

NORMA ALVES DE OLIVEIRA
JOSÉ AUGUSTO SOARES BARRETO FILHO
JOSELINA LUZIA MENEZES DE OLIVEIRA
ENALDO VIEIRA DE MELO
OTÁVIO RIZZI COELHO
JULIANA GOES JORGE
ANTÔNIO CARLOS SOBRAL SOUSA

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DEPRESSÃO E SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF THE ASSOCIATION BETWEEN DEPRESSION AND ACUTE CORONARY SYNDROME

Resumo

A depressão tem sido associada à síndrome coronariana aguda (SCA), agravando o prognóstico durante e após a internação, independentemente dos fatores de risco tradicionais. Apesar de estudos diversos enfatizarem a alta prevalência e o grande impacto no prognóstico, a depressão é subdiagnosticada e subtratada na maioria dos pacientes com SCA. Um dos desafios no contexto científico tem sido elucidar os mecanismos subjacentes, especialmente os psicossociais e os fisiopatológicos. Neste trabalho, fazemos uma revisão bibliográfica sobre os possíveis mecanismos fisiopatológicos implicados na associação entre depressão e SCA. Dentre os mecanismos fisiopatológicos, destacam-se a aterogênese inflamatória, os fatores imunológicos, o aumento da atividade plaquetária, a variação da frequência cardíaca, as alterações hematológicas, os fatores neuroendócrinos, as alterações estruturais decorrentes de anormalidades vasculares, como a desordem vascular disseminada, as alterações fibrinolíticas, os fatores genéticos, as diferenças entre os gêneros, as alterações hormonais e o tratamento farmacológico. Apesar do reconhecido efeito fisiopatológico da associação entre depressão e SCA, existe uma escassez de publicações dedicadas a estudar os mecanismos relacionados. A realização de mais estudos pode, no futuro, dar embasamento à comunidade científica para que a investigação da depressão faça parte do protocolo de exame e tratamento dos pacientes com SCA.

Palavras-chave: Depressão, síndrome coronariana aguda, mecanismos fisiopatológicos.

Abstract

Depression has been associated with acute coronary syndrome (ACS) and can aggravate prognosis during and after hospitalization, regardless of traditional risk factors. Even though many studies emphasize the high prevalence and large impact of depression on prognosis, the condition is underdiagnosed and undertreated in most patients with ACS. One of the challenges in research has been to elucidate mechanisms underlying this association, especially psychosocial and pathophysiological ones. In this paper, we review the literature on the possible pathophysiological mechanisms involved in the association between depression and ACS. Examples of such pathophysiological mechanisms include inflammatory atherogenesis, immunological factors, increased platelet activity, altered heart rate, hematologic abnormalities, neuroendocrine factors, structural changes caused by vascular abnormalities, such as generalized vascular disease, fibrinolytic abnormalities, genetic factors, gender differences, hormonal fluctuations, and pharmacological treatment. Despite the recognized pathophysiological effect of the association between depression and ACS, few publications have investigated related mechanisms. The conduction of further studies may, in the future, provide a background for the scientific community so that the investigation of depression can become a part of the assessment and treatment of patients with ACS.

Keywords: Depression, acute coronary syndrome, pathophysiological mechanisms.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV), juntamente com as doenças cerebrovasculares, constituem as principais causas de morte no mundo moderno^{1,2}. No Brasil, as DCV são responsáveis por aproximadamente 30% dos óbitos³, sendo a síndrome coronariana aguda (SCA) responsável pelo maior impacto na alta taxa de morbimortalidade. Embora 60% das vítimas sejam homens, com idade média de 56 anos³, a SCA acomete também parcela significativa de adultos jovens⁴ e de mulheres^{5,6}, produzindo, portanto, grande impacto socioeconômico.

O termo SCA envolve dois grandes grupos de doenças, sendo o segmento ST um importante padrão na abordagem terapêutica e no prognóstico. De acordo com o quadro clínico, presença de marcadores bioquímicos de necrose cardíaca e achados eletrocardiográficos, a SCA pode ser classificada em: 1) síndromes coronarianas agudas sem elevação do segmento ST, que compreendem a angina instável e o infarto agudo do miocárdio (IAM), sem elevação do segmento ST; e 2) síndromes coronarianas agudas com elevação do segmento ST, ou IAM com elevação do segmento ST^{7,8}.

A elevada incidência da SCA se justifica pela falência no controle adequado dos fatores de risco clássicos, como tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, dislipidemia, além da epidemia de obesidade e da adoção de estilo de vida sedentário^{9,10}. Outra possível explicação para a falta de sucesso nas estratégias de combate à SCA é o crescimento da prevalência de transtornos mentais, sobretudo da depressão¹¹. Schmidt et al.¹² chamaram atenção para o papel relevante que tais patologias exercem sobre a morbimortalidade cardiovascular no Brasil, ressaltando o desafio da implantação de medidas de prevenção e controle, principalmente da depressão.

A depressão é a principal causa mundial de incapacitação e está entre as quatro doenças mais frequentes no mundo contemporâneo, para todas as idades e ambos os sexos; estima-se que ela ocupará o segundo lugar em 2020¹¹. Nesse cenário, um aspecto preocupante é a constatação de que menos de 25% dos acometidos têm acesso a tratamento eficaz, em função de barreiras como falta de recursos financeiros e técnicos, além do estigma social causado pelos transtornos mentais¹².

Um fenômeno que tem chamado a atenção da comunidade científica é a notória associação entre depressão e SCA, com dados relevantes. No entanto, a presença da depressão na SCA ainda é subdiagnosticada e subtratada, apesar das evidências de pior evolução entre os pacientes acometidos¹³.

Diante do impacto social que a associação entre depressão e SCA vem causando, a necessidade de identificar mecanismos subjacentes a esse fenômeno tem despertado o interesse de diversos pesquisadores¹³⁻¹⁷. Alguns estudos enfatizam os fatores fisiopatológicos, enquanto outros focalizam os fatores psicológicos¹⁸. A diversidade de possibilidades impulsiona novas pesquisas na tentativa de buscar melhores elucidaciones.

