. Ikonomidis I, Stamatelopoulos K, Lekakis J, Vamvakou GD, Kremastinos DT. Inflammatory and non-invasive vascular markers: the multimarker approach for risk stratification in coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008;199(1):3-11.
36. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation*. 1999;100(11):1148-50.
37. Casela Filho A, Araújo RG, Galvão TG, Chagas ACP. Inflamação e aterosclerose: integração de novas teorias e valorização dos novos marcadores. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2003;11(3):14-9.
38. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation*. 2004;109(25 Suppl 1): IV6-19.
39. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
40. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-12. Erratum in: *J Clin Invest*. 2003;112(2):299.
41. Calabrò P, Golia E, Yet ET. CRP and the risk of atherosclerotic events. *Semin Immunopathol*. 2009;31(1):79-94.
42. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-40.

43. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol.* 1996;144(6):537-47.
44. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336(14):973-9. Erratum in: *N Engl J Med.* 1997;337(5):356.
45. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fisher HG, Löwel H, Döring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation.* 1999;99(2):237-42.
46. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds risk score. *JAMA.* 2007;297(6):611-9.
47. Geluk CA, Post WJ, Hillege HL, Tio RA, Tijssen JG, Van Dijk RB, et al. C-reactive protein and angiographic characteristics of stable and unstable coronary artery disease: data from the prospective PREVEND cohort. *Atherosclerosis.* 2008;196(1):372-82.
48. Okamura H, Tsutsui H, Kashiwamura S, Yoshimoto T, Nakanish K. Interleukin-18: a novel cytokine that augments both innate and acquired immunity. *Adv Immunol.* 1998;70:281-312.
49. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006;6(7):508-19.
50. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev.* 2006;86(2):515-81.
51. Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol.* 2009;78(6):539-52.
52. Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review studies in mice. *Cardiovasc Res.* 2008;79(3):360-76.

53. Yan AT, Yan RT, Cushman M, Redheuil A, Tracy RP, Arnett DK, et al. Relationship of interleukin-6 with regional and global left-ventricular function in asymptomatic individuals without clinical cardiovascular disease: insights from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2010;31(7):875-82.
54. Thakore AH, Guo CY, Larson MG, Corey D, Wang TJ, Vasan RS, et al. Association of multiple inflammatory markers with carotid intimal medial thickness and stenosis (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2007;99(11):1598-602.
55. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101(15):1767-72.
56. Asano K, Okamoto S, Fukunaga K, Shiomi T, Mori T, Iwata M, et al. Cellular source(s) of platelet-activating-factor acetylhydrolase activity in plasma. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;261(2):511-4.
57. Gaubatz JW, Gillard BK, Massey JB, Hoogeveen RC, Huang M, Lloyd EE, et al. Dynamics of dense electronegative low density lipoproteins and their preferential association with lipoprotein phospholipase A(2). *J Lipid Res* 2007;48(2):348-57.
58. MacPhee CH, Moores KE, Boyd HF, Dhanak D, Ife RJ, Leach CA, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, generates two bioactive products during the oxidation of low-density lipoprotein: use of a novel inhibitor. *Biochem J*. 1999;338(Pt 2):479-87.
59. Inoue N, Takeshita S, Gao D, Ishida T, Kawashima S, Akita H, et al. Lysophosphatidylcholine increases the secretion of matrix metalloproteinase 2 through the activation of NADH/NADPH oxidase in cultured aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2001;155(1):45-52.
60. Corson MA, Jones PH, Davidson MH. Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a cardiovascular risk marker. *Am J Cardiol*. 2008;101(12A):41F-50F.
61. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease: West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(16):1148-55.

62. Blake GJ, Dada N, Fox JC, Manson JE, Ridker PM. A prospective evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A(2) levels and the risk of future cardiovascular events in women. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(5):1302-6.
63. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2004;109(7):837-42.
64. Oei HH, van der Meer IM, Hofman AP, Koudstaal PJ, Stijnen T, Breteler MM, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2005;111(5):570-5.
65. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1995;75(6):67B-70B.
66. Ganz P, Vita JA. Testing vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation.* 2003;108(17):2049-53.
67. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987;327(6122):524-6.
68. Kunsch C, Medford RM. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. *Circ Res.* 1999;85(8):753-66.
69. Griendling KK, Fitzgerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation.* 2003;108(16):1912-6.
70. Cohen RA. The role of nitric oxide and other endothelium-derived vasoactive substances in vascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995;38(2):105-28.
71. Goodhart DM, Anderson TJ. Role of nitric oxide in coronary arterial vasomotion and the influence of coronary atherosclerosis and its risks. *Am J Cardiol.* 1998;82(9):1034-9.
72. Napoli C, de Nigris F, Williams-Ignarro S, Pignalosa O, Sica V, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis: an update. *Nitric Oxide.* 2006;15(4):265-79.

73. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111-5.
74. Zandi B, Sani HD, Rajabzadeh F. Noninvasive detection of endothelial function in normal subjects, asymptomatic patients at risk of atherosclerosis and patients with coronary artery disease. *Iran J Radiol*. 2005;2(3-4):107-10.
75. Ghiadoni L, Versari D, Giannarelli C, Faita F, Taddei S. Non-invasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction. *Curr Pharm Des*. 2008;14(35):3715-22.
76. Anderson TJ, Charbonneau F, Title LM, Buithieu J, Rose MS, Conradson H, et al. Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) Study. *Circulation*. 2011;123(2):163-9.
77. Poredos P, Jezovnik MK. Testing endothelial function and its clinical relevance. *J Atheroscler Tromb*. 2013;20(1):1-8.
78. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986;315(17):1046-51.
79. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation*. 1990;81(2):491-7.
80. Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(2):349-56.
81. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med*. 1995;332(8):488-93.
82. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation*. 1996;94(3):258-65.

83. Joannides R, Bellien J, Thuillez C. Clinical methods for the evaluation of endothelial function: a focus on resistance arteries. *Fundam Clin Pharmacol*. 2006; 20 (3):311-20.
84. Schnabel RB, Schulz A, Wild PS, Sinning CR, Wilde S, Eleftheriadis M, et al. Noninvasive vascular function measurement in the community: cross-sectional relations and comparison of methods. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(4):371-80.
85. Martin BJ, Gurtu V, Chan S, Anderson TJ. The relationship between peripheral arterial tonometry and classic measures of endothelial function. *Vasc Med*. 2013;18(1):13-8.
86. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257-65.
87. Inoue T, Matsuoka H, Higashi Y, Ueda S, Sata M, Shimada KE, et al; Vascular Failure Workshop Group. Flow-mediated vasodilation as a diagnostic modality for vascular failure. *Hypertens Res*. 2008;31(12):2105-13.
88. Cox DA, Vita JA, Treasure CB, Fish RD, Alexander RW, Ganz P, et al. Atherosclerosis impairs flow-mediated dilation of coronary arteries in humans. *Circulation*. 1989;80(3):458-65.
89. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest*. 1994;93(1):50-5.
90. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(5):1235-41.
91. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, et al. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation*. 2004;109(16):1981-6.
92. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007;115(18):2390-7.

93. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-95.
94. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*. 2009;120(6):502-9.
95. Meirelles CM, Leite SP, Montenegro CA, Gomes PS. Confiabilidade da medida da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial pela ultra-sonografia. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(3):160-7, 176-83.
96. US National Library of Medicine. National Institutes of Health. [Internet]. Flow mediated dilatation. [cited 2014 Feb 15]. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>
97. Charakida M, Masi S, Lüscher TF, Kastelein JJ, Deanfield JE. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2854-61.
98. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation*. 2002;105(13):1567-72.
99. Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, Marniemi J, Helenius H, Rönkä T, et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2004;110(18):2918-23.
100. World Health Organization. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artmed; 1993. p.130-70.
101. Fawcett J, Kravitz HM. Anxiety syndromes and their relationship to depressive illness. *J Clin Psychiatry*. 1983;44(8 Pt 2):8-11.
102. Stavrakaki C, Vargo B. The relationship of anxiety and depression: a review of literature. *Br J Psychiatry*. 1986;149:7-16.
103. World Health Organization [Internet]. Mental Health and Development. [cited 2014 Feb 24]. Available from: <http://www.who.int/entity/mental_health/prevention/en>

104. Molina MRAL, Wiener CD, Branco JC, Jansen K, Souza LDM, Tomasi E, et al. Prevalência de depressão em usuários de unidades de atenção primária. *Rev Psiquiatr Clin.* 2012;39(6):194-7.
105. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2002;23(1):51-61.
106. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA.* 1993;270(15):1819-25. Erratum in: *JAMA.* 1994;271(14):1082.
107. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation.* 2001;104(17):2024-8.
108. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
109. Roest AM, Zuidersma M, Jonge P. Myocardial infarction and generalised anxiety disorder: 10 year follow-up. *Br J Psychiatry.* 2012;200(4):324-9.
110. Black PH, Garbutt LD. Stress, inflammation and cardiovascular disease. *J Psychosom Res.* 2002;52(1):1-23.
111. Player MS, Peterson LE. Anxiety disorders, hypertension, and cardiovascular risk: a review. *Int J Psychiatry Med.* 2011;41(4):365-77.
112. van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22(7):613-26.
113. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. WHO Obesity Technical Report Series no. 284. Geneva: World Health Organization, 2000. p. 256.

