

Lilian Lopes Sharovsky

**Análise de sintomas depressivos e ansiosos nas variáveis
clínicas da síndrome metabólica**

Tese apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa: Cardiologia
Orientador: Prof^a. Dr^a. Bellkiss Wilma
Romano
Co-orientador: Prof. Dr. Heno Ferreira
Lopes

São Paulo
2010

Lilian Lopes Sharovsky

**Análise de sintomas depressivos e ansiosos nas variáveis
clínicas da síndrome metabólica**

Tese apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa: Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Bellkiss Wilma Romano
Co-orientador: Prof. Dr. Heno Ferreira Lopes

São Paulo
2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sharovsky, Lilian Lopes

Análise de sintomas depressivos e ansiosos nas variáveis clínicas da síndrome metabólica / Lilian Lopes Sharovsky. -- São Paulo, 2010.

**Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.**

Programa de: Cardiologia.

Orientadora: Bellkiss Wilma Romano. .

Co-orientador: Heno Ferreira Lopes.

Descritores: 1.Síndrome X metabólica

2.Depressão 3.Ansiedade 4.Cortisol

USP/FM/DBD-152/10

Ao meu marido Rodolfo e aos
nossos queridos filhos
Guilherme e Ana Carolina:
tudo que faço, faço pensando em
você. Você são a grande
realização da minha vida!

Aos meus pais por tantos
ensinamentos valiosos, que
não estão nos livros!

AGRADECIMENTOS

À Profª Drª Bellkiss Wilma Romano por tantos papéis nesses últimos 20 anos de minha vida: chefe, orientadora e amiga. "Fique com ela"!!

Ao Prof. Dr. José Antonio Franchini Ramires com quem dei os primeiros passos no tema da interdisciplinariedade: pelo apoio e estímulo ao meu desenvolvimento profissional.

Ao Prof. Dr. Eduardo Moacyr Krieger pela seriedade com que conduz a Ciência em nosso país e com quem tanto aprendi.

À querida Sílvia Garrubo: se anjos existem, você certamente é um deles, obrigada.

À equipe da Drª Valéria Lando, Laboratório de Hormônios do Ambulatório de Endocrinologia do HCFMUSP, pelo empenho à realização deste trabalho.

Às colegas do Ambulatório do InCor HCFMUSP: à nutricionista Adriana Ávila e equipe, às assistentes sociais Lucy e Terezinha, às enfermeiras Clotilde, Cleonice e Isabel, às dentistas da equipe da Drª Itamara, ao Dr Heno F. Lopes e ao Dr Aécio: de fato construímos e vivenciamos a interdisciplinariedade em nosso cotidiano.

Ao Rogério e Cida, por tantos favores e angústias compartilhados nesse período.

À equipe de secretaria da Pós Graduação, principalmente Juliana L. Sobrinho: se não fosse a eficiência de vocês ...

Às minhas queridas amigas: Adriana Ávila, Adriana Berti, Adriana Pedrozo, Alessandra Macedo, Ana Lucia Ribeiro, Angélica Matte, Bianca Chimentti, Mayra Gagliani, Francine Paláveri, Janaína Farias e Rosana Terenzi: vocês são as irmãs que eu pude escolher nesta vida. Obrigada pelo apoio.

Às minhas colegas da área acadêmica: Cristiane Marcelino e Evani Zambon pelo apoio incondicional à etapa final deste trabalho.

À Banca Examinadora da Qualificação da tese: Prof. Dr. Avelino Luiz Rodrigues; Prof. Dr. Jayme Diament e Prof. Dr. Moacyr Cucê Nobre por contribuições tão fundamentais a este trabalho.

Aos professores do curso de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A todos os colegas do Serviço de Psicologia - InCor FMUSP, em especial a psic. Gloria H. Perez: cada um ao seu modo colaborou para minha vida profissional.

A todos os pacientes com quem tanto aprendi nesses anos.

Normas adotadas

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento da publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A.L. Freddi, MariaF. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardosos, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e documentação;2005.

SUMÁRIO

Lista de tabelas
Lista de Gráficos
Resumo
Summary

1. Introdução	1
1.1 Síndrome Metabólica	1
1.2 Sintomas depressivos.....	10
1.3 Sintomas ansiosos.....	29
1.4 O hormônio cortisol.....	41
1.5 Considerações sobre a interdisciplinarietàade	43
2. Objetivos	51
3. Hipóteses	52
4. Método	53
4.1 Tipo de estudo	53
4.2 Local do estudo	53
4.3 Cálculo amostral	53
4.4 Critérios de inclusão	53
4.5 Critérios de exclusão	56
4.6 Aprovação Comitê de Ética	57
4.7 Coleta de dados	57
4.8 Instrumentos	59
5. Resultados	65
6. Discussão	79
7. Conclusão	91
8. Anexo A	92
9. Bibliografia	96

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características demográficas da população estudada.....67

Tabela 2 - Distribuição dos critérios clínicos para SM..... 68

Tabela 3 – Características clínicas da população estudada, por gênero.....69

Tabela 5 - Distribuição da frequência pelos escores do BDI e HARS..... 78

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Sintomas depressivos (BDI) e cortisol salivar	71
Gráfico 2- Associação entre BDI, glicemia e gênero.....	73
Gráfico 3- Sintomas ansiosos (HARS) e cortisol salivar.....	75
Gráfico 4- Associação entre HARS, glicemia e gênero.....	77

RESUMO

Sharovsky, Lilian Lopes. Análise de sintomas depressivos e ansiosos nas variáveis clínicas da Síndrome Metabólica [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

Introdução: A Síndrome Metabólica (SM) representa uma complexa interação entre aspectos genéticos e ambientais associados à adiposidade central, diabetes tipo 2, hipertensão arterial e dislipidemia, contribuindo para o aumento da morbimortalidade por eventos cardiovasculares e elevando concomitantemente os custos com os problemas de saúde que provocam. Os sintomas depressivos e ansiosos tem sido associados à SM. Uma das explicações possíveis para isso se dá através da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA).

Objetivos O objetivo do presente estudo é explorar a associação da intensidade dos sintomas depressivos e ansiosos com as variáveis clínicas da SM e com o cortisol salivar.

Métodos: Estudo de corte transversal com seleção consecutiva de 136 pacientes ambulatoriais (idade=55,37±7,62), sendo 69 mulheres, realizado em hospital especializado em Cardiologia. Todos os pacientes possuíam diagnóstico médico de SM, de acordo com o National Cholesterol Education Program Revised (NCEP-ATPIII-R).

Numa primeira visita, responderam a um questionário sociodemográfico e os sintomas depressivos foram acessados pelo Inventário de Depressão de BECK (BDI) enquanto os sintomas ansiosos pelo Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS). Na segunda visita, uma semana depois, foram colhidas amostras de saliva para dosagem de cortisol, às 07:00h da manhã.

Resultados: Verificou-se positiva e significativa correlação entre BDI, glicemia e gênero ($p<0,001$). O mesmo foi observado entre HARS, glicemia e gênero ($p<0,001$). A correlação entre BDI e HARS também foi positiva. Observou-se uma correlação negativa entre HARS e idade: os de idade inferior a 50 anos apresentaram valores maiores que aqueles acima de 60 anos. Não verificou-se correlação entre BDI e cortisol salivar ($p=0,56$), entre HARS e cortisol salivar ($p=0,39$)

Conclusão: A intensidade dos sintomas depressivos e ansiosos esteve associada à glicemia e ao gênero feminino, em pacientes portadores de SM. O cortisol salivar não se associou, de maneira significativa, aos sintomas depressivos e nem aos ansiosos.

Descritores: 1. Síndrome X metabólica 2. Depressão 3. Ansiedade 4. Cortisol

Summary

Objective: Metabolic Syndrome (MetS) has been associated to depression sintomatology by means of the hypothalamus-pituitary-adrenal axle activation and consequent alterations of the cortisol levels. The objective of this study is to explore the association of depressive and anxiety symptoms severity with MetS clinical variables and salivary cortisol.

Methods: We studied 136 consecutive ambulatory patients (aged= 55,37±7,62), n= 69 women, who presented MetS criteria according to the National Cholesterol Education Program Revised (NCEP-ATPIII-R). At the first visit they all completed a social-demographic questionnaire. Then, we assessed depressive symptoms by Beck Depression Inventory (BDI) and anxiety symptoms by Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS). Salivary cortisol was assessed at 7:00h A.M.

Results: We observed that the higher the intensity of the depressive symptoms by the BDI, the higher the glycemia value ($p=0,01$) in the female group ($p 0,001$). The same correlation was observed between HARS and glycemia ($p=0,001$) and HARS and genre ($p=0,02$). No correlation between depressive and anxiety symptoms with the other MetS clinical variable was found. The correlation was also positive between HARS and BDI. No correlation between depressive and anxiety symptoms with salivary cortisol was found. Furthermore, there was no association between cortisol and MS clinical variables.

Conclusions: In the studied population, a presence of a higher intensity of depressive and anxiety symptoms was verified in the female group. We observed that, in this group, both the BDI and HARS value was explained by an increased fasting glucose. There was neither a correlation between depressive and anxiety symptoms and salivary cortisol.

Descriptors: 1. Metabolic X Syndrome 2. Depression 3. Anxiety 4. Cortisol

Abbreviations:

NCEP- ATP III Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults

BDI- Beck Depression Inventory

HARS- Hamilton Anxiety Rating Scale

HPA- Hypothalamic-Pituitary-Adrenal

MetS- Metabolic Syndrome

1. INTRODUÇÃO

1.1 Síndrome Metabólica

A Síndrome Metabólica (SM) é definida como uma agregação de fatores de risco cardiovascular, tais como alterações lipídicas, hipertensão arterial, adiposidade central e resistência insulínica, exibindo uma complexa interação entre aspectos genéticos e ambientais na expressão de cada um deles. Dentre todos os componentes da SM, a adiposidade central é considerada um dos mais importantes aspectos fisiopatológicos e fenotípicos da SM (1)..

Em 2001, foram estabelecidos os critérios diagnósticos para a SM pelo National Cholesterol Evaluation Program for Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII). As variáveis de risco cardiovascular adotadas foram: circunferência abdominal >88 cm para mulheres e >102 cm para homens, elevação da pressão arterial $\geq 130 \times 85$ mmHg, glicemia de jejum ≥ 110 mg/dl, triglicérides ≥ 150 mg/dl, HDL-colesterol baixo, <40mg/dl para homens e < 50mg/dL para mulheres. De acordo com esta diretriz, o paciente precisa apresentar pelo menos três dessas alterações para que se estabeleça o diagnóstico de SM (2).

Em 2005, após revisão dos critérios associados à SM, foi alterado apenas o valor de referência da glicemia de jejum que passou a ser de

100mg/dl, em conformidade com a alteração proposta pela American Diabetes Association (ADA). Os demais valores de referência dos componentes da SM mantiveram-se os mesmos (3).

A Diretriz Brasileira de Diagnóstico e tratamento da SM, formulada em 2005, adota os critérios do NCEP ATP III, de 2001 (4).

A prevalência de SM na população americana é estimada em 47 milhões de residentes naquele país (5). Estima-se que somente na cidade de São Paulo haja em torno de 20% da população, o que representa cerca de 2 milhões de pessoas, portadoras de Síndrome Metabólica, o que representa elevados gastos com o tratamento de suas complicações, como as doenças cardiovasculares ou até mesmo com os diferentes medicamentos utilizados para tratar cada um dos componentes da SM (6).

Quando compara-se às medidas antropométricas tradicionais, a circunferência abdominal tem-se mostrado superior ao Índice de Massa Corpórea (IMC) e à relação cintura-quadril para identificar adiposidade visceral, e por conseguinte estimar o risco cardiovascular (7) (8).

No presente estudo optou-se por seguir os critérios do ATP III Revisado.

As variáveis componentes da SM associam-se à diferentes eixos neuroendócrinos, como o corticotrófico, gonadotrófico e somatotrófico. Isso pode levar, em um sub grupo de pacientes, a um aumento do risco da ocorrência de características semelhantes àquelas encontradas em pacientes portadores da Síndrome de Cushing: prejuízo cognitivo, redução do volume

hipocampal, diabetes tipo 2, aumento da circunferência abdominal, perda óssea, hipertensão e doenças cardiovasculares (9) (10) (11).

A hiperinsulinemia secundária ao aumento da gordura visceral é considerada um dos fatores envolvidos na disfunção do eixo somatotrófico na SM, podendo levar à inibição da liberação do hormônio do crescimento (12). Esse hormônio é um dos principais componentes do eixo somatotrófico; alterações do mesmo seja pela deficiência ou pelo excesso, além de alterar o crescimento, interfere também no metabolismo. Por outro lado, alterações metabólicas, secundárias ao aumento da gordura visceral e da hiperinsulinemia leva à alterações do eixo somatotrófico (13).

Outro aspecto presente na SM é a diferença na repercussão entre homens e mulheres quanto ao eixo gonadotrófico. Nos homens ocorre um hipogonadismo como consequência direta da baixa produção de testosterona. Por sua vez, nas mulheres ocorre um aumento dos níveis de androgênio, associado à resistência insulínica provocando a diminuição na captação de glicose e contribui para o hiperandrogenismo (14).

Sendo a obesidade central um dos mais importantes aspectos fisiopatológicos e fenotípicos da SM, então o eixo neuroendócrino, principalmente o corticotrófico, através da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), representa um objeto de estudo fundamental (11).

A alteração do metabolismo da insulina, especificamente a hiperinsulinemia ou resistência insulínica, podem estar associadas à estimulação do eixo HHA, levando ao aumento de cortisol e ao aumento da

gordura visceral. Por outro lado, a principal resposta metabólica ao excesso de cortisol, por exemplo nos casos de depressão hipercortisolêmica, é a resistência insulínica. Portanto, pode-se estabelecer um círculo vicioso (11).

Matos e cols. sugerem que há uma sensibilidade aumentada do eixo HHA nos pacientes com adiposidade central. Esta hiperatividade ocorre por um aumento do volume das adrenais e por uma diminuição de sua supressibilidade (11).