Apesar do reconhecido efeito fisiopatológico dessa associação, existe uma preocupante escassez de publicações sobre os mecanismos relacionados com o surgimento e o impacto da depressão na SCA. Desta forma, o foco principal desta revisão se volta para os mecanismos fisiopatológicos que vêm sendo investigados na associação entre depressão e SCA e sua influência no prognóstico, com base em estudos consistentes e relevantes.

Dentre os mecanismos fisiopatológicos estudados incluímos a aterogênese inflamatória, os fatores imunológicos, o aumento da atividade plaquetária, a variação da frequência cardíaca (FC), as alterações hematológicas, os fatores neuroendócrinos, as alterações estruturais decorrentes de anormalidades vasculares, como a desordem vascular disseminada, as alterações fibrinolíticas, os fatores genéticos, as diferenças entre os gêneros, as alterações hormonais e o tratamento farmacológico¹⁹.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DEPRESSÃO E SCA

Pesquisadores assinalam que essa associação decorre da constatada interferência da depressão tanto sobre os fatores de risco comportamentais, tornando o indivíduo menos aderente às mudanças de estilo de vida, como sobre fatores de risco orgânicos, causando desregulação do eixo hipotálamo-hipofisário, do sistema nervoso simpático e da atividade plaquetária, favorecendo o surgimento do estado inflamatório e protrombótico causador de SCA^{15,17,19}.

NORMA ALVES DE OLIVEIRA
JOSÉ AUGUSTO SOARES BARRETO FILHO
JOSELINA LUZIA MENEZES DE OLIVEIRA
ENALDO VIEIRA DE MELO
OTÁVIO RIZZI COELHO
JULIANA GOES JORGE
ANTÔNIO CARLOS SOBRAL SOUSA

Aterogênese inflamatória: liberação de citocinas inflamatórias

A elevação dos níveis de proteína C reativa (PCR) tem sido considerada um fator preditor independente no mau prognóstico da SCA. Ela é produzida nos hepatócitos pela estimulação de várias citocinas, incluindo a interleucina 6, o fator de necrose tumoral e a interleucina 1²⁰. Normalmente, o endotélio saudável, que sintetiza ácido nítrico, impede a agregação plaquetária.

A inflamação possui uma importante função na aterosclerose. A ativação dos macrófagos desencadeia um processo inflamatório, levando à instabilidade da placa, estado pró-coagulante e eventos clínicos, e produzindo metaloproteases, enzimas que degradam a matriz extracelular. Os linfócitos T ativados também estão presentes nos locais de ruptura da placa e liberam citocinas. Essas citocinas liberadas ativam ainda mais os macrófagos, inibindo a proliferação das células musculares lisas e deprimindo a síntese de colágeno²⁰.

Níveis elevados de PCR e interleucina 6 em pacientes com angina instável estão associados com taxas elevadas de morte. Após a ruptura ou fissura da placa, proteínas de adesão subendotelial, fator tecidual do colágeno e fator de von Willebrand são expostos, e o fator tecidual é liberado. Os monócitos são os responsáveis por essa fase²⁰.

Existem evidências de que, na depressão, os níveis de PCR e interleucina 6 aumentam, causando um processo inflamatório ativo. Por sua vez, no que se refere à patogenia cardiovascular, a inflamação causada pela hipertensão e pelo alto teor de colesterol no sangue pode danificar as paredes das artérias e, assim, contribuir para o processo de aterosclerose. A ativação das vias de estresse aumentaria a liberação de citocinas inflamatórias, como, por exemplo, a interleucina 6 e o fator de necrose tumoral alfa¹⁴.

Pesquisadores investigando o impacto da depressão e de marcadores inflamatórios após a SCA sobre os principais eventos cardíacos adversos durante 2 anos, num estudo com 741 pacientes com SCA, observaram, após o ajuste para covariáveis, que depressão e PCR eram riscos prognósticos e sobrepostos¹⁵. Além disso, em um estudo com 480 pacientes com diagnóstico de angina instável, Frazier et al.²¹ observaram que a depressão e o aumento dos níveis de PCR foram preditores de eventos coronarianos futuros. Os autores também concluíram que a depressão foi um preditor independente de futuros desfechos.

Fatores imunológicos

A depressão tem ação direta no sistema imunológico, minando as defesas do corpo e deixando os pacientes vulneráveis, com maior risco de desenvolver cardiopatias, doenças autoimunes e distúrbios degenerativos, como o mal de Alzheimer. O cortisol, hormônio relacionado a situações de tensão e que apresenta níveis elevados na depressão, diminui as defesas imunológicas e também pode estar por trás da taquicardia e do aumento da pressão arterial. A inflamação de uma artéria coronária pode ser determinada pela reativação de uma infecção latente, por exemplo. Assim, uma infecção latente, reativada pela depressão ou por um estresse prolongado em decorrência da diminuição da imunidade e da alteração do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, determinando a inflamação da artéria coronariana, precederia ao evento cardíaco²².

Alterações na atividade plaquetária

Diminuição da função plaquetária tem sido associada a aumento do risco de doença isquêmica do coração em pacientes com transtorno depressivo maior e a aumento da morbidade e diminuição da sobrevivência em pacientes deprimidos após SCA^{17,23-25}.

Ensaio clínico comparando as concentrações de biomarcadores plaquetários em pacientes deprimidos e não deprimidos usando amostras de plasmas de pacientes com SCA mostraram que os pacientes apresentaram maior grau de ativação das plaquetas, independentemente da presença de depressão, em relação a indivíduos normais. Um desses estudos²⁶ detectou 41% de redução na ativação plaquetária basal no grupo dos deprimidos, além de um acréscimo de 24% na ligação de uma substância específica para sítios da glicoproteína plaquetária IIIa, induzidos por ligantes endógenos pró-coagulantes, como o fibrinogênio.

Outros estudos também observaram aumento da concentração plasmática de produtos secretados pelas plaquetas, causando um aumento da reatividade plaquetária em pacientes com depressão e SCA. Supõe-se que uma disfunção serotoninérgica, possivelmente mediada por polimorfismo genético, estaria relacionada ao aumento de ativação plaquetária em pacientes deprimidos^{23,25}.