114. Pastore CA, Pinho C, Germiniani H, Samesima N, Mano R, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(3 supl. 2):1-19.
115. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5 supl. 1):1-26.
116. Tura BR, Souza e Silva NA, Pereira BB. Associação entre renda per capita e mortalidade por doença cardiovascular. *Rev SOCERJ.* 2006;19(3):215-8.
117. Lotufo PA. Mortalidade precoce por doenças do coração no Brasil. Comparação com outros países. *Arq Bras Cardiol.* 1998;70(5):321-5.
118. Ishitani LH, Franco GC, Perpétuo IHO, França E. Desigualdade social e mortalidade precoce por doenças cardiovasculares no Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2006;40(4):684-91.
119. Nogueira MC, Ribeiro LC, Cruz OG. Desigualdades sociais na mortalidade cardiovascular precoce em um município de médio porte no Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2009;25(11):2321-32.
120. Balkau B, Deanfield JE, Després JP, Bassand JP, Fox KA, Smith SC Jr, et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation.* 2007;116(17):1942-51.
121. Ministério da Saúde. [Internet]. Secretaria de Vigilância em Saúde. VIGITEL Brasil 2012. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. [acesso em 2014 fev. 17]. Disponível em: <http://www.sbpt.org.br/downloads/arquivos/vigitel_2012.pdf>
122. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(9):1431-7.
123. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 1992;89(3):495-501.

124. Romaldini CC, Issler H, Cardoso AL, Diament J, Forti N. Fatores de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes com história familiar de doença arterial coronariana prematura. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(2):135-40.
125. Morais CAS, Oliveira SHV, Brandão FC, Gomes IF, Lima LM. Fatores de risco cardiovascular em estudantes de graduação da Universidade Federal de Viçosa - MG. *J Health Sci Inst*. 2011;29(4):261-4.
126. Van Eyken EB, Moraes CL. Prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares entre homens de uma população urbana do Sudeste do Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2009;25(1):111-23.
127. Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2002;37(7):316-25.
128. Rombaldil AJ, Silva MC, Gazalle FK, Azevedo MR, Hallal PC. Prevalência e fatores associados a sintomas depressivos em adultos do sul do Brasil: estudo transversal de base populacional. *Rev Bras Epidemiol*. 2010;13(4):620-9.
129. Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord*. 2003;74(1):5-13.
130. World Health Organization. [Internet]. Gender and women's mental health. [cited 2014 Feb 17]. Available from: <http://www.who.int/mental_health/prevention/genderwomen/en>
131. Holt RI, Phillips DI, Jameson KA, Cooper C, Dennison EM, Peveler RC; Hertfordshire Cohort Study Group. The relationship between depression, anxiety and cardiovascular disease: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *J Affect Disord*. 2013;150(1):84-90.
132. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med*. 2003;65(2):201-10.
133. Miller GE, Stetler CA, Carney RM, Freedland KE, Banks WA. Clinical depression and inflammatory markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2002;90(12):1279-83.

134. van den Biggelaar AH, Gussekloo J, de Craen RJ, Fröllich M, Stek ML, van der Mast RC, et al. Inflammation and interleukin-1 signaling network contribute to depressive symptoms but not cognitive decline in old age. *Exp Gerontol.* 2007;42(7):693-701.
135. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2009;71(2):171-86.
136. Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-a) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord.* 2011;139(3):230-9.
137. Lindqvist D, Janelidze S, Hagell P, Erhardt S, Samuelsson M, Minthon L, et al. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. *Biol Psychiatry.* 2009;66(3):287-92.
138. Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. Modulation of inflammation in brain: a matter of fat. *J Neurochem.* 2007;101(3):577-99.
139. Aukrust P, Halvorsen B, Ueland T, Michelsen AE, Skjelland M, Gullestad L, et al. Activated platelets and atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(9):1297-307.
140. Canan F, Dikici S, Kutlucan A, Celbek G, Coskun H, Gungor A, et al. Association of mean platelet volume with DSM-IV major depression in a large community-based population: the MELEN study. *J Psychiatr Res.* 2012;46(3):298-302.
141. Dinan T, Siggins L, Scully P, O'Brien S, Ross P, Stanton C. Investigating the inflammatory phenotype of major depression: focus on cytokines and polyunsaturated fatty acids. *J Psychiatr Res.* 2009;43(4):471-6.
142. Rana JS, Arsenault BJ, Després JP, Côté M, Talmud PJ, Ninio E, et al. Inflammatory biomarkers, physical activity, waist circumference, and risk of future coronary heart disease in healthy men and women. *Eur Heart J.* 2011;32(3):336-44.
143. Rothenbacher D, Hoffmeister A, Brenner H, Koenig W. Physical activity, coronary heart disease, and inflammatory response. *Arch Intern Med.* 2003;163(10):1200-5.