O eixo HHA está diretamente associado ao padrão de resposta ao estresse psicológico crônico. Quando ocorre a ativação do eixo HHA, com alteração dos níveis de cortisol, pode haver um aumento da gordura visceral, em pacientes suscetíveis geneticamente (15).

Em alguns pacientes deprimidos, com alteração dos níveis de cortisol-depressão hipercortisolêmica, há um aumento das glândulas adrenais e aumento da gordura visceral. A explicação para este fato é a de que nestes pacientes ocorra uma diminuição do número de receptores de glicocorticóides, seguido de diminuição no hipocampo e adipócitos, já que os receptores de glicocorticóides são dependentes da secreção e concentração de cortisol (11). Além disso, existe a hipótese de que o excesso de cortisol possa levar a prejuízos cognitivos, decorrentes de alterações no hipocampo (9).

Em diversos estudos a SM foi associada à depressão e à ansiedade. Esta associação tem sido descrita ora como causal – a depressão levaria à instalação da SM - ora a depressão seria considerada consequência da instalação da SM. Entretanto, até o presente momento, não se sabe sobre

quais são exatamente os mecanismos que determinam essa associação. Alguns autores propõem que a explicação da associação entre sintomas depressivos e doenças cardiovasculares ocorreria através da SM (16) (17).

É sabido que pacientes deprimidos e ansiosos tendem à adoção de hábitos deletérios à saúde, tais como sedentarismo, tabagismo e/ou excesso de ingestão alimentar e com isso potencializam uma carga genética predisponente que intensificam as alterações das variáveis clínicas componentes da SM, a partir da mudança de parâmetros neuroendócrinos, imunológicos e cardiovasculares, expondo o sujeito a doenças orgânicas (16).

Observa-se, a partir da prática clínica que as características emocionais podem determinar um padrão de comportamento para com a vida que compulsivamente se repete, conforme citado no parágrafo anterior, daí a importância de intervenção psicológica nesta população.

Por sua vez, as características sociais da comunidade as quais esse sujeito pertence podem determinar, por exemplo, seu tipo de alimentação e seu grau de sedentarismo. Um argumento frequentemente utilizado pelo paciente portador de coronariopatia, para justificar a ausência de atividade física, é a restrição da mesma em função da violência dos grandes centros urbanos brasileiros. Desta forma, observa-se também a construção de novas influências na estrutura da psique, decorrente do contexto social, levando a reflexos somáticos, expondo o paciente ao aumento do risco cardiovascular.

Um estudo aponta que a determinação da obesidade sofre importante influência do aspecto social: as chances de uma pessoa de se tornar obesa

aumenta em 57% se ela tiver um amigo obeso. Quando um cônjuge se torna obeso, a chance do outro também vir a ser obeso aumenta em 37%. A mesma relação não foi encontrada entre vizinhos. Este estudo destaca a importância das relações sociais para a explicação de doenças como a obesidade (18).

Uma revisão da literatura realizada por Feijó de Mello e cols. descreve o papel do estresse psicológico precoce como fator de risco para a disfunção do eixo HHA no adulto, sugerindo que pode haver uma ligação entre a ocorrência de adversidades na infância e alterações na resposta orgânica ao estresse psicológico na vida adulta (19). Assim, o papel do ambiente e das relações interpessoais tornam-se fundamentais para melhor compreensão da fisiopatologia da SM. Essas características psicossociais certamente, combinadas ao genótipo do indivíduo, podem contribuir para o surgimento de várias doenças, entre elas doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, daí a importância em se estudar o aparato psíquico dentro do conhecimento médico e da abordagem clínica, integração essa que há muito se faz necessária.

Desta forma, pode-se definir que o adoecer é determinado por três aspectos fundamentais: 1) o biológico 2) o psicológico e 3) o social. Buscar somente causas somáticas ou psíquicas, desconsiderando-se a influência do aspecto social para as doenças é desconsiderar a complexidade que envolve a compreensão do ser humano.

Assim como a doença pode ser determinada por esses três aspectos, percebe-se na prática clínica a repercussão direta sobre eles como consequência do surgimento de uma doença física.

Quanto à influência dos componentes psicológicos sobre a SM pode-se preconizar que ela está associada a dois pontos importantes: 1) a adoção de comportamentos deletérios à saúde como hábito alimentar inadequado que favorece o sobrepeso e obesidade, uso de tabaco, sedentarismo entre outros e 2) características individuais de personalidade que irão influenciar significativamente a magnitude de reatividade às diferentes situações de estresse psicológico e social, o que por sua vez contribui para a estimulação crônica do eixo HHA. Essa estimulação crônica, a partir de estressores psicossociais, contribui para uma mudança fisiológica expondo o sujeito ao risco de desenvolver Doença Arterial Coronária (DAC) ou piorar a sua progressão, quando já acometido pela mesma.

Isso pode ser exposto a partir do modelo proposto por Steptoe, sobre como ocorre a contribuição dos processos psicofisiológicos na DAC(20). Para este autor, as características da responsividade biológica ao estresse sofrem influência de fatores genéticos, baixo suporte social e características emocionais (hostilidade, competitividade e depressão) contribuindo para o surgimento de doenças e sua progressão. Por outro lado, a exposição a situações que provocam responsividade ao estresse, tais como, baixo status sócio-econômico, situações crônicas de estresse e estilo de vida desfavorável, também são fatores que influenciam no desencadeamento e progressão da DAC.

Considera-se esse modelo, fundamental para reflexão sobre o nosso sistema de saúde que frequentemente busca mais a cura para doenças já

instaladas do que propriamente uma estratégia de prevenção, incluindo aqui a prevenção de risco psicológico também.

Sabe-se, por exemplo que a redução do nível de estresse psicológico pode contribuir para a prevenção da SM assim como a participação em programas interdisciplinares que visem a mudança do estilo de vida com potencial diminuição da morbi-mortalidade (21) (22).

A escolha pelo tratamento de doenças representa elevado custo para com a União, estados e municípios assim como uma limitação de acesso adequado ao sistema de saúde a uma boa parte da população.

Partindo-se do pressuposto de que haja cumplicidade das três esferas genética, psicológica e social, o conceito de SM está relacionado ao conceito de psicossomática, como este é compreendido no presente estudo: que é o da impossibilidade de dissociação entre mente, corpo e influências sociais.

Os fatores psicossociais, que podem ser tanto as características emocionais individuais como a cronicidade de experiências estressantes de vida ou ambas coexistindo simultaneamente, podem gerar uma resposta fisiológica em decorrência da excessiva estimulação psicológica, permeada por situações sociais.

Assim, os processos psicofisiológicos podem ser compreendidos como uma interação entre esses três aspectos (biológico, psicológico e social) que, por sua vez irão em conjunto influenciar respostas fisiológicas fundamentais tais como as neuroendócrinas e as imunológicas (20).

Para isso, torna-se fundamental a identificação precoce da população de alto risco, adotando-se estratégias de prevenção, com os seguintes objetivos

(23) (24):

- 1) redução do risco de eventos isquêmicos clinicamente relevantes
- 2) diminuição da mortalidade
- 3) diminuição da incapacitação prematura

1.2 Sintomas depressivos

A palavra depressão tem sido largamente utilizada tanto para referir-se a um estado de tristeza normal compatível com o viver humano como para designar uma condição patológica a qual necessita de intervenção terapêutica, como nos casos clinicamente diagnosticados como sendo depressão propriamente dita, onde o sujeito não consegue superar sozinho tais sintomas. Então, fala-se, na contemporaneidade, de várias depressões que vão desde o quadro melancólico de base psicótica até os casos de luto, considerados normais.

O luto normal que também pode ser confundido com diagnóstico clínico de depressão, representa um estado de tristeza compatível com situações de perda onde há uma amenização dos sintomas com o passar do tempo e utilização dos recursos emocionais disponíveis naquele sujeito (25).

Além disso, há uma variação significativa quanto à intensidade e duração dos sintomas depressivos que por sua vez, podem trazer como consequência uma variedade de respostas clínicas adversas, sobretudo naquela população onde já existe um quadro orgânico instalado.

Os estados depressivos podem assumir diversas formas e serem incluídos em diferentes categorias nosográficas. De um modo geral, alguns sintomas são característicos entre eles, a presença de um hipofuncionamento psíquico, um abatimento e afrouxamento do interesse pelo mundo exterior, uma impotência e um sentimento de vazio frente à vida, como se o tempo simplesmente ficasse

estático. Essa é a base tanto para as neuroses, psicoses e estados-limites que envolvem sintomas depressivos.

Percebe-se no entanto, que na sociedade contemporânea existe uma busca intensa para neutralizar ou considerar como doença certas condições que fazem parte da vida humana. Além disso, percebe-se um pedido insistente, por parte dos pacientes, para que profissionais da saúde eliminem qualquer condição que gere sofrimento psíquico, somente a partir dos medicamentos.

Define-se, portanto que no momento atual da sociedade o sofrimento psíquico tem sido compreendido apenas a partir da descrição do aspecto biológico, compreendido como resultante de um mero desajuste bioquímico passível de intervenção medicamentosa. Assim, o acesso fácil a certas medicações pela população de nosso país, acaba autorizando o uso indiscriminado das mesmas.

Será que a condição subjetiva não leva a alterações bioquímicas? Ao não tratar-se essas questões subjetivas, o uso da medicação não se perpetuaria indefinidamente?

Daí as constantes solicitações de antidepressivos por parte dos pacientes ou eventualmente, a prescrição excessiva desse tipo de medicação diante do relato de sentimentos de tristeza. Alguém que está triste é diferente de alguém que esteja deprimido.

A tristeza é parte da condição humana. Pode ser compreendida como uma resposta normal às circunstâncias da vida - tais como o adoecimento,

exposição à situação de estresse crônico e de violência, crises econômicas, crises conjugais, conflitos familiares entre outros.

Além disso, publicações como a do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais(DSM-IV-R) ou o Código Internacional de Doenças (CID-10) foram ao longo de suas novas versões, desconsiderando a importância das questões subjetivas e passaram a classificar os sintomas depressivos em diferentes categorias diagnósticas. Isso reforça a ideia da sociedade de que tristeza é uma doença e portanto, passível de classificação diagnóstica e prescrição medicamentosa (26, 27).

No DSM-IV-R há uma preocupação quanto à explicação detalhada de sintomas, a fim de facilitar a categorização nosográfica e permitir o uso da medicação na dosagem correspondente, sem questionamentos sobre possíveis causas dos mesmos (26).

No entanto, percebe-se através da prática clínica uma variação significativa quanto à intensidade dos sintomas depressivos presentes em uma mesma categoria diagnóstica assim como, uma diversidade de significados para esses sintomas em cada paciente.

Para ilustração desse aspecto, descrevem-se os critérios diagnósticos adotados pelo DSM-IV-R relativos ao Transtorno de Depressão Maior:

Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas presentes durante o mesmo período de 2 semanas, representando uma alteração a partir do funcionamento anterior sendo que pelo menos um dos sintomas é humor deprimido ou perda do interesse ou prazer.
Nota: Não incluir sintomas nitidamente devidos a uma condição médica geral ou alucinações ou delírios incongruentes com o humor.

- (1) humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (por ex., sente-se triste ou vazio) ou observação feita por outros (por ex., chora muito).
 - (2) interesse ou prazer acentuadamente diminuídos por todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros)
 - (3) perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (por ex., mais de 5% do peso corporal em 1 mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias.
 - (4) insônia ou hipersonia quase todos os dias
 - (5) agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento)
 - (6) fadiga ou perda de energia quase todos os dias
 - (7) sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente)
 - (8) capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros)
 - (9) pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio
- Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., abuso de droga ou medicamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipotireoidismo) (26).

Na Classificação Internacional das Doenças (CID-10) a depressão é também considerada um Transtorno e os sintomas depressivos estão inseridos em diversos outros transtornos, sem que as causas também sejam consideradas (27).

Portanto, reduz-se a uma explicação meramente nosográfica anulando-se a importância da subjetividade e dos determinantes sócio-culturais.

Para a Psicanálise é necessário identificar a história do sujeito e não meramente eliminar sintomas. Não se pode entretanto, excluir a importância do substrato cerebral e dos eventuais desequilíbrios bioquímicos.

Para certas pessoas ocorre de fato, disfunções psicobiológicas, como alteração na produção de serotonina entre outras. Para essa população, a intervenção medicamentosa representa um valioso recurso terapêutico.

Contudo pelo emprego excessivo da medicação antidepressiva, os sintomas depressivos mais graves, paradoxalmente, vem sendo sub-tratados. Em torno de 50% a 60% dos casos de depressão não são detectados pelo médico clínico (28).

Observa-se frequentemente na prática clínica, a existência de pacientes que estão medicados para depressão sem que de fato exista um diagnóstico clínico para tanto e pacientes que deveriam estar medicados e não estão. A morbi-mortalidade associada à depressão pode ser em boa parte prevenida, em torno de 70%, com o tratamento correto (29).

A integração entre diferentes profissionais de saúde, compondo uma equipe tende a minimizar essa situação.

Outro lado importante a ser considerado, é o contexto sócio-cultural onde se produzem esses sintomas depressivos. Quando se reconhece a necessidade de intervenção terapêutica, seja medicamentosa e/ou psicoterápica para tratamento dos sintomas depressivos considera-se apenas o diagnóstico individual desvinculando-se o sujeito desse contexto social ao

qual pertence e que também pode ter contribuído para o surgimento dos sintomas depressivos.

Quando isso ocorre há o risco de excluirmos essas condições sociais – tais como a pobreza e/ou a desigualdade entre os gêneros – da compreensão sobre o surgimento de sintomas depressivos e ansiosos. Leva-se em consideração somente o aspecto individual e não a influência destes determinantes sociais. Compreende-se então, que certas melhorias sociais, a partir de políticas públicas específicas poderiam colaborar para a diminuição da ocorrência de sintomas depressivos (29).