Os inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS), por sua vez, foram associados à diminuição da

**NORMA ALVES DE OLIVEIRA¹, JOSÉ AUGUSTO SOARES BARRETO FILHO^{2,3},
JOSELINA LUZIA MENEZES DE OLIVEIRA^{2,3}, ENALDO VIEIRA DE MELO², OTÁVIO
RIZZI COELHO⁴, JULIANA GOES JORGE¹, ANTÔNIO CARLOS SOBRAL SOUSA^{1,2,3}**

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE. ² Departamento de Medicina, UFS, Aracaju, SE. ³ Centro de Ensino e Pesquisa, Fundação São Lucas, Aracaju, SE. ⁴ Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.

ativação plaquetária, induzindo agregação plaquetária e vasoconstrição coronariana através de receptores serotoninérgicos (5-HT). Isoladamente, a serotonina é considerada um fraco agregante plaquetário, porém ela promove a amplificação da reatividade plaquetária a várias substâncias, dentre elas o tromboxano A2, catecolaminas e trombina. Além disso, os receptores 5-HT aumentariam a área de agregação plaquetária e a liberação de metabólitos do ácido araquidônico, em resposta a baixas concentrações de outros agonistas plaquetários^{23,25}. Finalmente, níveis elevados de serotonina têm sido associados a trombogênese, e níveis baixos, a hemorragia^{23,25}.

É descrito na literatura que pacientes deprimidos apresentam um aumento na densidade dos receptores 5-HT plaquetários e uma diminuição na densidade de sítios carreadores serotoninérgicos plaquetários e cerebrais. Com efeito, isso acarreta uma maior susceptibilidade dos pacientes deprimidos à ativação plaquetária e à vasoconstrição coronariana por estímulo serotoninérgico, através da exposição prolongada desse maior número de receptores à ação da serotonina²⁶. Ainda, o aumento da agregação plaquetária pode ser mediado pelo aumento da atividade da enzima monoaminoxidase, também vinculada à patogênese da depressão²⁷.

Alterações na FC noturna

Carney et al.²⁸ mostraram que pacientes deprimidos com IAM têm uma FC noturna maior que pacientes não deprimidos, e que FC elevada é associada com menor sobrevida após SCA, sendo considerada um fator preditor de sobrevida. Além de apresentar uma FC mais alta em repouso, o coração dos deprimidos tende a responder menos a mudanças na necessidade de oxigênio ou fluxo sanguíneo do corpo, o que aumenta o risco de morte súbita. Os autores concluíram que depressão e FC noturna elevada são preditores independentes de sobrevida desses pacientes e que, embora os pacientes deprimidos tenham uma FC noturna mais elevada que os não deprimidos, a FC noturna prediz mortalidade tanto em deprimidos como em não deprimidos.

Diminuição da variabilidade da FC

Dentre as variáveis biológicas que sustentam a associação entre depressão e SCA, vem sendo estudada também a variabilidade da FC. A variabilidade da FC

reflete o equilíbrio entre as influências simpáticas e parassimpáticas sobre o ritmo cardíaco.

A diminuição do controle parassimpático e o aumento da estimulação simpática devido ao estímulo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em pacientes com depressão e estresse ocasionam alterações na variabilidade do ritmo cardíaco²⁹, aumento da taquicardia ventricular³⁰ e redução da sensibilidade do sistema barorreflexo³¹, fenômeno vinculado ao aumento da mortalidade cardíaca na SCA. Porges³² sugere que distúrbios do ritmo cardíaco observados em pacientes deprimidos podem ser resultantes de outro processo, como o hipercortisolismo, da própria patologia cardíaca ou do fato de o sistema nervoso parassimpático estar diretamente ligado à patogênese da depressão.

Há evidências consistentes de que pacientes com depressão apresentam uma redução na variabilidade da FC, devido a uma alteração do tônus autonômico. A atividade simpática aumenta as catecolaminas circulantes, podendo provocar arritmias em um sistema de condução cardíaca danificado. Esse tipo de alteração da FC é um fator de risco independente para mortalidade em pacientes com SCA. A diminuição do tônus vagal reduz a variabilidade da FC e, assim, predispõe ao desenvolvimento de fibrilação ventricular^{33,34}.

Numa metanálise de 18 estudos, envolvendo 787 pacientes deprimidos e 407 controles saudáveis, pesquisando os efeitos da depressão e de seu tratamento sobre a variabilidade do ritmo cardíaco, constatou-se que a variabilidade da FC é um preditor de morte súbita. Pacientes deprimidos apresentavam menos variabilidade da FC em relação aos controles, sendo a diminuição da variabilidade proporcional à gravidade da depressão³⁵.

Alterações hematológicas

A presença das catecolaminas na SCA, acionadas pela depressão e estresse, ocasionando aumento da frequência sinusal, do consumo de oxigênio pelo miocárdio e da pressão hidrostática capilar, resulta em alterações hematológicas caracterizadas por mudança na viscosidade do sangue e hemoconcentração do hematócrito e de proteínas plasmáticas totais^{19,36,37}, levando também a aumento na pressão sanguínea³⁸.

Em um artigo de revisão, uma análise secundária de um ensaio randomizado com indivíduos mexicanos que

NORMA ALVES DE OLIVEIRA
JOSÉ AUGUSTO SOARES BARRETO FILHO
JOSELINA LUZIA MENEZES DE OLIVEIRA
ENALDO VIEIRA DE MELO
OTÁVIO RIZZI COELHO
JULIANA GOES JORGE
ANTÔNIO CARLOS SOBRAL SOUSA

apresentaram diagnóstico de depressão moderada e alterações hematológicas revelou que, após 8 semanas de tratamento com fluoxetina, a hemoconcentração diminuiu significativamente³⁷. Com o aumento da hemoconcentração, a depressão prévia ou desencadeada pelo estresse pode ocasionar aumento da morbimortalidade na SCA^{37,39}.

Fibrinólise

A disfunção do ativador do plasminogênio tecidual (tPA) também tem sido implicada na ligação entre depressão e DCV⁴⁰. A tPA é uma enzima trombolítica com funções de neuroplasticidade e apoptose no cérebro⁴¹; baixos níveis de tPA desregulam a plasticidade e sobrevivência neuronais. Supõe-se que essa enzima trombolítica tenha um importante papel na patogênese da depressão, pois baixos níveis foram encontrados em pacientes deprimidos⁴².