144. Verdaet D, Dendale P, De Bacquer D, Delanghe J, Block P, De Backer G. Association between leisure time physical activity and markers of chronic inflammation related to coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2004;176(2):303-10.
145. Silva IT, Sanches LB, Mello APQ, Damasceno NRT. Impacto da proteína C-reativa no risco cardiovascular de adolescentes. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(5):585-91.
146. Kheirabadi GR, Toghani F, Kousha M, Hashemi M, Maracy MR, Sharifi MR, et al. Is there any association of anxiety-depressive symptoms with vascular endothelial function or systemic inflammation? *J Res Med Sci*. 2013;18(11):979-83.
147. Al-Maskari M, Al-Shukaili A, Al-Mammari A. Pro-inflammatory cytokines in Omani type 2 diabetic patients presenting anxiety and depression. *Iran J Immunol*. 2010;7(2):124-9.
148. Zhang JM, Ma WL, Xu Y, Li MJ, Zhao MZ, Xing Y, et al. [The relation between post-acute coronary syndrome anxiety and serum levels of inflammatory factors]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2007;46(12):1022-4.
149. Bjerkeset O, Romild U, Smith GD, Hveem K. The associations of high levels of C-reactive protein with depression and myocardial infarction in 9258 women and men from the HUNT population study. *Psychol Med*. 2011;41(2):345-52.
150. Schott LL, Kamarck TW, Matthews KA, Brockwell SE, Sutton-Tyrrell K. Is brachial artery flow-mediated dilation associated with negative affect? *Int J Behav Med*. 2009;16(3):241-7.
151. Cooper DC, Milic MS, Tafur JR, Mills PJ, Bardwell WA, Ziegler MG, et al. Adverse impact of mood on flow-mediated dilation. *Psychosom Med*. 2010;72(2):122-7.

Anexos

ANEXO A

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFRJ



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

CEP - MEMO -- n.º 773/11

Rio de Janeiro, 26 de julho de 2011.

Do: Coordenador do CEP

A (o): Sr. (a) Pesquisador (a): Profª Maria Augusta de Mendonça Lima

Assunto: Parecer sobre projeto de pesquisa.

Sr. (a) Pesquisador (a),

Informo a V. S.a. que o CEP constituído nos Termos da Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa páginas 001 a 031 e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa: 021/11 - CEP

Título: "Avaliação de Disfunção Endotelial na Síndrome Depressivo-ansiosa"

Pesquisador (a) responsável: Profª Maria Augusta de Mendonça Lima

Data de apreciação do parecer: 07/07/2011

Parecer: "APROVADO"

Informo ainda, que V. Sa. deverá apresentar relatório semestral, previsto para 07/01/2012, anual e/ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto. (item VII. 13.d., da Resolução n.º 196/96 – CNS/MS).

Atenciosamente,


Prof. Carlos Alberto Guimarães
Coordenador do CEP

ANEXO B

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFJF

Página 1 de 2




COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CAS/UFJF

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Parecer nº 147/2011

Protocolo CEP-UFJF: 056-420-2011 **FR:** 424285 **CAAE:** 0931.0.000.420-11

Projeto de Pesquisa: Avaliação de Disfunção Endotelial na Síndrome Depressivo-Depressão-Ansiosa

Versão do Protocolo e Data: 03 de maio de 2011

Grupo: III

Patrocinador:

Pesquisador Responsável: Maria Augusta de Mendonça Lima

Pesquisadores Participantes: Nelson Albuquerque de Souza e Silva; Lúcia Helena Álvares Salis; Basílio de Bragança Pereira

TCLE: 03/05/2011

Instituição: Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

Registro na CONEP:

Matéria para análise: Folha de Rosto; Projeto de Pesquisa; Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; Comprovante de currículo responsável e dos demais pesquisadores

Email do pesquisador: maulima@cardiol.br

Sumário/comentários do protocolo:

Justificativa: A disfunção endotelial está associada ao desenvolvimento e às complicações da aterosclerose e pode ser um marcador de risco cardiovascular. Pode ser identificada de várias maneiras e no presente trabalho será avaliada, através de doppler da artéria braquial. Com o reconhecimento de que a aterosclerose é um processo inflamatório, vários marcadores plasmáticos de inflamação tem sido avaliados como ferramenta potencial na avaliação de risco de eventos coronarianos. Dentre estes estão a proteína C reativa, o amiloide sérico A, a interleucina 6 e moléculas de adesão solúvel tipo I. Entretanto, como com outros prováveis preditores de risco de eventos cardiovasculares, o valor prognóstico desses marcadores de inflamação ainda permanece incerto. Dentre os fatores de risco para evento cardiovascular recentemente estudados que parecem favorecer o desenvolvimento do processo aterosclerótico tem chamado atenção o papel da depressão na doença coronária, não só no que diz respeito ao seu impacto negativo no prognóstico entre os pacientes com doença estabelecida, como também devido à sua potencial contribuição para a patogênese da DCV. Sendo a aterosclerose uma doença inflamatória, multifatorial, que envolve processos inflamatórios do início até um evento final, como por exemplo, a ruptura de uma placa aterosclerótica; a proposta do presente trabalho é avaliar se existe ou não associação entre depressão e inflamação e disfunção endotelial dentro de um grupo de pacientes com depressão e ansiedade, supostamente mais vulneráveis, o qual estaria mais predisposto a evoluir com doença cardiovascular.