Quanto ao tratamento, percebe-se que programas comunitários tendem a representar uma importante contribuição para o tratamento da depressão demonstrando a importância do suporte social para o tratamento da mesma. Além disto, torna-se fundamental a diminuição do estigma social que portadores de alterações de ordem mental sofrem (30).

O desenvolvimento de escalas para avaliação de depressão procurou identificar e quantificar os sintomas depressivos de modo mais objetivo e reprodutível. Uma destas escalas utilizadas na prática e na pesquisa clínica é o Inventário de Depressão de Beck, ou em inglês Beck Depression Inventory, descrito no ano de 1961. Contudo, o BDI não investiga os sintomas depressivos que cada paciente apresenta (31). Sabe-se, entretanto que não é possível quantificar a subjetividade: para cada paciente existe uma explicação para seus sintomas e ele, e só ele, buscará um sentido e uma compreensão sobre o surgimento destes sintomas, neste momento de sua vida.

O Inventário de Depressão de Beck, por exemplo não identifica os aspectos subjetivos dos sintomas depressivos de cada pessoa. Mas não deixa de ser um recurso diagnóstico que permite identificar uma população de risco psicológico, favorecendo o direcionamento efetivo quanto aos gastos governamentais relacionados às estratégias terapêuticas a serem adotadas(32).

Então, postula-se a necessidade de capacitação de profissionais a realizar de fato um diagnóstico clínico de depressão e ansiedade, bem como políticas públicas que invistam no aumento das equipes de saúde mental para que essas venham a realizar intervenções específicas, sobretudo para a população mais carente.

A depressão, como diagnóstico clínico pode ser considerada um problema global de saúde pública pela sua alta prevalência e pelo consequente comprometimento da produtividade, pela susceptibilidade ao desenvolvimento de outras desordens, perda de postos de trabalho e procura mais intensa pelos serviços de saúde acarretando elevados custos para a sociedade como um todo.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), no relatório do sistema de informações estatísticas de 2007, inclui a depressão entre as dez doenças que mais acarretam prejuízos no mundo (33). Também foi descrito no WHO-World Mental Health Survey Consortium que a alta prevalência das doenças mentais em diferentes países desenvolvidos ou em desenvolvimento, acarreta importantes prejuízos sociais. Como agravante desta situação essas doenças,

comumente, não são tratadas de forma adequada por influencia de diversos motivos, como por exemplo, aspectos culturais (preconceito em se abordar a Saúde Mental) ou governamentais (ausência de políticas específicas e eficazes para a Saúde Mental) que favorecem a ausência de uma diretriz para o setor. Estes aspectos influenciam e dificultam a implementação de ações baseadas em achados de grandes estudos sobre diagnóstico e tratamento da depressão (34).

Estudos de prevalência em diferentes países ocidentais mostram que a depressão, como categoria diagnóstica, é um transtorno freqüente. A prevalência anual na população em geral varia entre 3% e 11% (35). Em indivíduos com condições médicas gerais (por ex., diabete, infarto do miocárdio, carcinomas, acidente vascular encefálico), que desenvolvem sintomas depressivos graves, durante o curso de sua condição clínica, a prevalência está entre 25 a 40% (26).

O Transtorno Depressivo Maior (Episódio Único ou Recorrente) é duas vezes mais comum em mulheres, sejam adolescentes ou adultas, do que em adolescentes e adultos do sexo masculino (28).

Ustun N e col., encontraram o diagnóstico de depressão em mais de 10% dos pacientes que necessitam de cuidados primários em saúde, num estudo multicêntrico realizado por 14 países e nos pacientes que precisavam de internação por qualquer doença física, a frequência da depressão variou de 22% a 33% (36).

Em populações específicas como a de pacientes com infarto recente a prevalência é de 33%, chegando a 47% nos pacientes com câncer (37) (38).

Outros estudos analisam especificamente a ocorrência de sintomas depressivos e síndrome metabólica. Koponen e cols. acompanharam durante 7 anos uma população de meia-idade, utilizando os critérios estabelecidos pelo National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-III) para diagnóstico de SM e a Escala de Beck para avaliar a depressão, observaram uma elevada taxa de sintomas depressivos no subgrupo que tinha SM, sugerindo que esta pode ser um importante fator predisponente para o desenvolvimento da depressão (39).

Teixeira e Rocha analisaram a prevalência de SM numa população psiquiátrica (portanto, num contexto inverso ao do presente estudo) composta por 170 pacientes, com idade média de 45,6 anos e avaliados também pelos critérios da NCEP-III e encontraram a seguinte prevalência: 29,4% de SM, mostrando-se mais elevada nas mulheres (43,6 x 20,8%) e na população com depressão a prevalência de SM foi de 48,1% enquanto que, em outros distúrbios psiquiátricos como distúrbio bipolar foi de 38,3% e de 31,8 % nos pacientes com esquizofrenia entre outras desordens (40).

Heiskanen TH e cols. em 6 anos de seguimento concluíram que a prevalência de SM em pacientes deprimidos foi de 36%. Sugerem como conclusão do estudo a importância em cuidar da saúde física daqueles que sofrem de depressão (41).

No Screening Examination in the Program of Primary Prevention of Arterial Hypertension, Diabetes and Lipid Abnormalities (SOPKARD), os pesquisadores estudaram 795 pacientes consecutivos de uma cidade polonesa (mulheres=477 e homens=318) e diagnosticaram SM em 32% dos participantes. Os sintomas de depressão estiveram presentes em 37% dos sujeitos estudados, com maior prevalência nas mulheres. A SM foi mais frequente nos sujeitos que apresentaram sintomas depressivos quando comparados aos do grupo sem sintomas depressivos (35% x 28%, $p < 0.05$). A obesidade abdominal, um dos importantes critérios diagnósticos para a SM, foi mais frequentemente observada em homens com sintomas depressivos (37 % x 21 %, $p < 0.001$) (42).

Estudos como esse, que envolvem dados de base populacional em relação à depressão e demais doenças mentais em nosso país são escassos o que pode dificultar inclusive, a definição de estratégias de intervenção em saúde pública.

Dados coletados na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio ano 2003 (PNAD-2003), aplicado em amostra probabilística da população nacional, permitiram a análise da prevalência de problemas crônicos de saúde em subgrupos da população, diferenciados por características sociais e

demográficas, bem como avaliar o efeito da presença de morbidade crônica no uso dos serviços de saúde e nas limitações de atividades (43). As doenças crônicas mais freqüentes na população brasileira, com base nos dados do Suplemento Saúde da PNAD-2003, foram: doenças de coluna, hipertensão, artrite/reumatismo, depressão e asma.

Além da PNAD, a pesquisa realizada na Região Metropolitana de Belo Horizonte verificou que 18% dos adultos tinham hipertensão, 11,9%, doença de coluna, 8,8%, depressão e 5,7%, artrite ou reumatismo (44).

Em pesquisa multicêntrica realizada em municípios do Estado de São Paulo (Projeto ISA-SP), as doenças mais prevalentes na população com idade superior a 20 anos foram: enxaqueca (21,8%), alergia (20,4%), hipertensão (20,0%), depressão (17,7%) e doença da coluna (17,6%). Estas em geral, são as condições crônicas encontradas entre as mais prevalentes também em inquéritos realizados em outros países (45).

Outro estudo nacional realizado em população de adolescentes de escolas públicas e privadas encontrou uma prevalência de 59,9 % para depressão e 19,9 % para ansiedade, utilizando-se a Escala de Hamilton para Ansiedade e Escala de Hamilton para depressão (46).

As várias alterações associadas à sintomatologia depressiva entre elas a piora do controle glicêmico em diabéticos do tipo 2, risco relativo maior para doença arterial coronária e também associação com a Síndrome Metabólica (SM), podem ser influenciadas por alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) que também poderia ser denominado como sistema de

estresse (9). Este eixo é fundamental para a elaboração de respostas aos estímulos externos e internos e sobretudo, para a compreensão sobre a reação ao estresse psicológico. Nos quadros de depressão melancólica onde ocorre hipercortisolemia, na anorexia nervosa e no Transtorno de Pânico entre outras doenças, a ativação do eixo HHA apresenta-se aumentada e prolongada.

Interessante observar que no grupo onde ocorre hipoativação do eixo HHA encontra-se presente uma hipo reatividade patológica. Desse grupo fazem parte os pacientes com estresse pós-traumático, depressão sazonal e síndrome da fadiga crônica entre outros. Esses apresentam níveis reduzidos do hormônio cortisol (47).

A presença de sintomas depressivos tem sido frequentemente apontada como uma comorbidade em pacientes que apresentam DAC. Alguns resultados apontam que o risco relativo para que indivíduos depressivos desenvolvam DAC está entre 1,5 a 2,0 enquanto que em indivíduos que já apresentam DAC o risco relativo está entre 1,5 e 2,5 para morbimortalidade cardíaca (48) (49).

Os mecanismos pelos quais a associação entre depressão e DAC pode ser explicada refere-se tanto aos marcadores biológicos (alterações do eixo HHA e marcadores inflamatórios), como aos fatores de risco modificáveis associados ao comportamento, incluindo adesão ao tratamento e estilo de vida adotado.

Em diferentes ensaios, a presença de sintomas depressivos, tais como irritabilidade, fadiga e sentimentos de menos valia são apontados como os

precursores do primeiro evento coronário ou sua recidiva, sendo que a elevação dos níveis de proteína C reativa (PCR) é apontada como elo de ligação (50) (51).

No entanto, a origem da correlação entre processos inflamatórios e depressão ainda não se encontra totalmente explicada: não se sabe exatamente se a presença de processos inflamatórios leva à depressão ou se, ao contrário a presença de depressão leva a processos inflamatórios.

Um estudo observou a seguinte ocorrência: em animais que receberam citocinas (interleucina-1 β) houve um significativo aumento da sonolência, redução da atividade física e da interação social e aumento dos níveis de ansiedade (52).

Por outro lado, poderia a depressão induzir os processos inflamatórios? Uma explicação nessa direção ainda necessita de maior evidência. Mas é um fato que indivíduos deprimidos tendem ao aumento de peso, o que por sua vez poderia induzir a expressão de leptina e aumentar a síntese de citocinas pelo tecido adiposo (53).

O diagnóstico clínico para depressão, quando bem estabelecido, representa um importante preditor independente para mortalidade por eventos coronários. Outra constatação associada à presença de depressão refere-se à baixa adesão ao tratamento médico proposto, expondo o paciente a recorrência de eventos cardíacos e, como já foi apontado anteriormente, representa uma elevação de custos para os serviços de saúde (54).

Outro aspecto refere-se à associação entre SM e DAC. A SM, segundo critérios do NCEP-III, pode ser definida como um conjunto de fatores de risco cardiovasculares, já anteriormente descritos na literatura (1) (55).

Vários estudos têm demonstrado que a depressão pode contribuir para o desenvolvimento dos componentes da síndrome metabólica, descritos a seguir:

1) hipertensão: Davidson e cols. acompanharam uma amostra de 3343 adultos com pressão arterial normal por 5 anos ou mais. O escore de depressão elevado representou um fator de risco significativo para hipertensão mesmo quando ajustado para outros fatores de risco (56).

2) Adiposidade abdominal: Rosmond e cols. encontraram uma correlação significativa entre sintomas depressivos e circunferência abdominal em homens de meia-idade. Nos indivíduos com aumento da circunferência abdominal percebe-se uma resposta exagerada de cortisol frente às situações estressantes. Nos indivíduos depressivos, com elevação de cortisol, também observa-se maior circunferência abdominal (57).

(3) Alterações glicêmicas: a depressão pode interferir na produção de insulina e alteração da regulação da glicemia, favorecendo a instalação da diabetes tipo 2. Segundo Brown, a depressão maior geralmente precede o desenvolvimento da diabetes tipo 2, sugerindo que a depressão não é uma consequência da instalação de condições médicas (9).

Kawakami e cols. examinaram 2764 homens de uma companhia elétrica. No seguimento de oito anos, os que apresentaram níveis moderado ou severo no

escore de depressão tiveram 2,3 vezes o risco aumentado para desenvolver diabetes tipo 2 (58).

4) Em relação à dislipidemia associada à depressão: estudos evidenciam correlação inversa mesmo quando ajustada para condição de saúde, doença crônica, medicação, perda de peso e atividade física, quanto mais deprimido menores os valores de colesterol total (59).

As correlações acima descritas, podem ter um importante impacto na ocorrência de doença isquêmica do coração ou piorar o curso de um quadro patológico instalado (1).

Por outro lado, o estudo de Akbaraly e cols, a partir da análise de 5232 participantes num estudo de coorte prospectivo, sugere que a associação de SM, sobretudo a obesidade e os componentes da dislipidemia com a depressão tem explicação contrária: a síndrome metabólica seria preditora de depressão. Isto é, a depressão seria consequência da instalação da SM (60).

Löwe e colaboradores, acreditam que a combinação entre depressão e SM multiplica o risco para complicações graves e sugerem que nos sujeitos que apresentam simultaneamente depressão e SM, ambas devem ser tratadas simultaneamente. A terapêutica deve incluir o encaminhamento para programas específicos que busquem a redução de peso e o tratamento medicamentoso, a partir de estratégias de intervenção psicoeducativas, nutricionais e intervenções familiares (61).

Torna-se fundamental que nesta população haja também intervenção psicoterápica, visto que a compreensão de certos conflitos emocionais permite

a ressignificação de vários aspectos da vida e pode contribuir diretamente para a mudança do estilo de vida.

Ainda que de forma controversa até o momento, a elevação da concentração de cortisol está associada somente a alguns quadros depressivos, como por exemplo os de base psicótica. Portanto, deve ser discutido também a característica clínica da depressão. Uma possível explicação é que nos indivíduos portadores de depressão maior observa-se uma redução dos receptores de glucocorticóides. Isso, por sua vez inibe a captação de glicose pelos tecidos periféricos e aumentam a glicemia pós-prandial e a insulina (62).