O inibidor do ativador do plasminogênio-1 (IAP-1) é um regulador de tPA e está envolvido na patogênese de DCV⁴³. Como a tPA também é regulada por estresse⁴⁴ e níveis mais elevados de IAP-1 são encontrados em pacientes deprimidos^{45,46}, isso implicaria um mecanismo fisiopatológico comum à associação entre depressão e SCA¹⁹.

Fatores neuroendócrinos: disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

Em sujeitos com depressão, verifica-se uma desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal que pode estar relacionada ao maior risco cardíaco. Há uma liberação de hormônio liberador de corticotrofina pelo hipotálamo, o que determina aumento na secreção de hormônio adrenocorticotrófico pela hipófise, beta-endorfina e outros produtos da glândula pituitária²⁶.

Pacientes depressivos apresentam uma menor concentração de noradrenalina na jugular interna em relação aos sujeitos normais. A elevação do cortisol também desencadeia complexas adaptações no sistema serotoninérgico, com consequências comportamentais, havendo uma diminuição na sensibilidade dos receptores do tipo 5-HT_{1a} no hipocampo²⁶.

Supõe-se que a hiperatividade simpática do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal seja o mecanismo principal pelo qual a depressão se associa a um aumento da

morte súbita por taquicardia ventricular em pacientes com doença arterial coronariana (DAC)²⁶. Nesses pacientes (DAC pré-existente), a fibrilação ventricular – causa mais comum de morte súbita – ocorre quando um estímulo elétrico chega ao miocárdio durante o período de repolarização, sendo capaz de ultrapassar o limiar de excitabilidade e desencadeando, assim, uma instabilidade na condução elétrica do miocárdio. Outro fator associado à redução do limiar de excitabilidade em modelos animais e humanos é o estímulo do sistema nervoso simpático²⁶.

Via sistema nervoso autônomo, a depressão pode acometer o sistema cardiovascular por meio da diminuição da função vagal e do relativo aumento da função simpática. O aumento do tônus simpático ou a diminuição da função vagal foram associados com arritmias ventriculares e morte súbita. Em pacientes com transtornos depressivos graves, foi encontrado aumento dos níveis plasmáticos de norepinefrina, além de altas concentrações de metabólitos de norepinefrina na urina, em relação a indivíduos normais²⁶.

Quanto mais grave a depressão, maiores os níveis plasmáticos de norepinefrina. Pacientes com DAC que têm depressão apresentam maior prevalência de taquicardia ventricular em relação aos não deprimidos. Foram encontradas taxas de mortalidade cinco vezes maiores em pacientes submetidos a tratamento para taquiarritmias supraventriculares e ventriculares que apresentavam sintomas depressivos no momento do diagnóstico do que nos que não apresentavam esses sintomas²⁶.

Alterações estruturais no cérebro decorrentes de anormalidades vasculares: doença vascular disseminada

Anormalidades vasculares têm sido identificadas em pessoas portadoras de transtornos crônicos de humor. Há sugestões de que o surgimento de quadros depressivos em pacientes com patologias cardíacas esteja relacionado a alterações cerebrais decorrentes da DCV. A diminuição da circulação sanguínea cerebral global e regional pela DCV atingiria as regiões límbicas e paralímbicas envolvidas nos processos fisiopatológicos da depressão¹⁹.

Estudos de neuroimagem (ressonância magnética) em pacientes com DCV detectaram, além de anormalidades

**NORMA ALVES DE OLIVEIRA¹, JOSÉ AUGUSTO SOARES BARRETO FILHO^{2,3},
JOSELINA LUZIA MENEZES DE OLIVEIRA^{2,3}, ENALDO VIEIRA DE MELO², OTÁVIO
RIZZI COELHO⁴, JULIANA GOES JORGE¹, ANTÔNIO CARLOS SOBRAL SOUSA^{1,2,3}**

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE. ² Departamento de Medicina, UFS, Aracaju, SE. ³ Centro de Ensino e Pesquisa, Fundação São Lucas, Aracaju, SE. ⁴ Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.

funcionais, alterações estruturais nas regiões cerebrais, como lesão de substância branca, afetando os circuitos responsáveis pela regulação do humor^{47,48}. Há hipóteses de que a doença vascular disseminada, resultante direta de lesões cerebrais subcorticais causadas pela aterosclerose cerebral, caracterizando-se por alterações estruturais na substância branca e afetando o eixo córtico-estriado-pálido-tálamo-cortical, estaria relacionada com a patogênese tanto da depressão quanto das DCV.

A depressão, nesse caso, seria considerada uma encefalopatia metabólica, sendo o resultado direto de lesões cerebrais subcorticais causadas pela aterosclerose cerebral em pacientes com doença vascular subjacente. As condições de hipóxia, hipoglicemia, estresse oxidativo e inflamação indicariam marcadores de mau prognóstico na SCA⁴⁹. A doença vascular disseminada também lançaria no sangue biomarcadores de processos inflamatórios relacionados com a patogênese da depressão e com o mau prognóstico na SCA¹⁴.

Fatores genéticos

Na tentativa de melhor elucidar os mecanismos envolvidos na associação entre depressão e doenças coronarianas agudas, pesquisadores têm dedicado atenção para a questão dos preditores genéticos de sintomas depressivos nas cardiopatias⁵⁰⁻⁵³. Existe a hipótese de que a depressão e a DCV seriam a manifestação de um mesmo substrato genético⁵⁰. Supõe-se que uma disfunção serotoninérgica, possivelmente mediada por polimorfismo genético, estaria relacionada ao aumento de ativação plaquetária em pacientes deprimidos^{51,52}.

McCaffery et al.⁵¹ realizaram um estudo com 977 participantes para investigar os genes candidatos em pacientes com DCV. Foram pesquisados os genes relacionados à inflamação, à agregação plaquetária, à função endotelial e ao metabolismo do ácido ômega. Após a análise dos resultados, os pesquisadores concluíram que variações genéticas ligadas à disfunção endotelial foram fator preditivo de sintomas depressivos, pressupondo-se ser essa disfunção um dos mecanismos atuantes na depressão em pacientes cardíacos.