Objetivo:

Geral: Avaliar associação entre variáveis clínicas, laboratoriais e síndrome depressivo-ansiosa com disfunção endotelial em pacientes dos ambulatórios de psiquiatria e cardiologia;

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CAS/UFJF
RUA CATULO BREVIGLIEI S/N° - B. SANTA CATARINA
36036-110- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL - Fone: 40095205
www.cep.hu.ufjf.br - cep.hu@ufjf.edu.br



Prof.ª Dra. Angélica Martins Godínez
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
HU - UFJF
Página 1 de 2

Específicos: A) Avaliação da prevalência dos fatores de risco para doença cardiovascular e de síndrome depressivo-ansiosa nos pacientes dos ambulatórios de psiquiatria e cardiologia; B) Avaliação do perfil sócio-econômico e demográfico da população estudada;

Metodologia: Estudo transversal de associação de variáveis;

Características da população a estudar: pacientes do ambulatório de psiquiatria e outro grupo no ambulatório de cardiologia.

Tamanho da amostra: 150 sujeitos

Orçamento: de responsabilidade do pesquisador

Fonte de financiamento: O financiamento será solicitado á FAPEMIG

Cronograma: ; pertinente ao estudo. A coleta de dados iniciará em agosto de 2011.

Revisão e referências: atualizadas e pertinentes ao estudo.

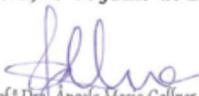
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: O TCLE está em linguagem adequada, clara para compreensão dos participantes do estudo, com descrição suficiente dos procedimentos, explicitação de riscos e forma de contato com o pesquisador e demais membros da equipe.

Pesquisador: titulação e apresenta experiência e qualificação para a coordenação do estudo. Demais membros da equipe também apresentam qualificação para atividade que desempenharão durante o estudo.

O CEP solicita ao pesquisador que atenda a Carta Circular nº 003/2011 CONEP/CNS datada de 21 de março de 2011, que torna obrigatória a rubrica em todas as páginas do TCLE pelo sujeito de pesquisa ou seu responsável e pelo pesquisador em todos os TCLEs com data posterior a 01 de abril de 2011.

Situação: Projeto Aprovado

Juiz de Fora, 25 de julho de 2011.


Prof.ª Dra. Ângela Maria Gollner
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
HU/CAS da UFJF

RECEBI

DATA: ___/___/2011

ASS: _____

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CAS/UFJF
RUA CATULO BREVIGLIEI S/Nº - B. SANTA CATARINA
36036-110- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL - Fone: 40095205
www.cep.hu.ufjf.br - cep.hu@ufjf.edu.br

ANEXO C

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FHEMIG



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO ESTADO DE MINAS GERAIS

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER Nº 078/2011

SIPRO(S): 21015/2011-0
55761/2011-0.

1 – Título:

"Avaliação de Disfunção Endotelial na Síndrome Depressivo-ansiosa."

Folha de Rosto: 468829

2 – Pesquisador:

Maria Augusta de Mendonça Lima

Titulação:

Médica – Mestre

3 – Histórico:

Recebimento do projeto INCOMPLETO pelo CEP – 12 de Setembro de 2011.

Envio do 1º e-mail alertando a documentação incompleta – 12 de Setembro de 2011.

Envio do 2º e-mail alertando a documentação incompleta – 15 de Setembro de 2011.

Envio do 3º e-mail alertando a documentação incompleta – 19 de Setembro de 2011.

Registro do documento pendente – FR com data útil – 05 de Outubro de 2011.

Recebimento do projeto COMPLETO pelo CEP – 05 de Outubro de 2011.

Apresentação do projeto na Reunião do CEP – 06 de Outubro de 2011.

Envio do relatório – 10 de Outubro de 2011.

4 – Resumo do estudo:

Objetivos:

- Avaliar associação entre variáveis clínicas, laboratoriais e síndrome depressivo-ansioso com disfunção endotelial em pacientes dos ambulatórios de psiquiatria e cardiologia.

Metodologia:

- Tipo de Estudo – Trata-se de uma pesquisa transversal.

- Local – Ambulatório de Psiquiatria da UFJF e de cardiologia do HRJP – FHEMIG.

- Amostra – Pacientes encaminhados ao ambulatório de psiquiatria e cardiologia das instituições.

- Métodos – (1) Questionário sócio-demográfico; (2) Variáveis clínicas – cardiológicas e psiquiátricas; (3) Exames laboratoriais – rotina cardiológica e citocinas pró-inflamatórias; (4) Doppler de artéria braquial, ECG, Teste Ergométrico (Protocolo de BRUCE).

- Orçamento – R\$ 57.815,10 sem custos adicionais à FHEMIG.