Um fato interessante a ser observado é que pacientes com síndrome de Cushing, uma doença também associada à elevação de cortisol que é secundária à secreção de hormônio adrenocorticotrópico, em decorrência de tumor na hipófise, apresentam também obesidade abdominal, hipertensão arterial, elevação do nível de açúcar no sangue, dislipidemias e perda de memória. No entanto, nesse grupo de pacientes não ocorre a redução de receptores de glucocorticóides como é observado em pacientes que apresentam quadro de depressão maior (63).

Bremmer MA e cols. encontraram tanto níveis de cortisol elevado como níveis reduzidos de cortisol em indivíduos deprimidos. Afirmam que em indivíduos jovens a depressão tem sido associada à hipercortisolemia e em contrapartida, nos indivíduos mais idosos a depressão estaria associada a níveis mais baixos de cortisol, sugerindo que tanto a ativação como a inibição

do eixo HHA, estariam presentes nos quadros de depressão. A partir dos achados de Bremner sugere-se que existem sub tipos de depressão que requerem diferentes condutas terapêuticas(64).

A elevação dos níveis de cortisol em indivíduos deprimidos pode contribuir para a ocorrência de SM. Vogelzang e cols. concluíram que pessoas com níveis elevados de cortisol mais frequentemente apresentam SM e que os indivíduos que apresentam depressão e hipercortisolemia tem o risco aumentado para desenvolver SM (65).

O estudo realizado por Thakore e cols. avaliou a distribuição de gordura abdominal, em mulheres deprimidas, com elevação de cortisol, a partir de tomografia computadorizada, chegando a um interessante achado: a gordura abdominal nesse grupo foi duas vezes maior quando comparado ao grupo controle (66). Outro importante estudo desenvolvido por Rosmond e cols., observou que em homens de meia idade deprimidos, submetidos a estresse, houve importante correlação entre gordura abdominal aumentada e sintomas depressivos (57).

Há evidências de que além dos sintomas depressivos, outros indicadores de estresse psicológico estão associados ao aumento da DAC e atuam nos parâmetros do sistema imunológico. Em linhas gerais, eles atribuem a um aumento de leucócitos periféricos (sobretudo monócitos e neutrófilos), decréscimo de linfócitos e produção elevada de citocinas e proteínas de fase aguda como por exemplo, Proteína C Reativa (67).

Em geral, o estresse aumenta a produção de cortisol através do eixo HHA. No entanto, é interessante destacar que em pessoas cronicamente estressadas os níveis de cortisol salivar pela manhã são reduzidos ao contrário do que é esperado, quando se considera o ritmo circadiano (68).

Embora no momento atual não seja ainda possível estabelecer conclusões definitivas, algumas características emocionais podem contribuir para o aumento do risco de desenvolvimento da SM, entre elas está a tendência para depressão, ansiedade elevada, hostilidade e raiva (69) (70).

No entanto, outra característica que deve ser estudada é a associada ao relato de pacientes que se queixam de importante exaustão, sem relato de tristeza ou choro ou sentimentos de culpa e demais características (67).

Esses pacientes queixam-se de constante irritabilidade que às vezes, é denominada de ansiedade e de queda da energia vital. Eles normalmente relatam uma "estafa" constante sem que necessariamente esteja vinculada ao esforço dispendido em seu cotidiano.

Ou seja, ocorre uma apresentação atípica de um estado emocional permeado por sintomas depressivos mas que não necessariamente pode ser denominado como um quadro depressivo típico.

Então, pode haver uma justaposição entre exaustão e depressão, mas com a diferença de que tristeza, sentimentos de inferioridade e sentimento de culpa não fazem parte do relato de exaustão.

O estudo de Nicolson e cols. demonstra que a apresentação desta forma atípica de depressão que inicialmente apresenta sintomas vegetativos não coincide com a ativação do eixo HHA e hipercortisolemia como é comumente observado em certos tipos de depressão (71).

Este estudo constata a ausência de variação na curva de cortisol salivar diurno e associação atenuada entre os neuro-hormônios e parâmetros metabólicos entre indivíduos que se queixam de exaustão. Isso revela uma importante diferença com a depressão típica, já que essa última está associada a níveis elevados de cortisol.

Este fato reforça a relevância dos aspectos psicológicos bem como da intervenção em saúde mental, como estratégia de prevenção para diminuição do risco cardiovascular.

1.3 Sintomas ansiosos

Os sintomas ansiosos, segundo Andrade LHS e col., podem ser definidos como um estado emocional com componentes psicológicos e fisiológicos, que faz parte do espectro normal das experiências humanas, sendo propulsora do desempenho em diversos aspectos da vida. Ela passa a ser considerada um transtorno quando a intensidade é desproporcional à situação que a desencadeia, ou quando existe um objeto específico ao qual se direcione, como por exemplo, nos transtornos fóbicos, nos sintomas hipocondríacos ou ainda nos distúrbios psicossomáticos (72).

Quando torna-se permanente, delinea uma dinâmica psicológica pautada pela espera do perigo, do fracasso e da certeza de sua própria incapacidade para enfrentar as diversas situações cotidianas. É um funcionamento pautado na angústia cotidiana.

Observa-se frequentemente que o sujeito ansioso, ainda que perceba a intensidade de suas preocupações, apresenta dificuldade na tentativa de controle das mesmas. Podem apresentar prejuízo em diversas atividades cotidianas entre elas prejuízo profissional, social e de saúde. É como se houvesse um transbordamento da capacidade desse organismo de conter seus

aspectos emocionais e uma impossibilidade de utilizar mecanismos de defesa eficazes, acarretando então, uma resposta somática.

Um aspecto importante para o diagnóstico da ansiedade é que tanto a intensidade quanto a duração são desproporcionais aos fatos reais da vida daquele sujeito. Cabe nesse momento, delimitarmos os termos ansiedade, angústia e estresse psicológico.

A palavra ansiedade pode ser considerada como de patrimônio linguístico da humanidade ao lado da palavra estresse e angústia e acabam sendo frequentemente utilizadas como sinônimos. Vejamos que essas três palavras são usadas largamente tanto no campo científico como pelo senso comum, fazendo-se necessário neste momento uma pequena consideração sobre as três.

Elas devem ser compreendidas de forma interdisciplinar já que tangenciam diferentes saberes desde medicina e psicologia entre outros. A ansiedade e o estresse são fundamentais à manutenção da vida. São eles que impulsionam a busca pela homeostase e pelo equilíbrio interno de qualquer organismo, levando-o à adaptação ao ambiente. Assim, o estresse é necessário.

No entanto, a gravidade desse processo passa a ocorrer quando a intensidade dos sintomas impede a adaptação, trazendo como consequência uma sobrecarga seja de ordem física seja de ordem emocional. Questões familiares, pessoais e profissionais associadas ao aspecto financeiro e econômico forçam o sujeito a adaptar-se às mudanças (73).

A adaptação, segundo Rosa JT, é um conjunto de respostas de um organismo vivo a situações que a cada momento o modificam permitindo a manutenção de sua organização mínima que seja, compatível com a vida. Torna-se fundamental a análise sobre como esse processo se dá e quais são os modos de adaptação (74).

A adaptação global do sujeito, segundo o mesmo autor, está diretamente relacionada às soluções que dá frente às situações que a vida apresenta, sendo ela eficaz ou ineficaz em termos de resposta e envolve quatro setores: afetivo-relacional, produtividade, sócio-cultural e orgânico. Eles serão influenciados tanto por fatores internos, que são o mundo mental do sujeito como por fatores externos, que são as situações objetivas e significativas para o sujeito.

O trabalho de Hans Selye publicado em 1952 continua atual mesmo após décadas de sua publicação e aborda o conceito de estresse, suas fases e consequências em contribuir para o surgimento de diferentes doenças (75).

O conceito inicial de Selye entende o estresse como um estado de tensão não-específico de um ser vivo, que se manifesta por mudanças morfológicas tangíveis, em diferentes órgãos e particularmente em glândulas endócrinas. O termo foi posteriormente desenvolvido e incluiu-se a diferenciação entre as palavras estressor e estresse: estressor representa a causa; e o resultado da ação desse estressor é o chamado estresse - que é o estado do organismo após a exposição a esse agente estressor (73).

Para Jean Stora, o estresse pode ser compreendido como: 1) uma força que produz uma tensão, uma deformação sobre o objeto ao qual é aplicado. Portanto, refere-se a ação de um estímulo externo cujos agentes podem ser físicos, tais como sensação térmica, ruídos ou agentes psicológicos – como um luto ou uma perda; 2) o resultado da ação de um agente físico e/ou psicológicoe/social. Sendo assim o estresse é o resultado dos agentes estressores. Esses agentes estressores podem desencadear consequências sobre a saúde biológica e/ou mental. A ação causada pelos estressores, pode ser pontual ou permanente; 3) é um conceito dinâmico e não mais estritamente biológico. Os automatismos biológicos acompanham simultaneamente o jogo das defesas mentais, conforme o estado da estrutura psíquica própria a cada indivíduo e do contexto somático e social. Para muitos pacientes, a queixa somática é usada como uma comunicação do sofrimento psíquico e como um pedido de ajuda (76).

O conceito de angústia é um conceito fundamental para a Psicanálise. Freud em seu artigo "Inibições, Sintomas e Ansiedade" de 1932, inclui a angústia como reação e preparação para o enfrentamento do perigo. Inclui também a importância do ego, indicado como lugar da angústia e com possibilidade de ser a causa da angústia pelo contato com a realidade exterior (77).

Foi a partir de Freud, no final do século XIX que passou a ser possível a descrição dos processos psíquicos, por meio de conceitos científicos e

sistematizados o que representou então, um novo método de tratamento das desordens emocionais.

Esse método busca a compreensão e o estudo da importância do aparelho psíquico na constituição e apreensão da angústia, considerando-se a importância das reações corporais como consequência desse estado emocional. É a partir da angústia que se permite a estruturação do existir humano, atribuindo-lhe uma função defensiva diante dos perigos que ameaçam a existência. É para evitá-la que o Ego se utiliza de mecanismos defensivos (77).

A angústia é o sentimento frequente e torturante sem um objeto específico, associados a condições psíquicas mais profundas, menos conscientes, menos articuladas e mais difusas. O medo, a ansiedade refere-se a algo mais específico (78).

A ansiedade do ponto de vista psicanalítico, pode estar relacionada ao mundo externo ou ser neurótica e relacionada ao conflito entre o Id e o Ego proposta por Freud no artigo citado acima.

Essa divisão em Id, Ego e também Superego permitem, conforme descrição de Laplanche e col. uma concepção sistemática das variadas forças e funções psicológicas que estão presentes, ao mesmo tempo, na mente. O conflito pode ser dentro do aparelho mental (conflito intrapsíquico), ou um conflito entre o organismo e o ambiente externo. Há frequentemente, uma combinação de ambos, de maneira que o conflito existente entre o organismo e o ambiente externo está relacionado a um conflito intrapsíquico, que também

pode ser permeado por conflitos morais associados ao contexto sócio-cultural (79).

Segundo Zimerman, a ansiedade consiste em um transtorno clínico que se manifesta por meio de uma "angústia livre", quer sob forma permanente, quer pelo surgimento de momentos de crise. Ela pode ser expressa tanto por equivalentes somáticos, como por exemplo opressão precordial, taquicardia, dispnéia ou por expressão de uma indefinida e angustiante sensação de medo ou tensão antecipatória e não necessariamente está relacionada aos aspectos da realidade exterior (80).

Os sintomas ansiosos também estão associados a uma diminuição significativa da produtividade e da qualidade de vida, intensificando a gravidade do curso de doenças mentais e de outras condições médicas (81).

Eles também tem sido associados ao uso do tabaco em adolescentes e são descritos como aumentados em cinco a seis vezes entre adolescentes fumantes quando comparados aos adolescentes não fumantes (82).

Aqui também é interessante observar que tanto o DSM-IV-R como a CID-10 atém-se à explicação detalhada dos sintomas sem fazer qualquer menção quanto às possíveis causas dos sintomas ansiosos, da mesma maneira que ocorre com os sintomas depressivos, conforme abordado anteriormente. Os critérios diagnósticos parecem servir de base exclusivamente para a prescrição medicamentosa correspondente, desconsiderando a causa e o significado do sintoma ansioso para aquele sujeito.

A título de ilustração listar-se-á os critérios diagnósticos para Transtorno de Ansiedade Generalizada descrito no DSM-IV-R:

O paciente relata ter 1) excessiva ansiedade e preocupação, que ocorre em vários dias nos últimos 6 meses, associado a performance em eventos e atividades cotidianas como atividade profissional, escolar e afetiva.

2) É difícil para o paciente controlar suas preocupações
A ansiedade e a preocupação está associada com tres ou mais dos seguintes 6 sintomas, com pelo menos alguns deles presentes na maioria dos dias nos últimos 6 meses: 1) inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele
2) fadigabilidade
3) dificuldade em concentrar-se ou sensações de “branco” na mente
4) irritabilidade
5) tensão muscular
6) perturbação do sono (dificuldades em conciliar ou manter o sono ou sono insatisfatório e inquieto)

O foco da ansiedade ou preocupação não está confinado a outros diagnósticos, como por exemplo, a ansiedade ou preocupação não se refere a ter um ataque de pânico (como no Transtorno de Pânico), ser embaraçado em público (como na Fobia Social), ser contaminado (como no Transtorno Obsessivo-Compulsivo), ficar afastado de casa ou de parentes próximos (como no Transtorno de Ansiedade de Separação), ganhar peso (como na Anorexia Nervosa), ter múltiplas queixas físicas (como no Transtorno de Somatização) ou ter uma doença grave (como na hipocondria), e a ansiedade ou preocupação não ocorre exclusivamente durante o Transtorno de Estresse Pós-Traumático.

A ansiedade, a preocupação ou os sintomas físicos causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (abuso de droga ou medicamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipertireoidismo) nem ocorre exclusivamente durante um Transtorno do Humor.