Estudos de família e de gêmeos revelaram evidências de um papel da genética na associação entre depressão

e doença coronariana, indicando que variantes genéticas influenciam os fatores de risco para ambas as patologias, aumentando seu risco de forma independente⁵³. Revisões de estudos com gêmeos também concluíram que as variantes genéticas podem influenciar a depressão e os fatores de risco para DAC, aumentando os riscos para depressão da seguinte forma: 1) através de um efeito causal da depressão nos fatores de risco da DAC; 2) como efeito causal direto da DAC na depressão; e 3) através do mecanismo da pleiotropia, na qual as variantes genéticas influenciam fatores de risco compartilhados, aumentando, independentemente, o risco para depressão e para doença coronariana⁵⁴.

Diferenças entre os gêneros

O sexo é outro fator que vem sendo considerado na associação entre depressão e SCA. No estudo Women's Ischemic Syndrome Evaluation (WISE), depressão em mulheres foi associada aos fatores de risco para SCA, com maior índice de hospitalização e morbimortalidade⁵⁵.

A maior mortalidade nas mulheres em relação aos homens tem sido relacionada ao fato de elas serem mais idosas na ocorrência do evento e apresentarem maior prevalência de comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito. Alguns autores, todavia, consideram o sexo feminino como um preditor independente de mortalidade⁵⁶⁻⁵⁸. Já outros autores não encontraram diferenças significativas quanto à morbimortalidade da SCA no que diz respeito aos sexos. Esses autores argumentam que as diferenças decorrem das variáveis estudadas⁵⁹.

Diferenças entre gêneros e fatores hormonais

O fato de muitos estudiosos constatarem que a depressão é mais prevalente em mulheres e que, após a menopausa, ela aumenta o risco de doença coronariana, levou os pesquisadores a considerarem a deficiência de estrogênio como um fator de risco para doença coronariana. No entanto, como homens deprimidos também têm maior risco de doença coronariana em relação aos não deprimidos, valorizou-se a hipótese de que a depressão é fator de risco na doença coronariana independentemente do sexo do paciente, sendo necessárias mais investigações sobre o aumento do risco de doenças cardíacas em mulheres após a menopausa¹⁹.

NORMA ALVES DE OLIVEIRA
JOSÉ AUGUSTO SOARES BARRETO FILHO
JOSELINA LUZIA MENEZES DE OLIVEIRA
ENALDO VIEIRA DE MELO
OTÁVIO RIZZI COELHO
JULIANA GOES JORGE
ANTÔNIO CARLOS SOBRAL SOUSA

Tratamento farmacológico com antidepressivos

Segundo Fava⁶⁰, 76% dos pacientes com depressão apresentam sintomas somáticos, e isso os leva a outras especialidades médicas antes de irem ao psiquiatra.

Os antidepressivos tricíclicos, considerados padrão ouro de eficácia antidepressiva, bloqueiam a recaptura de serotonina, noradrenalina e, em menor grau, dopamina. Bloqueiam também receptores colinérgicos muscarínicos, histaminérgicos H1 e adrenérgicos alfa 1. Estão associados a maiores riscos de bloqueio atrioventricular (aumento dos intervalos PR e QRS), hipotensão ortostática e tontura, e taquicardia sinusal (pelo bloqueio dos receptores muscarínicos), demandando um acompanhamento do ritmo cardíaco, principalmente quando do aumento das dosagens. Além disso, possuem efeito antiarritmico, especialmente em pacientes usando medicação antiarrítmica^{61,62}. Os antidepressivos tricíclicos bloqueiam também os canais de sódio cardíacos e cerebrais, podendo ocasionar arritmias, paradas cardíacas e convulsões⁶³.

Diversos antidepressivos apresentam potencial de inibição de enzimas do citocromo P450 (CYP450) e da glicoproteína P (GP), podendo precipitar encefalopatia hepática subclínica. Em pacientes diabéticos, eles podem aumentar a glicemia em até 150%⁶⁴. Tais condições fazem com que algumas dessas medicações não sejam seguras em doentes cardiovasculares, já que podem aumentar a FC, a variabilidade da FC e, conseqüentemente, o risco cardiovascular¹⁹.

Os ISRS e os inibidores seletivos de recaptura da noradrenalina, como a venlafaxina e a duloxetina, podem elevar a pressão arterial quando altas doses são utilizadas. A associação de antidepressivos inibidores da recaptura da serotonina com redução da ativação plaquetária tem sido vista como um benefício extra, uma vez que a depressão, pelo contrário, tem sido associada a aumento da agregação plaquetária. Entretanto, ainda não há estudos avaliando a real dimensão desse benefício⁶⁵.

A sertralina apresentou boa tolerabilidade e eficácia no tratamento da depressão em um estudo aberto com pacientes pós-IAM⁶⁶. Esse ensaio clínico investigou a influência do tratamento com sertralina sobre marcadores plaquetários do endotélio celular. O tratamento com sertralina associou-se com menor liberação de beta-

tromboglobulina, P-selectina e E-selectina, marcadores plaquetários do endotélio celular⁶⁶.

Pesquisadores sugerem que os ISRS (fluoxetina, paroxetina, sertralina e citalopram) melhoram a sobrevivência após IAM em pacientes com depressão⁶⁷. Os autores incentivam o investimento em pesquisas com antidepressivos mais modernos, em virtude da constatação de que eles não alteram a FC e possuem ação anticoagulante⁶⁷.

O estudo ENRICHD trouxe evidências de que o tratamento com ISRS pode melhorar o prognóstico cardiovascular quando a SCA está associada à depressão. Os estudiosos descobriram que os ISRS estavam associados com uma estatística significativa de menos risco de morte⁶⁸.

Na revisão da American Heart Association sobre questões relativas à depressão nas DCV, chegou-se à conclusão de que a depressão é um indicador de risco por falta de adesão à terapêutica clínica e à terapia de saúde mental. Foi constatado que 30% dos pacientes com SCA e depressão não aderiam à terapia com aspirina, enquanto que, entre os não depressivos, o percentual de não aderentes era de 15%. Um modelo de correlação estatística observou que a melhora do quadro depressivo precedeu a melhora na adesão à medicação⁶⁸.