5 – Proteção dos Participantes:

- Esta pesquisa apresenta riscos compatíveis com os exames a serem realizados, em especial o teste ergométrico. Porém estes serão realizados por profissionais experientes nesta atividade e utilizando-se de protocolos consagrados na literatura.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE):

- O TCLE usa de linguagem clara e acessível;

- São expostos todos os objetivos e a metodologia do estudo;

Alameda Vereador Álvaro Celso, 100 - Santa Efigênia - Belo Horizonte/MG
CEP: 30150-260 - Fone: 0(xx)31 3239-9500 - Fax: 0(xx)31 3239-9579
Site: <http://www.fhemig.mg.gov.br/> E-mail: fhemig@fhemig.mg.gov.br



FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO
ESTADO DE MINAS GERAIS

- Esclarece os possíveis riscos e benefícios;
- Esclarece que não haverá custos nem remuneração;
- Garante o sigilo e anonimato no tratamento das informações;
- Disponibiliza dois contatos telefônicos para esclarecimentos de dúvidas.

6 – Considerações e Mérito:

- **Projeto:** Relevante, pertinente e de valor científico;
- **Metodologia:** Adequada para se alcançar os objetivos propostos;
- **Currículos:** Com competência reconhecida para a condução do estudo;
- **Cronograma:** Adequado;
- **Folha de Rosto** Devidamente preenchida e assinada;
- **Orçamento:** Adequadamente descrito;
- **TCLE:** Adequado;
- **Aspectos Éticos:** O projeto está de acordo com a Res.196/1996 do CNS-MS.

7 – Parecer:

- **APROVADO.**

Recomendações: Caros pesquisadores, tendo em vista o retorno social das pesquisas, recomendamos que sejam feitas cópias dos laudos dos exames e estas sejam entregues para arquivamento pessoal dos pacientes (em especial o ECG e o Teste Ergométrico).

Belo Horizonte, 10 de Outubro de 2011.


Vanderson Assis Romualdo
Coordenador

Comitê de Ética em Pesquisa / FHEMIG

Vanderson Assis Romualdo
COORDENADOR DO CEP/FHEMIG

Alameda Vereador Álvaro Celso, 100 - Santa Efigênia - Belo Horizonte/MG
CEP: 30150-260 - Fone: 0(xx)31 3239-9500 - Fax: 0(xx)31 3239-9579
Site: <http://www.fhemig.mg.gov.br/> E-mail: fhemig@fhemig.mg.gov.br

ANEXO D

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP HU/UFJF
JUIZ DE FORA – MG – BRASIL

NOME DO SERVIÇO DO PESQUISADOR
Pesquisador Responsável: Maria Augusta de Mendonça Lima
Endereço: Rua Sampaio 346 apto 802 – Granbery
CEP: 36013-240 – Juiz de Fora – MG
Fone: (32) 3212-0219 / 9988-4485
E-mail: maulima@cardiol.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “Avaliação de Disfunção Endotelial na Síndrome Depressivo-Ansiosa”. Isto significa que iremos avaliar se existem alterações na parede interna dos vasos sanguíneos (artérias) de pessoas que tenham depressão e ansiedade. Neste estudo pretendemos investigar nas pessoas com Depressão e Ansiedade possível associação com doença do coração e da circulação.

O motivo que nos leva a estudar a “Disfunção endotelial” é por ser esta alteração o começo do “endurecimento” e posterior “entupimento” dos vasos sanguíneos (artérias). Esta evolução pode acarretar várias doenças como infarto, AVC (derrame cerebral), doença vascular periférica (má circulação nas pernas), etc. Além disso, a Depressão e Ansiedade são doenças bastante freqüentes.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, não receberá qualquer vantagem financeira e não terá nenhum risco. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer prejuízo ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, ou seja, você não será identificado em nenhuma publicação. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. Além disso,

Rubrica: Paciente:

Pesquisadora:

estou ciente de que eu e o pesquisador responsável por essa pesquisa deveremos rubricar todas as folhas desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no LOCAL DO ESTUDO e a outra fornecida a você.

Os exames que serão realizados na sua avaliação são os que normalmente são solicitados em uma avaliação cardiológica. Serão colhidos exames de sangue (glicose, colesterol, triglicérides, ácido úrico, proteína C reativa, interleucina 6, lipoproteína Lp-PLA₂), realizado um eletrocardiograma, um teste de esforço (teste realizado em esteira ergométrica) e um ultrassom de vaso sanguíneo do braço (Doppler de artéria Braquial). Além disso será realizada avaliação com um psiquiatra e o preenchimento do questionário para avaliação de ansiedade e depressão chamado Escala de Ansiedade e depressão – HAD.

A proposta do presente trabalho é avaliar se existe ou não associação entre depressão e inflamação e disfunção endotelial, ou seja, alteração da resposta dos vasos (artérias) quando estimuladas, que pode, no futuro, provocar entupimento do vaso - dentro de um grupo de pacientes com depressão e ansiedade, supostamente mais vulneráveis, o qual estaria mais predisposto a evoluir com doença do coração e da circulação.