É conhecido que pacientes com Transtornos de Ansiedade Generalizada frequentemente apresentam sintomas físicos. Isso pode dificultar, para o médico clínico, o diagnóstico diferencial de alguma doença física

daqueles sintomas associados diretamente ao Transtorno de Ansiedade. Nos pacientes já diagnosticados como tendo Transtorno de Ansiedade não se pode excluir a avaliação de alterações orgânicas como a investigação de doenças cardiovasculares, neurológicas e/ou endocrinológicas entre outras, fato frequentemente encontrado em equipes de saúde, visto que desconsideram o relato de pacientes ansiosos por acharem que a queixa somática ocorre por etiologia emocional (83).

Por outro lado, observa-se que os sintomas ansiosos podem piorar certas condições clínicas, como aponta o estudo de Grigsby e cols. sobre a ocorrência de Transtornos de Ansiedade, que chega a 14% nos pacientes portadores de diabetes, destacando a importância em tratá-la nessa população, visto que apesar da grande eficácia dos tratamentos específicos para controle glicêmico, vários pacientes mantêm ainda assim níveis elevados de glicemia expondo-se aos riscos de complicações clínicas já conhecidas (84).

Esse representa um importante aspecto para o presente estudo, uma vez que um dos critérios para diagnóstico de SM é a existência de alterações de níveis glicêmicos, o que também representa risco cardiovascular.

Huffman JC e cols. concluíram que a ansiedade pós-infarto agudo do miocárdio (IAM) está associada às complicações clínicas definidas como isquemia recorrente, reinfarto, arritmia ventricular e insuficiência cardíaca congestiva no período de internação para tratamento do IAM inicial. A ansiedade, segundo eles, representa riscos de complicações

independentemente dos efeitos e/ou combinações com quadros depressivos (85).

Outro estudo aponta para a ocorrência do aumento do risco de DAC, assim como alteração de parâmetros imunológicos em pacientes expostos a estressores psicológicos tais como separação conjugal e competitividade cotidiana (86).

No contexto de atenção primária à saúde, pacientes que apresentam um quadro de ansiedade subclínica procuram frequentemente os serviços de saúde contribuindo para elevação de gastos com a tentativa de avaliar as condições clínicas das quais se queixam e que poderiam ser tratadas de forma mais efetiva em serviços especializados de saúde mental (87).

Há que se excluir eventual etiologia de outras causas médicas como o hipertireoidismo, por exemplo. Também deve-se excluir a coexistência de outras doenças associadas como a presença de sintomas depressivos e abuso de substâncias psicoativas como cocaína, por exemplo, uso de álcool, corticosteróides ou drogas simpaticomiméticas (83).

Os fatores de risco associados à instalação de sintomas ansiosos inclui história familiar, aumento de estresse e história de trauma físico e/ou emocional e aspectos genéticos (88).

Em estudos prospectivos, a ansiedade parece ser a primeira alteração clínica da qual o paciente se queixa e contribui efetivamente para o aumento do risco de depressão visto que frequentemente ocorre uma justaposição de

sintomas entre transtornos de ansiedade e depressão maior, o que por vezes gera dificuldade para precisar inicialmente o diagnóstico diferencial (89).

Segundo o DSM-IV, em uma amostra comunitária, a prevalência em 1 ano para o Transtorno de Ansiedade Generalizada foi de aproximadamente 3% e a taxa de prevalência durante a vida foi de 5%. Nas clínicas para Transtornos de Ansiedade, aproximadamente 12% dos indivíduos apresentam Transtorno de Ansiedade Generalizada. Os transtornos de ansiedade representam a maior prevalência dentre as condições mentais ao lado do consumo de drogas psicoativas e de depressão (26).

O Estudo da Área de Captação Epidemiológica do Instituto Nacional de Saúde Mental (ECA), nos Estados Unidos, foi a primeira grande pesquisa epidemiológica, com uma amostra total de cerca de 20 mil pessoas e indicam que um quarto das pessoas, em algum momento de sua vida, apresentam algum transtorno de ansiedade, de acordo com os critérios do DSM-III (90).

Outro estudo americano, a Pesquisa Nacional de Comorbidade (NCS), verificou a prevalência para 12 meses de 17,2% de transtornos de ansiedade e as maiores prevalências para os transtornos de ansiedade ficaram entre as idades de 25 e 34 anos (91).

Mais detalhadamente, o National Comorbidity Replication [NCS-R]), realizado também nos Estados Unidos, aponta que, como um grupo geral, a prevalência para transtornos de ansiedade representa 18,1% dos transtornos psiquiátricos, sendo a fobia específica o mais prevalente, com 8,7%, seguida pela fobia social (6,8%), transtorno de estresse pós-traumático (3,5%),

transtorno de ansiedade generalizada (3,1%), transtorno obsessivo-compulsivo (1,0%), transtorno de ansiedade de separação (0,9%) e pela agorafobia (0,8%) (89).

Portanto, os resultados deste estudo confirmam que os transtornos de ansiedade representam o grupo de maior prevalência psiquiátrica, estimada ao longo da vida em 28,8% e prevalência estimada para 12 meses de 18,1% na população em geral (89).

Almeida Filho e *co/s.* realizaram o Estudo Multicêntrico Brasileiro de Morbidade Psiquiátrica (EMB) em três áreas urbanas brasileiras (Brasília, São Paulo e Porto Alegre), utilizando os critérios diagnósticos do DSM-III (92). Constataram as seguintes estimativas de prevalência para transtornos de ansiedade: 12,1% para Brasília, 6,9% para São Paulo e 5,4% para Porto Alegre. Os achados desse estudo ainda mostram que a ansiedade e as fobias constituem os principais problemas de saúde mental da população brasileira, com prevalências globais variando de 8% a 18% e estimativas de demanda potencial de 5% a 12%.

Outro estudo brasileiro sobre transtornos mentais, de acordo com a CID-10, em São Paulo (DPM-SP), avaliou 1.464 indivíduos. Nesse estudo, verificou-se prevalência do transtorno de ansiedade generalizada (TAG) de 4,2%, transtorno de pânico de 1,6%, agorafobia de 2,1%, fobia simples de 4,8%, fobia social de 3,5% e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) de 0,3%.(93)

Quando busca-se a compreensão da associação entre os transtornos ansiosos e gênero, constata-se maior frequência de sintomas nas mulheres, sendo essa uma população com probabilidade significativamente maior do que os homens para desenvolver transtorno de pânico (94).

Importantes sintomas de ansiedade também são significativamente mais elevados em mulheres diabéticas que em homens diabéticos, confirmando dados em estudos com populações sem diabetes. O tratamento específico da ansiedade em pacientes com diabetes tipo 2 garante melhor controle glicêmico, sobretudo em pacientes que apresentam ansiedade grave (10).

Apesar da elevada prevalência dos Transtorno de Ansiedade na população em geral, ele por vezes é subdiagnosticado por se acreditar que ele não representa uma gravidade maior se comparado a outras alterações psiquiátricas e, por isso acabam sendo inadequadamente tratados.

1.4 O hormônio cortisol salivar

O cortisol é considerado o principal glucocorticóide produzido pelas glândulas adrenais e está distribuído por todos os meios fluidos do corpo tais como urina, sangue e saliva. O cortisol basal obedece a um ritmo circadiano, sendo mais elevado pela manhã com pico entre 30 e 35 minutos depois do despertar; com queda ao longo do dia, finalizando com níveis baixos à noite. O cortisol sofre influência de fatores individuais tais como o ritmo circadiano, idade, gênero, estado hormonal e o peso.

A produção diária é de 10mg cortisol/dia que atuam no controle de processos metabólicos normais.

A principal anormalidade metabólica a partir da elevação do cortisol é a resistência à insulina, importante componente da SM (95) (11).

A dosagem do cortisol salivar tem sido usada em diferentes estudos, tanto para avaliar síndrome de Cushing, hipercortisolismo e atividade do eixo HHA em pacientes com queixa de fadiga crônica, estresse, ansiedade e depressão.

Segundo o DSM-IV-TR, níveis elevados de glucocorticóides são predominantes entre indivíduos com características psicóticas, episódios graves de depressão maior ou em indivíduos que apresentam características melancólicas (26).

A ativação do eixo HHA representa uma das várias respostas aos eventos estressores. No entanto, permanecem diversas controvérsias como por exemplo, quanto à definição do padrão da resposta adrenérgica normal (96) (97) (98).

A dosagem de cortisol salivar ou urinário avalia a concentração livre do hormônio que representa uma pequena fração do mesmo, entre 5-10%. No entanto, a dosagem desse hormônio pela saliva encontra grande vantagem em termos de coleta de material, quando comparada a coleta de urina e/ou de cortisol plasmático visto que a coleta de saliva não representa riscos para o paciente e por não ser um exame invasivo, evita a elevação dos níveis de estresse psicológico.

Além disso, material e coleta são procedimentos simples, o que de certa forma contribui para um aumento significativo na utilização desse tipo de teste em diferentes ensaios clínicos. Outro aspecto vantajoso quanto a amostra coletada é que ela é estável em temperatura ambiente sem que haja perda da atividade do cortisol.

Quanto à dosagem na urina, ela não é a mais adequada para rapidamente detectar mudanças nos níveis de cortisol. Quanto ao cortisol plasmático, ele representa uma medida confiável, com positiva correlação associada às medidas de cortisol salivar. No entanto, o próprio procedimento para a coleta de sangue age como um estressor psicológico podendo levar a alterações nos níveis de cortisol (99) (100).

1.5 Considerações interdisciplinares

É indiscutível o avanço da ciência, a partir de René Descartes, quanto ao conhecimento, compreensão e desenvolvimento de técnicas curativas, sobretudo na medicina, que permitiram a melhoria no tratamento de inúmeras doenças, contribuindo para o aumento substancial na expectativa de vida, garantindo a evolução da humanidade como um todo. Hoje não se discute o ganho pela utilização de antibióticos e o domínio médico sobre certas doenças.

A crescente especialização que acompanhou o progresso científico e o desenvolvimento tecnológico trouxe como consequência a necessidade de estabelecer interfaces entre os saberes das disciplinas em que se compartimentaliza o conhecimento humano.

Assim, após um longo percurso de fragmentação da ciência, há a necessidade de que ela possa ser vista como sendo essencialmente interdisciplinar, onde exista uma complementariedade das descobertas assim como da sua aplicabilidade. Desta forma, o desenvolvimento da ciência hoje parece estar mais destinado ao gerenciamento de diferentes estudos a partir de equipes interdisciplinares do que propriamente uma descoberta isolada de uma única disciplina.

Desta forma, a noção de equipe multiprofissional, na atualidade é tomada como uma realidade estabelecida uma vez que existem profissionais de diferentes áreas atuando conjuntamente, na maior parte das instituições (101).

Existe o imperativo de resgatar-se a indissociação entre o psíquico, o somático e os aspectos sócio-culturais da vida humana, já que são partes de um todo, de uma unidade. Desta forma, a aproximação entre áreas diferentes mas que se complementam, é fundamental.

É frequente que pacientes considerem a importância do estresse psicológico para o desenvolvimento de certas doenças do corpo, assim como equipes médicas solicitem ao paciente melhor controle do estresse para prevenir complicações decorrentes de quadros hipertensivos exatamente pela alteração bioquímica que os estados de tensão podem promover sobre as respostas somáticas.

Para exemplificar, a prática clínica põe a prova diariamente a necessidade de melhorar o diálogo entre a neurociência e a psicologia visto que no cotidiano percebe-se intensamente a vinculação entre essas grandes áreas demonstrando a cumplicidade entre ambas. Embora se pergunte de quem é a mente afinal, dos neurocientistas ou dos psicólogos poderia se falar da importância de ambas para a compreensão da vida humana assim como o desenvolvimento de pesquisas científicas.

Não se observa no cotidiano, a existência de contradição entre as noções de corpo trazidas pela neurociência ou do aparato psíquico trazido pela psicanálise. Existem como Bogochivol afirma, diferenças entre elas.

Para este autor, há no entanto a idéia de que a vida humana deve ser explicada exclusivamente pelo seu aspecto biológico, excluindo a existência do elemento psíquico que explique certos funcionamentos e respostas às situações cotidianas da vida, como no caso da restrita psiquiatria biológica. Ou por aqueles que consideram somente a compreensão dos aspectos psíquicos, desconsiderando a importância do corpo, restringindo sua compreensão sobre a vida humana considerando-se exclusivamente o determinante psicodinâmico de certos fenômenos, negando a relação mente - cérebro – corpo (102).

Como propõe Birman, a tragédia da servidão na psicanálise se articula intimamente ao esquecimento do corpo na experiência do sujeito. O que ocorreu foi um distanciamento cada vez maior entre corpo e mente: o corpo-organismo foi colonizado pela medicina e o psiquismo desencarnado, foi entregue à psicanálise (103).

Por exemplo, pacientes acometidos por certas condições cerebrais que impõem um prejuízo de memória, podem apresentar importantes sintomas de ansiedade e depressivos pela percepção que tem de sua limitação cerebral.

Continua Bogochivol:

Na perspectiva darwinista, o homem está próximo de seus ancestrais símios e partilha com os chimpanzés 99% de sua carga genética, este 1% de genes que os diferencia quantitativamente no plano biológico, pode traduzir-se em mudanças qualitativas fundamentais. Aqui ocorrerá o encontro do corpo-biológico, genético, ao universo do simbolismo e que, por sua vez, também se constitui a partir do encontro com outros semelhantes. É somente no intercâmbio com seus semelhantes que o sujeito humano irá se formar em um universo regido pela fala, por leis simbólicas de trocas, proibições, seu cérebro,

consciência, inconsciência e cultura a qual pertence se constituem (102) .

Privilegiar a explicação histórico-biográfica de cada um, segundo Del Nero, como explicação para a mente é empobrecê-la, tomando-lhe apenas uma parte. Confiná-la também ao discurso estritamente cerebral é empobrecê-la assim como o é descrevê-la apenas com o saber evolutivo ou genético.