Hiper-reatividade simpática como consequência do estresse mental

Em uma pesquisa sobre o nível de ansiedade, a presença de depressão, o potencial de agressividade, a persistência do comportamento de risco e eventos estressores de vida em pacientes 6 meses após a internação por SCA, os eventos estressores foram associados a eventos isquêmicos recorrentes e comportamentos de risco preditivos de novo evento coronariano⁶⁹.

Um artigo publicado em Zurique, na Suíça, concluiu que o estresse mental provocado pelas emoções básicas do ser humano pode causar doenças cardíacas isquêmicas, sendo o prognóstico pior na presença de estresse mental em relação aos que não apresentam esse dispositivo emocional. O sistema nervoso simpático, alterado por eventos estressores, induz vasoconstrição e taquicardia, bem como arritmia. A hostilidade e a instabilidade emocional são frequentemente associadas com hiper-

**NORMA ALVES DE OLIVEIRA¹, JOSÉ AUGUSTO SOARES BARRETO FILHO^{2,3},
JOSELINA LUZIA MENEZES DE OLIVEIRA^{2,3}, ENALDO VIEIRA DE MELO², OTÁVIO
RIZZI COELHO⁴, JULIANA GOES JORGE¹, ANTÔNIO CARLOS SOBRAL SOUSA^{1,2,3}**

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE. ² Departamento de Medicina, UFS, Aracaju, SE. ³ Centro de Ensino e Pesquisa, Fundação São Lucas, Aracaju, SE. ⁴ Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.

reatividade simpática ao estresse mental e carregam um risco aumentado para doença vascular aterosclerótica⁷⁰. Sendo a disfunção endotelial uma manifestação precoce da aterosclerose, o impacto do estresse mental sobre a função endotelial seria um fator patogênico. Estresse mental agudo e crônico induz disfunção endotelial, representando um elo importante entre o estresse mental e a doença vascular aterosclerótica⁷⁰.

Em um estudo que avaliou 295 pacientes com SCA, 46 (18,2%) apresentaram humor deprimido agudo nas 2 horas que antecederam o evento coronariano, sendo o humor deprimido associado a estresse recente, sem relação com transtorno psiquiátrico. Esse achado levou os autores a concluir que humor deprimido agudo pode provocar respostas biológicas que contribuem para a SCA, incluindo disfunção endotelial vascular, liberação de citocinas inflamatórias e ativação plaquetária, desencadeando eventos cardíacos potencialmente fatais¹⁸.

A depressão pode agir como estressor crônico, prolongando a disfunção endotelial e suas consequências, como aumento de células de adesão, migração e proliferação, produzindo um meio pró-aterosclerose, que consiste em um dos mecanismos patogênicos da depressão na SCA⁷¹. Além disso, o estresse crônico com ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal diminui a imunidade, desencadeando processos inflamatórios nas paredes das artérias que precedem o evento coronariano²². Um estudo experimental na China observou que o estresse crônico pode ativar o sistema nervoso simpático, promovendo a infiltração de células inflamatórias do miocárdio e fibrose do miocárdio, induzindo arritmias⁴⁰.

CONCLUSÕES

Há evidências de que a depressão constitui um fator de risco independente para o desenvolvimento da SCA. Além disso, a depressão é fator de mau prognóstico na evolução intra e pós-hospitalar, aumenta a morbimortalidade e repercute negativamente na capacidade funcional e na qualidade de vida do doente.

Mecanismos psicossociais e fisiopatológicos têm sido propostos para explicar a interação entre depressão e SCA. Quanto aos mecanismos fisiopatológicos, há evidências científicas relevantes relativas a alterações na

inflamação, coagulação, fibrinólise e função endotelial, bem como relativas a aterosclerose, sistema nervoso autônomo, sistema serotoninérgico, sistema nervoso central, sistema imunológico, isquemia miocárdica induzida pelo estresse mental e eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Diversos são os mecanismos em estudo, porém com questionamentos controversos na comunidade científica.

Embora vários pesquisadores mergulhem a sonda de investigação na busca de elucidações, estudos contínuos são necessários para clarificar os mecanismos subjacentes a essa relação bidirecional entre depressão e SCA e para fundamentar ações que formulem protocolos de avaliação clínica, incluindo a depressão entre os fatores de risco para SCA e possibilitando tratamentos adequados.

Agradecimentos

Agradecemos à Universidade Federal de Sergipe, à Clínica e Hospital São Lucas e à ABP por serem instituições comprometidas com o saber científico, proporcionando e incentivando novas pesquisas e visando melhorar a saúde e a qualidade de vida do ser humano.

Os autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

Correspondência: Norma Alves de Oliveira, ATHENAS – Instituto de Educação e Saúde Integral, Rua Socorro, 227, Bairro São José, CEP 49015-300, Aracaju, SE. Tel.: (79) 3044.2014, (79) 9886.1461, (79) 8833.0039. E-mail: normaalves@yahoo.com.br

Referências

1. Abdallah MH, Arnacut S, Karrowni W, Dakiki HA. The management of acute myocardial infarction in developing countries. *Int J Cardiol.* 2006;111:189-94.
2. Liem SS, van der Hoeven BL, Oemrawsingh PV, Bax JJ, van der Bom JG, Bosch J, et al. Mission!: optimization of acute and chronic care for patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2007;153:14.e.1-11.