Caso se confirme essa associação, poderemos estratificar as pessoas em grupos de risco para doença do coração e da circulação e, então, implementar medidas de prevenção com maior embasamento científico neste perfil de paciente.

Eu, _____, portador do documento de Identidade ----- fui informado dos objetivos do estudo sobre “Disfunção Endotelial na Síndrome Depressivo- Ansiosa” de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Rubrica: Paciente:

Pesquisadora:

3

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20____.

Nome

participante

Assinatura

Nome

Assinatura pesquisador

Data:

Nome

Assinatura

testemunha

Data:

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos desse estudo, você poderá consultar:

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa do HU/CAS da UFJF

Rua Catulo Breviglieri, s/n Bairro Santa Catarina Juiz de Fora – MG

CEP 36036-110

FONE: 4009-5108

Rubrica: Paciente:

Pesquisadora:

ANEXO E

FICHA DE COLETA DE DADOS

1

Projeto: Disfunção Endotelial em pacientes com Síndrome Depressivo-Ansiosa

FICHA DE DADOS

1 – DADOS PESSOAIS DO PACIENTE

- 1.1. Nome: _____ Prontuário: _____
- 1.2. AMBULATÓRIO: _____ 1.3. N° da pesquisa _____
- 1.4. Data de nascimento: _____ 1.5. Idade atual: _____ (anos)
- 1.6. Nacionalidade: _____ 1.7. Naturalidade (cidade/estado): _____
- 1.8. Sexo: 1.8.1 () Fem 1.8.2 () Masc
- 1.9. Peso: _____ Kg 1.10. Altura: _____ cm => () dados medidos
- 1.11. IMC (peso em Kg/altura² em metros): _____ Kg/m²
- Medidas da cintura abdominal: _____ (cm)
- 1.12. Endereço residencial: _____
- Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____
- Telefones p/ contato: _____ 1.13. Data da consulta _____

2 – NÍVEL DE INSTRUÇÃO

Considerar anos de estudos sem repetir – marcar apenas o maior nível de instrução:

- 2.0. () não informou
- 2.1. Sabe ler e escrever? 2.1.1. () sim 2.1.2. () não = analfabeto
- 2.2. () 1-4 anos/1ª-4ª séries/1º grau=fundamental=antigo primário: 2.2.1. () completo
- 2.2.2. () incompleto
- 2.3. () 5-8 anos/5ª-8ª séries/1º grau=fundamental=antigo ginásio: 2.3.1. () completo
- 2.3.2. () incompleto
- 2.4. () 9-12 anos/1º-3º ano/2º grau = ensino médio = antigo científico/clássico:
- 2.4.1. () completo 2.4.2. () incompleto
- 2.5. () 3º grau = faculdade = ensino superior = graduação => 2.5.1. () completo
- 2.5.2. () incompleto
- 2.6. () mestrado ou doutorado => 2.6.1. () completo 2.6.2. () incompleto
- 2.7. () pós-graduação ou residência => 2.7.1. () completo 2.7.2. () incompleto

3- COMPOSIÇÃO FAMILIAR (DOMICILIAR)

- 3.0. () não informou
- 3.1. () vive sozinho 3.2. () vive com companheiro (a) 3.3. () vive com companheiro (a) e filhos
- 3.4. () vive com filhos sem companheiro 3.5. () vive com parentes (pais, tios, sobrinhos..)

2

4- ATIVIDADE PROFISSIONAL DO PACIENTE

Se tiver mais do que uma atividade, marcar a que ocupa a maior parte do seu tempo:

4.0. () não informou

Profissão: _____ Atividade que exerce: _____

4.1. () do lar (dona de casa)

4.2. () empregada doméstica => carteira assinada 4.2.1. () sim () não

4.3. () autônomo (conta-própria)

4.4. () dono de empresa/firma (empregador) - tipo de empresa: () não quis informar

4.4.1. () comércio 4.4.2. () prestação de serviços 4.4.3. () indústria ou construção

4.5. () empregado de firma particular/ carteira assinada

4.6. () prestação de serviços para firmas, mas sem vínculo empregatício (sem carteira assinada)

4.7. () funcionário público 4.7.1. () municipal/estadual 4.7.2. () federal

4.8. () militar (exército/marinha/aeronáutica)

4.9. () policial: 4.9.1. () civil/militar 4.9.2. () federal

4.10. () aposentado- há _____ anos => atividade que exercia: _____

4.10.1. () não trabalha atualmente

4.10.2. () trabalha atualmente em outro tipo de atividade: _____

4.11. () desempregado: atividade que exercia _____

4.11.1. () desempregado há mais de 6 meses 4.11.2. () desempregado há ≤ 6 meses

4.12. () em benefício ou licença médica pelo INSS

4.13. () estudante

4.14. () outros: _____

5 – RENDA FAMILIAR

Somar a renda de todos que residem na mesma casa:

5.1. Renda familiar (em salários mínimos = 724,00)

5.1.1. < 02	5.1.2. ≥ 02 e < 05	5.1.3. ≥ 5 e < 10	5.1.4. ≥ 10 e < 20	5.1.5. ≥ 20	5.1.6. Não quis falar

5.2. Número de pessoas que dependem dessa renda (incluir filhos e/ou companheira beneficiários de pensão alimentícia): _____

6 – TIPO DE MORADIA

6.1. () Gasto com moradia: 6.1.0. () não informou

3

6.1.1. () próprio 6.1.2. () pagando financiamento 6.1.3. () de parentes (s/despesa) 6.1.4. () alugado

7 – RELIGIÃO

7.0 () NÃO INFORMOU

7.1. Religião: _____

7.1.1. () católica 7.1.2. () Evangélico 7.1.3. () espírita 7.1.4. outras: _____

Prática da religião:

A- () praticante (frequente regularmente) B- () não praticante

7.2. () não tem religião

8- HISTÓRIA FAMILIAR DE DOENÇA CORONARIANA

Doença Coronariana	Sim (.1)	Não (.2)	Não sabe/ não informado
9.1. Parentes 1º grau (pais, irmãos, filhos)			
9.2. Parentes 2º grau (avós, tios)			

FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR DO PACIENTE

9 - Tabagismo:

9.1. () nunca fumou

9.2. () ex – tabagista: fumou: durante _____ => _____ cig./dia / parou de fumar há: _____

9.3. () atual: _____ cig./dia => há _____

9.4. () eventual: _____ cig./semana.

10. Atividade física:

10.1. () sedentário

10.2. () ativo

10.2.1. () Faz ginástica, caminhada, corrida, academia ou esporte: _____ h/dia _____ dias/sem.

10.2.2. () Faz esforço físico no seu trabalho

10.2.3. () tem que subir ladeira/morro ou andar muito até sua casa

11. Hipertensão Arterial Sistêmica:

11.1. () sim- há _____ anos => uso de medicação anti-hipertensiva:

11.1.1. () sim

11.1.2. () não

11.2. () não

11.3. () não sabe

12. Colesterol alto:

12.1. () sim- há _____ anos => uso de medicação:

12.1.1. () sim

12.1.2. () não

13. Triglicerídeos alto:

13.1 () sim- há _____ anos => uso de medicação: 13.1.1. () sim: ____ 13.1.2.
 () não 13.2. () não 13.0. () não sabe

14. Diabetes Mellitus (DM):

14.1. () sim- tipo I: há _____ anos => uso de medicação: 14.1.1. () sim 14.1.2.
 () não 14.2. () sim- tipo II: há _____ anos => uso de medicação: 14.2.1: ()
 sim: 14.2.2. () não 14.3. () não tem DM 14.0. () não sabe se tem DM

15. Uso de drogas ilícitas (maconha / cocaína / Crack):

15.1. () sim: 15.1.1. () em uso há _____ (tempo de uso)

15.1.2. () parou de usar há _____ / Usou durante: _____

15.2. () nunca usou 15.0. () não quis informar

16. Hiperuricemia:

16.1. () sim => uso de medicação: 16.1.1. () sim: ____ 16.1.2. () não

16.2. () não 16.0. () não sabe

17. Álcool:

17.1. () nunca bebeu

17.2. () ex- usuário => parou há _____/bebeu quanto tempo: _____/

tipo de bebida (principal): _____, nº de vezes em que bebia
 p/semana: _____

17.3. () Se bebe atualmente nº de vezes na semana: _____ / tipo de bebida:
 Quantidade de bebida: _____

5

TERAPÊUTICA ATUAL

Medicação	Sim (.1)	Não (.2)	Não informou (.0)
21. IECA			
22. Bloq. Recep. Ang II			
23. Betabloqueador			
24. Nifedipina			
25. Amlodipina			
26. Diltiazem/verapamil			
27. Hidralazina			
28. Clonidina			
29. Metildopa			
30. Hidroclorotiazida			
31. Furosemida			
32. Espironolactona			
33. Digoxina			
34. Marevan			
35. AAS			
36. Ticlopidina			
37. Clopidogrel			
38. Amiodarona			
39. Outro antiarrítmico			
40. Hipoglicemiante oral			
41. Insulina NPH/regular			
42. Hormônio tireoidiano			
43. Inibidor da tireoide (p/ hipertireoidismo)			
44. Anti- inflamatório não esteroide			
45. Corticóide			
46. Outro imunossupressor			
47. Reposição hormonal (homem ou mulher)			
48. Lítio			
49. Outros anti depressivos			
50. Ansiolítico			
51. Estatina			
52. Fibrato			
53. Nitrato			
54. Outros:			

Outras medicações: _____

Médico da equipe de pesquisa: _____ Data: _____