De acordo com Del Nero

a mente humana está situada entre a natureza que selecionou o cérebro humano, a linguagem que permitiu a comunicação, a história pessoal que moldou o percurso da vida de cada um e a história coletiva da cultura que influencia padrões de comportamento. Poder-se-ia considerar a mente como misto de cérebro, sujeito e cultura, examinando a história da espécie humana, sua condição biológica inicial, o que gravou na sua trajetória única e existencial e seu dever para com o coletivo que o influencia (104).

Considera-se que entre o genótipo e sua expressão fenotípica operam a incidência da experiência e do impacto do ambiente – uma interação que modula a expressão do genótipo. Desta maneira, não haveria uma preponderância entre determinação genética ou ambiental ou psíquica mas a determinação deve ser decorrente da interação entre todos esses componentes.

Um interessante estudo, desenvolvido por Szyf M e cols., acompanhou ratos recém-nascidos que receberam mais lambeduras e cuidados de suas mães, estes na fase adulta tornaram-se menos responsivos ao estresse psicológico. A explicação encontrada pelos

autores é a de que esses cuidados maternos inibem a metilação do gene receptor de glicorticóides, levando ao silenciamento de parte dos genes responsáveis pela resposta ao estresse, representando um aumento persistente dos glicorticóides limitando a resposta cerebral ao estresse. Assim, não ocorre alteração genética mas sim o efeito epigenético que é a modificação na expressão gênica (105).

Para Teixeira,

O desafio que enfrentamos é o de devolver um conceito de mente e de sua relação com o cérebro que acomode a possibilidade de uma investigação como pessoas dotadas de mente. Não se poderia resolver esse problema decretando unilateralmente o fim da idéia de mente. O grande desafio na atualidade para a neurociência é de relacionar o que ocorre no cérebro com aquilo que ocorre na mente, ou seja, de encontrar alguma tradução entre sinais elétricos das células cerebrais e aquilo que cada um percebe ou sente como sendo seu pensamento. Por exemplo, como alguém pode identificar sobre o que penso no momento? Ou por que choro? Pode-se até supor que alguém chorando nos forneça dados para inferir que essa pessoa está triste. Mas a observação da atividade elétrica do cérebro, entretanto não garante que se identifique a causa do estado de tristeza, no momento (106).

A mente se faz necessária para a constituição de estados subjetivos, já que eles não podem ser encontrados apenas pela observação da atividade cerebral, pelo menos com os instrumentos disponíveis até o momento.

A reatividade às diferentes situações de estresse psicológico está diretamente associada à características emocionais, sendo que a intensidade dessa reatividade determinará também a intensidade de resposta

neuroendocrinológica, evidenciando um elo fundamental para a compreensão do comportamento humano.

Outro argumento importante a favor da impossibilidade de dissociação mente-corpo são as evidências de que diferentes alterações cerebrais podem acarretar prejuízo das funções mentais, o que por sua vez pode gerar limitações sociais a essas pessoas. Outro exemplo, é o rebaixamento da crítica quando da ingestão alcoólica, apontada por Teixeira. Essa leva a alterações de ordem bioquímica que altera o funcionamento cerebral e, por consequência modifica respostas mentais.

Outro exemplo, o uso de medicações antidepressivas não necessariamente promove mudanças internas, de ordem subjetiva que possam de fato levar às mudanças na percepção cotidiana de sujeitos deprimidos: altera-se a condição bioquímica do cérebro mas, não necessariamente se alcança mudança qualitativa de percepções acerca do viver.

Por outro lado, como propõe Lipp M, a própria psicoterapia permite a modificação do sistema límbico, por meio de mudanças na interpretação de eventos catalisadores das emoções, o que pode contribuir para a diminuição da liberação do hormônio adrenocorticotrópico, mensageiro das glândulas suprarrenais (107).

É indiscutível na atualidade que em todo processo do viver humano está presente a condição biopsicossocial que é o que constitui o humano. Considera-se, portanto que todo adoecer pode ser psicossomático, já que existe uma integração indiscutível entre mente, corpo e aspectos sociais.

Em um relato da experiência de nosso grupo interdisciplinar percebeu-se a importância de abordar o paciente de forma global, destacando-se o aproveitamento do paciente para com a intervenção psicológica, quando da utilização combinada de estratégias psicoeducativas e operativas. Permite ainda a identificação de pacientes de alto risco psicológico encaminhando-os para tratamento específico (108) (109).

Com a intervenção interdisciplinar- psicólogo, cardiologista, nutricionista e educador físico, percebe-se a possibilidade de redução de peso corpóreo a partir do aconselhamento nutricional; aumento da atividade física a partir da orientação precisa do educador físico e a consulta ao cardiologista, visando um importante aspecto que é a redução dos efeitos adversos associados ao emagrecimento, fato esse que frequentemente determina o abandono do paciente aos programas específicos para emagrecimento. Isso é atenuado com a presença semanal do cardiologista realizando a adequação medicamentosa. (110) (111).

Há muito o que se estudar sobre a importância da interdisciplinariedade na condução de tratamentos na área da saúde e com isso concentrar recursos públicos para a melhor eficácia de intervenções preventivas.

A prática diária integrada entre diversas unidades médicas e não-médicas permite uma melhor compreensão global do paciente quando da assistência ao mesmo. Isto por sua vez permite novos questionamentos acerca da prática e a possibilidade do desenvolvimento de estudos como o presente

que tem como meta explicar as associações de fenômenos psíquicos como sintomas depressivos e ansiosos com parâmetros fisiológicos tais como os componentes da SM e o cortisol salivar.

2. Objetivos

2.1 Objetivo principal

Investigar a associação entre sintomas depressivos e ansiosos com as variáveis clínicas componentes da Síndrome Metabólica.

2.2 Objetivos secundários

- 2.2.1 Estudar a associação entre sintomas depressivos e ansiosos associados com as variáveis clínicas da Síndrome Metabólica, de acordo com o gênero.
- 2.2.2 Comparar a gravidade dos sintomas depressivos e ansiosos, de acordo com o gênero.
- 2.2.3 Explorar a correlação entre os sintomas depressivos e os sintomas ansiosos.
- 2.2.4 Estudar a correlação entre sintomas depressivos e ansiosos com a dosagem do cortisol salivar matinal.

3. Hipóteses

- Existe associação entre sintomas depressivos e ansiosos com as variáveis clínicas da Síndrome Metabólica.
- As mulheres apresentam maior gravidade de sintomas depressivos e sintomas ansiosos.
- Os sintomas depressivos e os sintomas ansiosos apresentam alta correlação entre si.
- Os sintomas depressivos e ansiosos apresentam associação positiva com a dosagem de cortisol salivar matinal.

4. Métodos

4.1 Tipo de estudo

O presente estudo é do tipo transversal, realizado em pacientes com diagnóstico médico de síndrome metabólica, acompanhados no Ambulatório do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor HCFMUSP).

4.2 Local do estudo

Os pacientes foram selecionados nos seguintes ambulatórios: dislipidemias, hipertensão, coronariopatias e orientação dietética.

4.3 Cálculo amostral

Para o cálculo amostral do presente estudo considerou-se a prevalência de ocorrência de sintomas depressivos em pacientes que apresentam condições médicas associadas como valor próximo a 35% baseado em pesquisas semelhantes, com intervalo entre 24 a 44%. Com relação à ansiedade, a prevalência para a população que já apresenta condições médicas associadas é em torno de 25 a 30%. Para obtenção da

estimativa do número de pacientes da amostra, com intervalo de confiança de 95%, chegou-se a um n=108 casos.

A fórmula utilizada para a obtenção deste valor foi a seguinte (112):

$$n = [z(\alpha)]^2 * p * (1-p) / d^2$$

onde: n = tamanho amostral

z(alfa) = valor obtido através da distribuição Normal

Para um intervalo de confiança de 95% - z(alfa) = 1,96

p = proporção esperada

d = precisão da estimativa = (tamanho do intervalo) / 2

Considerando-se as prováveis perdas de informações no decorrer do estudo coletou-se 10% a mais; assim obteve-se um número de 120 casos.

4.4 Critérios de inclusão

Após seleção dos indivíduos elegíveis, foram convidados a participar do estudo 153 pacientes consecutivos enquanto aguardavam a consulta médica ou consulta para aconselhamento nutricional.

Destes, 17 indivíduos não foram incluídos devido à recusa em participar do estudo por residirem em outras cidades ou simplesmente por não aceitarem o convite. Desta forma, foram avaliados 136 pacientes, sendo que destes 118 completaram o estudo, o que representou uma perda de dados de 18 indivíduos que não compareceram ao retorno para a coleta de cortisol salivar.

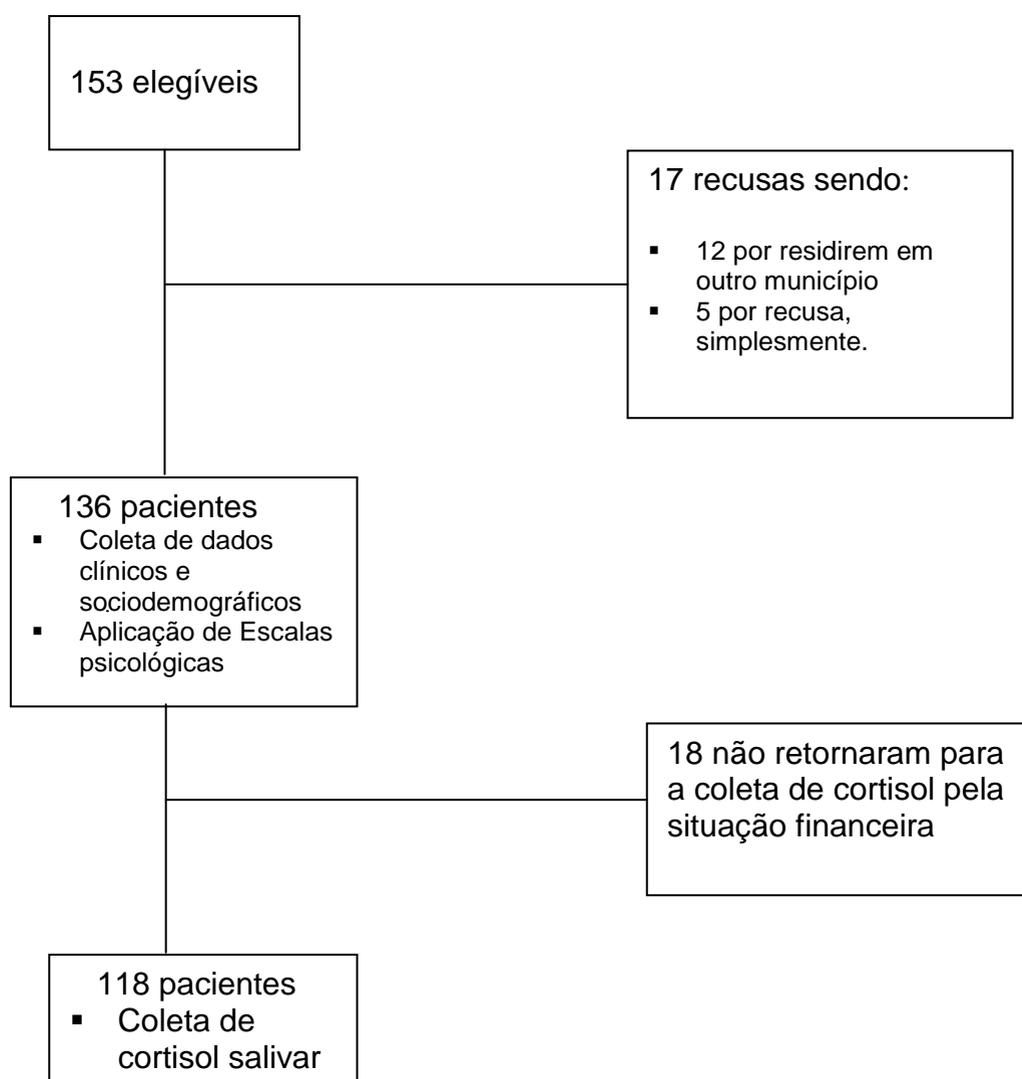
Os pacientes incluídos no presente estudo foram previamente diagnosticados pelos critérios do NCEP-ATPIII revisado para a SM. A SM foi definida como 3 ou mais dos seguintes fatores: (1) Pressão arterial : $\geq 130/85$

mmHg (2) Triglicérides: ≥ 150 mg/dl; (3) HDL colesterol: < 40 mg/dl em homens ou < 50 mg/dl nas mulheres; glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl ou em uso de medicação hipoglicemiante oral; ou (5) circunferência de cintura: > 102 cm para homens e > 88 cm nas mulheres.

Utilizou-se o Escore de Framingham para estratificação de risco cardiovascular.

Não foram excluídos pacientes em uso de antidepressivo há menos de um ano. A figura 1 demonstra o fluxo de participantes em cada etapa do estudo.

Figura 1:



4.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes com:

- 1) insuficiência cardíaca congestiva
- 2) doença pulmonar obstrutiva crônica
- 3) creatinina sérica superior a 1.3 mg/dL.
- 4) portadores de qualquer tireopatia incluindo hipotireoidismo sub-clínico, mesmo quando não tratado medicamentosamente.
- 5) em uso de insulina humana mais que 1 vez ao dia
- 6) qualquer histórico de neoplasia em vigência de tratamento ou neoplasia curada
- 7) primeiro atendimento em nossa instituição
- 8) psicoses ou outras patologias diferentes das síndromes depressivas e ansiosas e/ou em uso de anti-psicóticos
- 9) uso de corticosteróides tópicos ou sistêmicos
- 10) dificuldades cognitivas para compreensão das escalas e/ou orientações sobre a coleta de cortisol salivar.
- 11) vivência de eventos estressores tais como falecimento de parentes/amigos, algum acidente que tenha se ferido ou ferido alguém, mudanças bruscas na situação econômica, divórcio, separação e/ou perda de

trabalho nos últimos 30 dias antes de responder ao inventário de depressão e ansiedade.