NORMA ALVES DE OLIVEIRA
JOSÉ AUGUSTO SOARES BARRETO FILHO
JOSELINA LUZIA MENEZES DE OLIVEIRA
ENALDO VIEIRA DE MELO
OTÁVIO RIZZI COELHO
JULIANA GOES JORGE
ANTÔNIO CARLOS SOBRAL SOUSA

3. Portal Brasil. Doenças cardiovasculares causam quase 30% das mortes no País [Internet]. [cited 2015 Jun 26]. <http://www.brasil.gov.br/saude/2011/09/doencas-cardiovasculares-causam-quase-30-das-mortes-no-pais>
4. Arzamendi D, Benito B, Tizon-Marcos H, Flores J, Tanguay JF, Ly H, et al. Increase in sudden death from coronary artery disease in young adults. *Am Heart J*. 2011;161:574-80.
5. Ahto M, Isoaho R, Puolljoki H, Vahlberg T, Kivelä SL. Stronger symptoms of depression predict high coronary heart disease mortality in older men and women. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:757-63.
6. Vaccarino V, Parsons L, Peterson ED, Rogers WJ, Kiefe CI, Canto J. Sex differences in mortality after acute myocardial infarction: changes from 1994 to 2006. *Arch Intern Med*. 2009;169:1767-74.
7. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2173-95.
8. Scirica BM. Acute coronary syndrome: emerging tools for diagnosis and risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1403-15.
9. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388-98.
10. Ruff CT, Braunwald E. The evolving epidemiology of acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:140-7.
11. World Health Organization (WHO). Depression [Internet]. [cited 2015 Jun 26]. http://www.who.int/mental_health/management/depression/en/
12. Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: prioridade para enfrentamento e investigação. *Rev Saude Publica*. 2012;46(supl 1):126-34.
13. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:1350-69.
14. Lesperance F, Frasure-Smith N, Thérioux P, Irwin M. The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, interleukin-6, and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes. *Am J Psychiatry*. 2004;161:271-7.
15. Frasure-Smith N, Lesperance F, Irwin MR, Salves C, Lesperance J, Thérioux P. Depression, C-reactive protein and two-year major adverse cardiac events in men after acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry*. 2007;62:302-8.
16. Rottenberg J. Cardiac vagal control in depression: a critical analysis. *Biol Psychol*. 2007;74:200-11.
17. Ziegelstein RC, Parakh K, Sakhuja A, Bhat U. Platelet function in patients with major depression. *Intern Med J*. 2009;39:38-43.
18. Steptoe A, Strike PC, Perkins-Porras L, Mcewan JR, Whirtehead DL. Acute depressed mood as a trigger of acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry*. 2006;60:837-42.
19. Paz-Filho G, Licínio J, Wong M. Pathophysiological basis of cardiovascular disease and depression: a chicken-and-egg dilemma. *Rev Bras Psiquiatr*. 2010;32:181-91.
20. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation*. 1997;96:778-84.
21. Frazier L, Vaughn, W, Willerson J, Ballantyne CM, Borwinkle E. Inflammatory protein levels and depression screening after coronary stenting predict major adverse coronary events. *Biol Res Nurs*. 2009;11:163-73.
22. Alves TCTF, Fráguas R, Wajngarten M. Depressão e infarto agudo do miocárdio. *Rev Psiquiatr Clin*. 2009;36:88-92.
23. Lecchin F, van der Dijs B, Orozco B, Rodriguez S, Baez S. Elective stenting, platelet serotonin and thrombotic events. *Platelets*. 2004;15:462.
24. Bruce EC, Musselman DL. Depression, alterations in platelet function, and ischemic heart disease. *Psychosom Med*. 2005;67:S34-6.

**NORMA ALVES DE OLIVEIRA¹, JOSÉ AUGUSTO SOARES BARRETO FILHO^{2,3},
JOSELINA LUZIA MENEZES DE OLIVEIRA^{2,3}, ENALDO VIEIRA DE MELO², OTÁVIO
RIZZI COELHO⁴, JULIANA GOES JORGE¹, ANTÔNIO CARLOS SOBRAL SOUSA^{1,2,3}**

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE. ² Departamento de Medicina, UFS, Aracaju, SE. ³ Centro de Ensino e Pesquisa, Fundação São Lucas, Aracaju, SE. ⁴ Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.

25. Nemeroff CB, Musselman DL. Are platelets the link between depression and ischemic heart disease? *Am Heart J.* 2000; 140:57-62.
26. Manica ALL, Leães CGS, Frey BN, Juruena MF. O papel da depressão na doença coronariana. *Arq Bras Cardiol.* 1999;73:237-43.
27. Parakh K, Sakhuja A, Bhat U, Ziegelstein RC. Platelet function in patients with depression. *South Med J.* 2008;101:612-7.
28. Carney RM, Steinmeyer B, Freedland KE, Blumenthal JA, Stein PK, Steinhoff WA, et al. Nighttime heart rate and survival in depressed patients post acute myocardial infarction. *Psychosom Med.* 2008;70:757-63.
29. Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med.* 2005;67:S29-33.
30. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation.* 2001;104:2024-8.
31. Watkins LL, Grossman P. Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease. *Am Heart J.* 1999;137:453-7.
32. Porges SW. The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *Int J Psychophysiol.* 2001;42:123-46.
33. Udupa K, Sathyaprabha TN, Thirthalli J, Kishore KR, Lavekar GS, Raju TR, et al. Alteration of cardiac autonomic functions in patients with major depression: a study using heart rate variability measures. *J Affect Disord.* 2007;100:137-41.
34. Rottenberg J. Cardiac vagal control in depression: a critical analysis. *Biol Psychol.* 2007;74:200-11.
35. Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry.* 2010;67:1067-74.
36. Patterson SM, Mathews KA, Allen MT, Owens JF. Stress-induced hemoconcentration of blood cells and lipids in healthy women during acute psychological stress. *Health Psychol.* 1995;14:319-24.
37. Wong ML, Dong C, Exposito K, Thakur S, Lliu W, Elashoff RM, et al. Elevated stress-hemoconcentration in major depression is normalized by antidepressant treatment: secondary analysis from a randomized, double-blind clinical trial and relevance to cardiovascular disease risk. *PLoS One.* 2008;3:2350.
38. Wassertheil-Smoller S, Shumaaker S, Ockene J, Talavera GA, Greenland P, Cochrane B, et al. Depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women. The Women's Health Initiative (WHI). *Arch Intern Med.* 2004;164:289-98.
39. Allen MT, Patterson SM. Hemoconcentration and stress: a review of physiological mechanisms and relevance for cardiovascular disease risk. *Biol Psychol.* 1995;41:1-27.
40. Hou SJ, Yen FC, Tsai SJ. Is dysfunction of the tissue plasminogen activator (tPA)-plasmin pathway a link between major depression and cardiovascular disease? *Med Hypotheses.* 2009;72:166-8.
41. Yepes M, Lawrence DA. Tissue-type plasminogen activator and neuroserpin: a well-balanced act in the nervous system? *Trends Cardiovasc Med.* 2004;14:173-80.
42. Pietraszek MH, Takada Y, Nishimoto M, Ohara K, Ohara K, Takada A. Fibrinolytic activity in depression and neurosis. *Thromb Res.* 1991;63:661-6.
43. Yamamoto K, Takeshita K, Shimokawa T, Yi H, Isoke K, Loskutoff DJ, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 is a major stress-regulated gene: implications for stress-induced thrombosis in aged individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99:890-5.
44. Pawlak R, Magarinos AM, Melchior J, McEwen B, Strikland S. Tissue plasminogen activator in the amygdala is critical for stress-induced anxiety-like behavior. *Nat Neurosci.* 2003;6:168-74.
45. Eskandari F, Mistry S, Martinez PE, Torvik S, Kotila C, Sebring N, et al. Younger, premenopausal women with major depressive disorder have more abdominal fat and increased serum levels of prothrombotic factors: implications for greater cardiovascular risk. *Metabolism.* 2005;54:918-24.

NORMA ALVES DE OLIVEIRA
JOSÉ AUGUSTO SOARES BARRETO FILHO
JOSELINA LUZIA MENEZES DE OLIVEIRA
ENALDO VIEIRA DE MELO
OTÁVIO RIZZI COELHO
JULIANA GOES JORGE
ANTÔNIO CARLOS SOBRAL SOUSA

46. Lahhou-Laforet K, Alhenc-Gelas M, Pornin M, Bydlowski S, Seigneur E, Benetos A, et al. Relation of depressive mood to plasminogen activator inhibitor, tissue plasminogen activator, and fibrinogen levels in patients with versus without coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2006;97:1287-91.
47. Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry.* 1997;154:497-501.
48. Alexopoulos, GS. New concepts for prevention and treatment of late-life depression. *Am J Psychiatry.* 2001;158:835-8.
49. Iosifescu DV, Clementi-Craven N, Fraguas R, Papakostas GI, Peterson T, Alpert JE, et al. Cardiovascular risk factors may moderate pharmacological treatment effects in major depressive disorder. *Psychosom Med.* 2005;67:703-6.
50. Licínio J, Yildiz B, Wong ML. Depression and cardiovascular disease: co-occurrence or shared genetic substrates? *Mol Psychiatry.* 2002;7:1031-2.
51. McCaffery JM, Frasura-Smith N, Dubé MP, Thérroux P, Rouleau GA, Duan QL, et al. Common genetic vulnerability to depressive symptoms and coronary artery disease: a review and development of candidate genes related to inflammation and serotonin. *Psychosom Med.* 2006;68:187-200.
52. Ramasubbu R, Tobias R, Buchan AM, Bech-Hansen NT. Serotonin transporter gene promoter region polymorphism associated with poststroke major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006;18:96-9.
53. Glassman AH, Maj M, Sartorius N. The association between depression and heart disease: the role of genetic factors. In: Glassman A, Maj MM, Sartorius N, editors. *Depression and heart disease.* Chichester: Wiley; 2010. p. 57-98.
54. Sookoian SC, Gonzalez C, Pirola CJ. Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor alpha gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *Obes Res.* 2005;13:2122-31.
55. Merz CN, Kesley SF, Pepine CJ, Reichek N, Reis SE, Rogers WJ, et al. The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design methodology and feasibility report. *J Am Coll of Cardiol.* 1999;33:1453-61.
56. Solimene MC. Aspectos epidemiológicos da isquemia silenciosa em homens e mulheres. *Rev Bras Cardiol.* 2000;2:51-6.
57. Borzak S, Weaver WD. Sex and outcome after myocardial infarction: a case of sexual politics? *Circulation.* 2000;102:2458-9.
58. Conti RAS, Solimene MC, Luz PL, Benjó AM, Lemos Neto PA, Ramires JAF. Comparação entre homens e mulheres jovens com infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79:510-25.
59. Berger JS1, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA.* 2009;302:874-82.
60. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2003;53:649-59.
61. Glassman AH, Roose SP, Bigger JT Jr. The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients. Risk-benefit reconsidered. *JAMA.* 1993;269:2673-5.
62. Glassman A. Depression and cardiovascular disease. *Pharmacopsychiatry.* 2008;41:221-5.
63. Stahl S. *Psicofarmacologia – Base neurocientífica e aplicações práticas.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2002.
64. Ramasubbu R. Insulin resistance: a metabolic link between depressive disorder and atherosclerotic vascular diseases. *Med Hypotheses.* 2002;59:537-51.
65. Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med.* 2006;21:30-8.
66. Lespérance F, Frasura-Smith N. Sertraline for treatment of depression in acute coronary syndromes. *JAMA.* 2002;288:2403; author reply 2403-4.
67. Parissis JT, Fountoulaki K, Filippatos G, Adamopoulos S, Paraskevaidis I, Kremastinos

**NORMA ALVES DE OLIVEIRA¹, JOSÉ AUGUSTO SOARES BARRETO FILHO^{2,3},
JOSELINA LUZIA MENEZES DE OLIVEIRA^{2,3}, ENALDO VIEIRA DE MELO², OTÁVIO
RIZZI COELHO⁴, JULIANA GOES JORGE¹, ANTÔNIO CARLOS SOBRAL SOUSA^{1,2,3}**

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE. ² Departamento de Medicina, UFS, Aracaju, SE. ³ Centro de Ensino e Pesquisa, Fundação São Lucas, Aracaju, SE. ⁴ Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP.

- D. Depression in coronary artery disease: novel pathophysiologic mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol.* 2007;116:153-60.
68. Bigger TJ, Glassman AH. The American Heart Association science advisory on depression and coronary heart disease: an exploration of the issues raised. *Cleve Clin J Med.* 2010;77:S12-9.
69. Nikolić G, Miljović S, Stojković A, Manojlović S, Cirić Z, Zikić O, et al. [Influence of psychological and coronary parameters on coronary patient rehospitalization]. *Srp Arh Celok Lek.* 2010;138:154-61.
70. Spieker L, Noll G. [Pathophysiologic cardiovascular changes in stress and depression]. *Ther Umsch.* 2003;60:667-72.
71. Strike PC, Steptoe A. Depression, stress and the heart. *Heart.* 2002;88:441-3.