4.6 Aprovação Ética

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) e Comissão Científica do InCor H.C.F.M.U.S.P. Recebeu suporte financeiro do Fundo de Assistência à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Cada participante foi informado sobre os objetivos e procedimentos do estudo. A seguir leu e assinou o termo de Consentimento Livre e Esclarecido, padronizado pela Comissão de Ética da F.M.U.S.P. antes de iniciarmos a aplicação de questionário e Escalas (Anexo A).

O presente estudo não representou risco físico ou psicológico significativo para o paciente.

4.7 Coleta de Dados

Os participantes do estudo foram primeiramente selecionados pela análise de prontuários no dia da consulta médica ou da consulta para aconselhamento nutricional. Os dados de exames laboratoriais que definem a SM foram realizados 30 dias antes da inclusão na pesquisa, de acordo com a rotina na instituição onde foi realizado o estudo.

Depois disso, procedeu-se a análise dos critérios que definem a SM, segundo o NCEP-III revisado. Partindo-se da obtenção desses dados preencheu-se a folha de Classificação do Escore de Framingham.

O paciente foi, inicialmente submetido a uma entrevista sociodemográfica que abordava a escolaridade, a atividade profissional, o estado civil e o uso de medicação antidepressiva e/ou ansiolítica.

A seguir aplicou-se a Escala de Ansiedade de Hamilton (HARS) seguido do Inventário de Depressão de Beck (BDI) para avaliar a gravidade de sintomas depressivos. O paciente recebeu então, as seguintes instruções orais e por escrito de acordo com o Laboratório de Hormônios do HCFMUSP: 1) Não ingestão de álcool 24 horas antes do exame 2) Evitar alimentos ácidos ou muito doces na véspera da coleta 3) escovar os dentes no máximo até duas horas antes da coleta 4) não usar enxaguante bucal na véspera do exame incluindo o dia do exame 5) lavar a boca somente com água, 10 minutos antes da coleta 6) Jejum de pelo menos 4 horas. A segunda visita para a coleta de amostras de saliva para dosagem de cortisol foi agendada para a semana seguinte, às 7:00 horas da manhã.

Tanto a análise de prontuários, como a entrevista, a aplicação das escalas e a coleta de amostra de saliva foram realizadas pelo mesmo e único pesquisador.

4.8 Instrumentos

- Questionário sociodemográfico

Nos pacientes selecionados foi inicialmente aplicado um questionário sócio-demográfico a partir do qual obteve-se os seguintes dados: idade, sexo, estado marital, nível de escolaridade (desde sem qualificação acadêmica até pós-graduado), atividade profissional, uso de antidepressivo e/ou ansiolítico e uso de cigarro. A seguir aplica-se a Escala de Hamilton para Ansiedade.

- Escala de Hamilton para Ansiedade (HARS)

A Escala de Ansiedade de Hamilton é composta de 14 itens sendo 7 para , avaliação de Humor Ansioso: preocupações excessivas, irritabilidade, sensação de fadiga, medos diversos, dificuldade de concentração, comportamento observado pelo entrevistador no momento da entrevista tais como inquietação, agitação das mãos, face tensa, respiração suspirosa. E 7 itens para avaliação de alterações de ordem somática relacionadas à ansiedade, tais como somatizações motoras, somatizações sensoriais, sintomas respiratórios , sintomas gastrointestinais, geniturinários e autonômicos. Cada resposta é baseada no estado subjetivo de cada paciente, em relação a sua última semana. Cada questão tem pontuação variando de 0 a 4, sendo 0= nenhum, Leve=1, Médio=2, Forte=3 e máximo= 4. Isso permite que o resultado para análise dos sintomas varie de 0 a 56 pontos.

O principal construto da mesma é a ênfase nos aspectos somáticos percebidos pelo paciente no que contribui para o diagnóstico diferencial de depressão. É frequente na prática clínica o paciente relatar sintomas somáticos incluindo alterações musculares, cardiovasculares, respiratórias, gastro-intestinais e geniturinárias que encobrem de fato quadros depressivos.

Há uma correlação entre escalas de auto-avaliação de ansiedade e depressão em torno de 0,40 a 0,70 tanto para a população normal como para uma população de pacientes(113) (114).

Uma limitação no uso da Escala de Hamilton é a de que pode ser difícil ao avaliado compreender a diferença entre a intensidade dos sintomas, em virtude da influência dos aspectos subjetivos associados à interpretação bem como haver dificuldade de compreensão das questões devido ao grau de escolaridade para estabelecer a intensidade do sintoma de acordo com a seguinte classificação: nenhum sintoma, sintoma leve, médio, forte e máximo nas 14 questões que a compõe. A seguir aplicou-se o Inventário de Depressão de Beck.

- Inventário para Depressão de Beck (BDI)

O Inventário de Depressão de Beck é uma medida da intensidade da depressão que é composta por 21 grupos de afirmações, cada um com quatro alternativas, subentendendo-se graus crescentes de gravidade da depressão com escore variando de 0 a 3 em cada afirmação, de acordo com a pontuação que mais o paciente identifica como sendo seu estado emocional na última semana. Portanto, isso determina uma variação de 0 a 63 pontos (115). As

questões de 1 a 13 concentram-se na percepção que o paciente tem da esfera cognitiva e de desempenho e as questões de 14 a 21 estão relacionadas à esfera somática.

Frasure-Smith e cols. descreveram sensibilidade e especificidade do Inventário de Depressão de Beck (BDI) de aproximadamente 80% quando o escore do mesmo é superior a 10, em pacientes infartados. Também foi descrito por Low e cols uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 86% quando o escore foi de 14 em pacientes ambulatoriais após síndrome coronariana aguda (116) .

Optou-se por considerar o BDI como variável contínua para analisar-se a evolução da intensidade de sintomas depressivos nas variáveis da síndrome metabólica. Outro estudo, conduzido por Woodward SH e cols também utilizaram o BDI como variável contínua assim como Steer RA e cols (117) (118) (119).

No presente estudo, os pacientes que apresentaram maior intensidade de sintomas depressivos e/ou sintomas de ansiedade foram orientados a procurar o Serviço de Psicologia do InCor HC FMUSP ou o posto de saúde mais próximo da residência ou do trabalho.

- Escala de Estratificação de Risco Cardiovascular de Framingham

O escore de risco para doença coronária proposto pelo Framingham Heart Study é considerado um instrumento de auxílio como preditor do risco de eventos clínicos coronarianos, estimando o risco absoluto de ocorrência da

mesma num período de 10 anos entre homens e mulheres, faixa etária em função do gênero, uso de cigarro, pressão arterial sistólica e diastólica, diabetes, colesterol total e HDL- colesterol.

A sua utilização se dá por pontuação em cada um desses itens e o resultado é obtido pela soma de pontos destes itens. A partir daí, observa-se o risco absoluto em homens e mulheres em tabela padronizada. Ele foi aplicado antes da entrevista sócio-demográfica, a partir dos registros no prontuário do paciente no dia da consulta médica.

- Coleta de cortisol salivar

O cortisol foi colhido às 7 da manhã, em coleta única, utilizando-se o coletor de saliva Salivette do Laboratório Sarstedt (Germany), por salivação direta no algodão que acompanha o tubo plástico, durante 15 minutos.

As amostras foram colhidas no Ambulatório do InCor HCMUSP e foram centrifugadas em equipamento Thermo Electron Corporation, por 10 minutos a 3000 RPM, em temperatura ambiente e o sobrenadante foi armazenado imediatamente no Laboratório de Medicina Experimental do InCor HCFMUSP em freezer a -20° , na posição vertical por no máximo 60 dias. Foram posteriormente transportados para análise acondicionadas em gelo, em embalagem de isopor, de modo a manter a temperatura adequada durante o transporte do InCor para o Laboratório de Hormônios do Setor de Endocrinologia do HCFMUSP, onde foi realizada a análise. O cortisol salivar foi analisado por radioimunoensaio(RIA) da marca Siemens (USA).

O valor de referência - determinado e validado pelo Laboratório de Hormônios do setor de Endocrinologia e Metabologia do HC FMUSP, é de 0,17-1,16 µg/dL às 7:00 da manhã, estabelecido para diagnóstico da Síndrome de Cushing.

4.9 Análise estatística

O modelo de software utilizado para análise estatística foi o SPSS 15.0 - Statistical Package for the Social Sciences da empresa Statistical Product and Service Solutions, E.U.A., 2006.

Os dados contínuos foram apresentados como média, desvio-padrão (\pm) utilizando-se testes estatísticos simples.

O BDI (Beck Depression Inventory) e HARS (Hamilton Anxiety Rate Scale) foram considerados variáveis contínuas assim como as variáveis clínicas da Síndrome Metabólica e também o cortisol salivar.

Foram utilizados os seguintes testes não-paramétricos:

para análise da correlação entre BDI e estado civil assim como HARS e estado civil foi utilizado o Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. O mesmo procedimento foi adotado para BDI e escolaridade e HARS e escolaridade. E ainda BDI e idade e HARS e idade.

Para testar a associação entre BDI e gênero e BDI e uso de antidepressivo empregou-se o Teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Repetiu-se o mesmo

para análise do HARS e gênero assim como para HARS e uso de antidepressivo.

O Teste de Normalidade (Kolmogorov-Smirnov Test, $p > 0,05$) foi utilizado, verificando-se uma distribuição normal do BDI, para análise de sintomas depressivos. O mesmo foi observado para o HARS. Portanto $p > 0,05$ não rejeitou a hipótese de normalidade.

Procedeu-se então, o estudo de associação entre sintomas depressivos e ansiosos com as variáveis clínicas da SM pelo Coeficiente de Correlação de Pearson.

A análise multivariada se deu através do modelo de Regressão Linear, com seleção das variáveis pelo método "stepwise".

5. RESULTADOS

5.1 Descrição da amostra

As características demográficas dos 136 pacientes estudados são apresentados na Tabela 1. A idade média foi de 55,37 anos ($\pm 7,62$), sendo 69 mulheres e 67 homens. Quanto à escolaridade, a maioria (50,6%) estudou até o ensino fundamental 1 (EF 1 completo ou incompleto). E foi nessa população que se verificou as maiores porcentagens de anormalidade quanto à circunferência de cintura (Teste Exato de Fischer, $p < 0,01$). O grau de escolaridade não demonstrou associação com o BDI ($p > 0,005$) enquanto que no HARS os grupos com escolaridade superior completa e incompleta apresentaram valores significativamente menores se comparados aos com ensino fundamental (Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, $p < 0,005$).

O grupo com idade inferior a 50 anos apresentou valor de HARS significativamente maior que o grupo com idade ≥ 60 anos (T. de Dunn, $p < 0,05$).

Pelo BDI não foi observada correlação significativa entre sintomas depressivos e idade (Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, $p = 0,28$)

Quanto ao estado civil, a maior parte dos pacientes era casada ou vivia em união estável (71,32%). As mulheres casadas ou as que viviam

maritalmente não apresentaram diferença significativa quanto à intensidade de sintomas depressivos no BDI nem quanto aos sintomas ansiosos pelo HARS. O mesmo ocorreu no grupo dos homens (Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p > 0,05$). Cerca de 85% da amostra relatou nunca ter sido fumante e apenas 24,3% fez uso de medicação antidepressiva no último ano.

A descrição das variáveis clínicas da SM encontra-se na Tabela 2. Observou-se que 88,1% da amostra, apesar de medicada, ainda apresentou valores aumentados de glicemia de jejum. O mesmo foi verificado quanto aos triglicerídeos (70,1%) e níveis reduzidos de HDL- colesterol (76,9%).

A média do escore de Framingham foi de 8,69 ($\pm 2,92$) nos homens, equivalente a um risco de 20% em 10 anos e nas mulheres 12,78 ($\pm 3,33$) correspondendo a um risco de 15 % em 10 anos para a ocorrência de eventos cardiovasculares.

As características clínicas de acordo com o critério diagnóstico da SM, segundo gênero estão descritas na Tabela 3. As mulheres apresentaram uma circunferência de cintura menor que a dos homens, já a glicemia apresentou valores similares entre os dois gêneros. Em relação ao perfil lipídico o HDL- colesterol foi maior nas mulheres enquanto que os níveis de triglicerídeos apresentaram-se mais elevados no grupo dos homens.

Tabela 1- Características demográficas da população estudada

Variável	categoria	N	%
Gênero	Feminino	69	50,7
	Masculino	67	49,3
ESCOLARIDADE	EF I	45	33
	EF C	24	17,6
	EM I	6	4,4
	EM C	31	22,8
	Superior I	10	7,4
	Superior C	20	14,7
Estado civil	Solteiro	17	12,57
	Casado/marital	97	71,32
	Divorciado	11	8,09
	viúvo	11	8,09
Fumo	Sim	14	10,30
	Ex-fumante	6	4,41
	não	116	85,30
Uso de	Sim	33	24,3
Antidepressivo	Não	103	75,7

EF=Ensino fundamental EM= Ensino Médio C= completo I=incompleto

Tabela 2 - Distribuição dos critérios clínicos para SM*

Variáveis	Valores	Frequência	%
Glicemia (mg/dl)	<100	16	11,90
	≥100	120	88,10
Triglicerídeos (mg/dl)	<150	40	29,9
	≥150	96	70,1
Colesterol-HDL (mg/dl)			
Homens	<40	47	70,15
Mulheres	<50	58	84
P Arterial (mmHg) Diastólica	≥85	97	59,8
	≥130	121	87,6
Sistólica	≥130	121	87,6
C. cintura (**) (cm)			
Homens	>102	56	83,6
Mulheres	> 88	64	94,1

- (*) Síndrome metabólica de acordo com NCEP III-R
- (**) circunferência de cintura

Tabela 3 – Características clínicas da população estudada, por gênero

Características	Mulheres (69)	Homens (67)	p
Idade (anos) *	55 ±6,78	55 ± 8,46	0,80
C. Cintura *	106 ±12,41	112±11,50	<0,001
Pressão Arterial (mmHg)*			
Sistólica	141 ±16,44	140 ±17,01	0,86
Diastólica	90 ± 11,37	90 ±10,81	0,82
Glicemia (mg/dl)*	131 ±51	133± 53	0,82
Perfil lipídico (mg/dl)*			
Colesterol total	209 ±67	192±41	0,06
HDL	41 ±8,37	36±6,42	<0,001
Triglicerídeos *	203,45 ±106,14	228,19 ±150,8	0,276
BDI **	19,30 ±11,69	13,16 ±10,03	<0,001
HARS **	36,68 ±11,44	25,94 ±12,63	<0,001

- * Teste t de Student
- ** Teste não-paramétrico de Mann-Whitney

5.2 Sintomas depressivos

A questão 19 do escore de BDI investiga um possível emagrecimento decorrente da instalação de depressão. Ela não é pontuada

quando o paciente responde que está tentando perder peso de propósito. Então, essa questão não foi pontuada no presente estudo, visto que todos os pacientes da amostra tem indicação de mudança do estilo de vida, respondendo sim à questão "Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos". Os que relataram dificuldade para mudança do estilo de vida responderam "Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente", tendo como pontuação correspondente zero. A não pontuação seguiu recomendação do próprio Manual do BDI. A análise estatística foi realizada com as 21 questões.

Encontrou-se diferença significativa (Teste não-paramétrico de Mann-Whitney; $p < 0,001$) entre gênero e BDI. No grupo das mulheres a média no BDI foi de 19,30 ($\pm 11,69$) enquanto que no grupo dos homens a média no BDI foi de 13,16 ($\pm 10,03$).

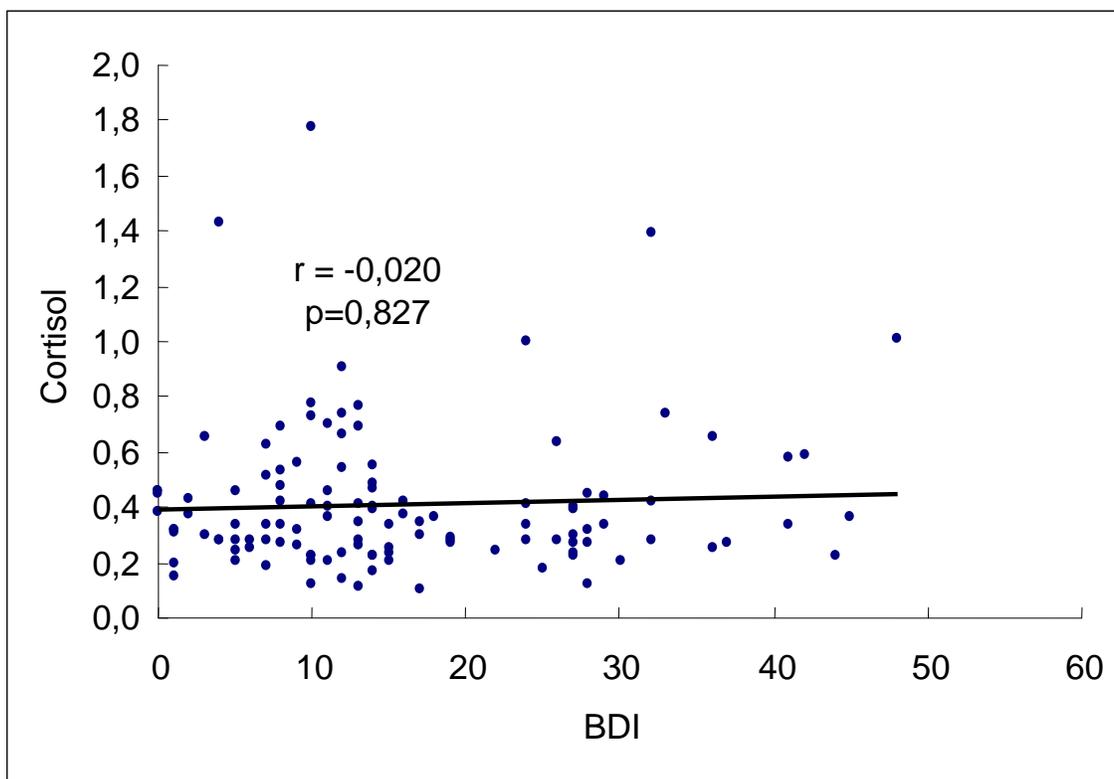
O grupo de pacientes em uso de medicação antidepressiva ($n=33$) apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao BDI, sendo que nessa população o BDI foi significativamente maior: média=21,45 ($\pm 11,89$) do que no grupo sem uso do medicamento ($n=103$), sendo a média=14,62 ($\pm 10,62$) (Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,001$).

Quando procedeu-se a análise dos dois subconjuntos de itens no BDI, obteve-se nos primeiros 13 itens, que constituem a subescala cognitivo-afetiva o escore médio de 9,03 $\pm 7,68$. Nos últimos oito itens que compõe a subescala somática e de desempenho a média foi de 7,25 $\pm 4,47$.

Não se verificou, na população estudada, correlação significativa entre BDI e o escore de Framingham ($p=0,12$), e tampouco do BDI com o cortisol salivar ($p=0,56$).

A comparação entre a intensidade de sintomas depressivos e o cortisol salivar está ilustrada no Gráfico 1

Gráfico 1- Sintomas depressivos (BDI) e cortisol salivar

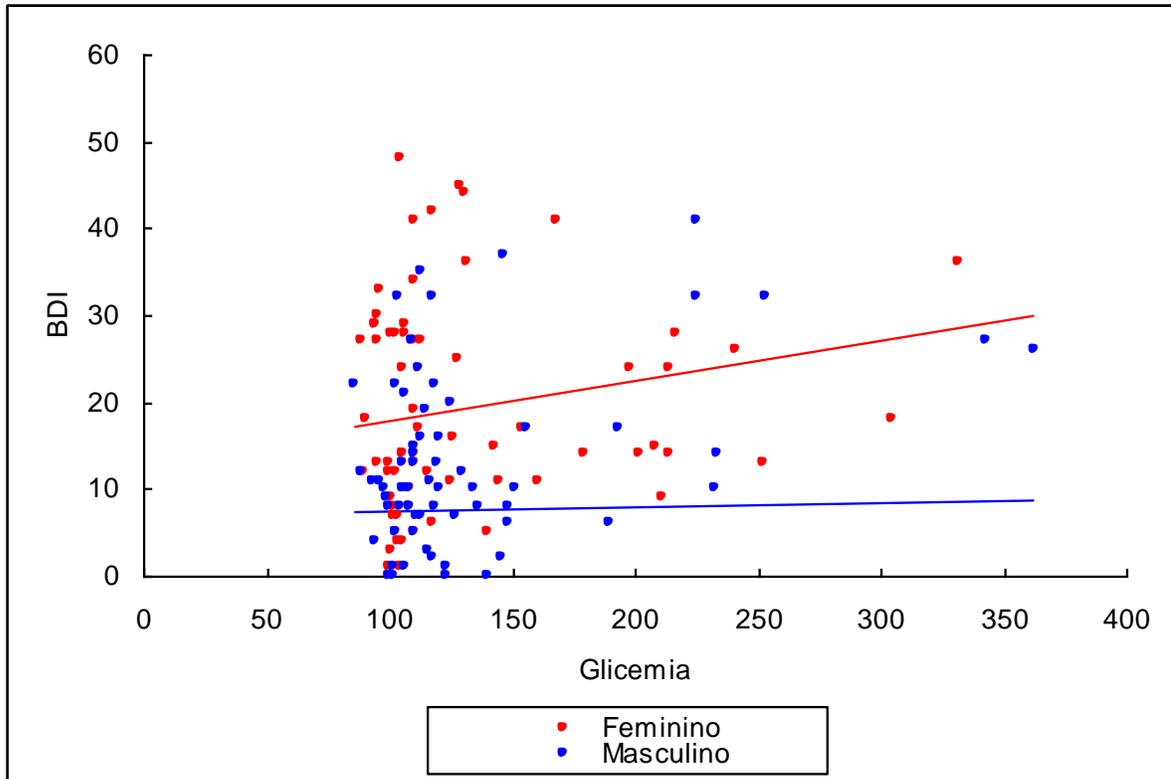


5.3 Sintomas depressivos e as variáveis clínicas da Síndrome Metabólica

Analisando-se a associação, a partir do Coeficiente de correlação de Pearson, (após o Teste de Normalidade Kolmogorov-Smirnov; $p > 0,05$), entre cada componente da síndrome metabólica com a intensidade de sintomas depressivos pelo BDI, obteve-se o seguinte resultado: circunferência de cintura ($p=0,93$); Pressão Arterial Sistólica ($p=0,056$); Pressão Arterial Diastólica ($p=0,20$); triglicerídeos ($p=0,04$); colesterol total ($p=0,02$); HDL ($p=0,08$) e glicemia ($p= 0,001$). Portanto, verificou-se uma significativa e positiva correlação entre sintomas depressivos, glicemia, colesterol total e triglicérides. Assim, quanto maior o valor dos triglicerídeos, glicemia e colesterol total maior o valor do BDI.

Quando se procedeu a análise multivariada, através do modelo de Regressão Linear, observou-se a persistência da correlação positiva entre glicemia ($p=0,0017$) e gênero feminino ($p > 0,0013$) mas a significância com o triglicerídeos não se manteve ($p=0,195$), e tampouco com o colesterol total ($p= 0,198$). Desta forma, os valores do BDI são explicados por gênero (feminino) e por glicemia conforme gráfico 2.

Gráfico 2 - Associação entre BDI, gênero e glicemia



5.4 Sintomas de ansiedade

A média das mulheres no HARS foi de 36,68 ($\pm 11,43$), enquanto que nos homens a média foi de 25,94 ($\pm 12,63$) através do teste não-paramétrico de

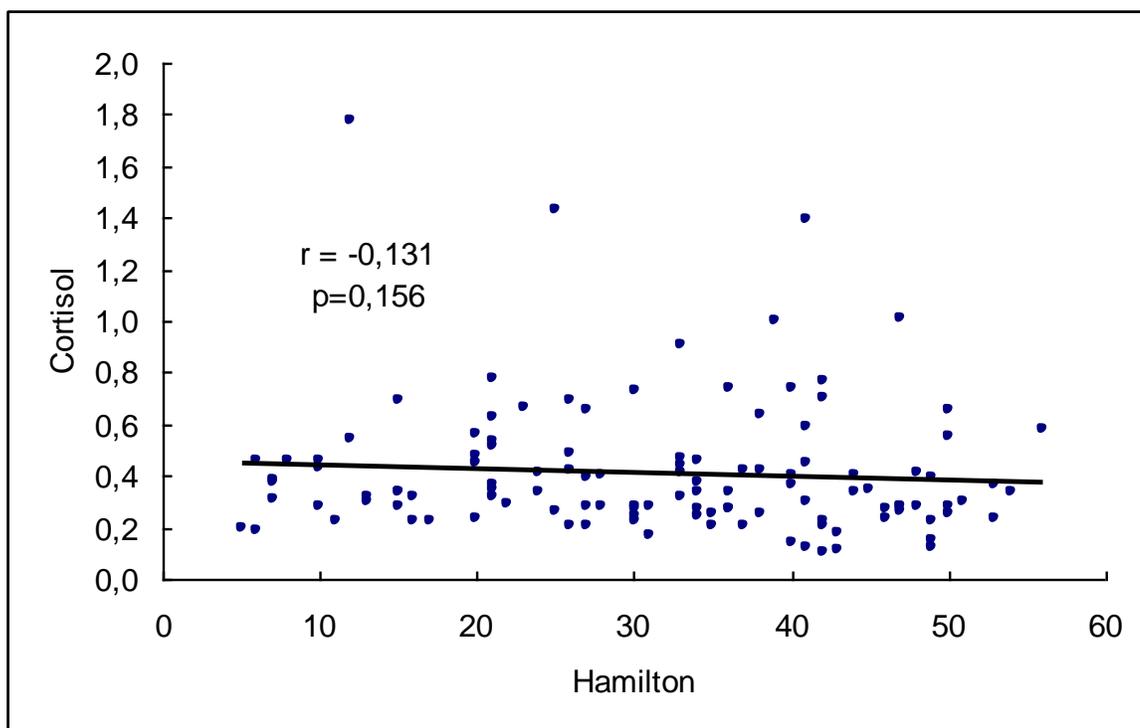
Mann-Whitney ($p < 0,001$) e portanto, os grupos de gênero diferem em relação ao HARS: o grupo de mulheres apresenta valor significativamente maior de HARS que o grupo dos homens, conforme dados apresentados na Tabela 3.

Com relação ao uso de antidepressivo e sintomas de ansiedade pelo HARS, a partir do teste não-paramétrico de Mann-Whitney ($p = 0,001$), observou-se que no grupo que faz uso da medicação ($n = 33$), a média na HARS é de 37,39 ($\pm 11,80$) e no grupo que não faz uso da medicação ($n = 103$) a média no HARS foi de 29,47 ($\pm 13,04$), demonstrando que o grupo que faz uso da medicação apresenta valor de HARS significativamente maior do que o grupo sem uso do medicamento. Houve correlação significativa e negativa entre HARS e idade ($p = 0,001$). Quanto maior a idade, menor é o valor de HARS.

Durante a aplicação do HARS, na questão de número 3, 85% dos sujeitos, espontaneamente, mencionaram o medo da violência social como importante fator limitador de suas vidas, levando à restrição de práticas esportivas ao ar livre.

A correlação foi positiva entre BDI e HARS ($p = 0,0001$): quanto maior o valor do BDI maior o valor de HARS. Não houve correlação entre o escore de Framingham e valores de HARS ($p = 0,18$). Tampouco houve correlação entre o valor de HARS e o cortisol salivar ($p = 0,39$), conforme o gráfico 3 demonstra. Portanto, o valor de HARS não foi explicado, neste estudo pelo valor do cortisol salivar.

Gráfico 3 – Sintomas ansiosos pelo HARS e cortisol



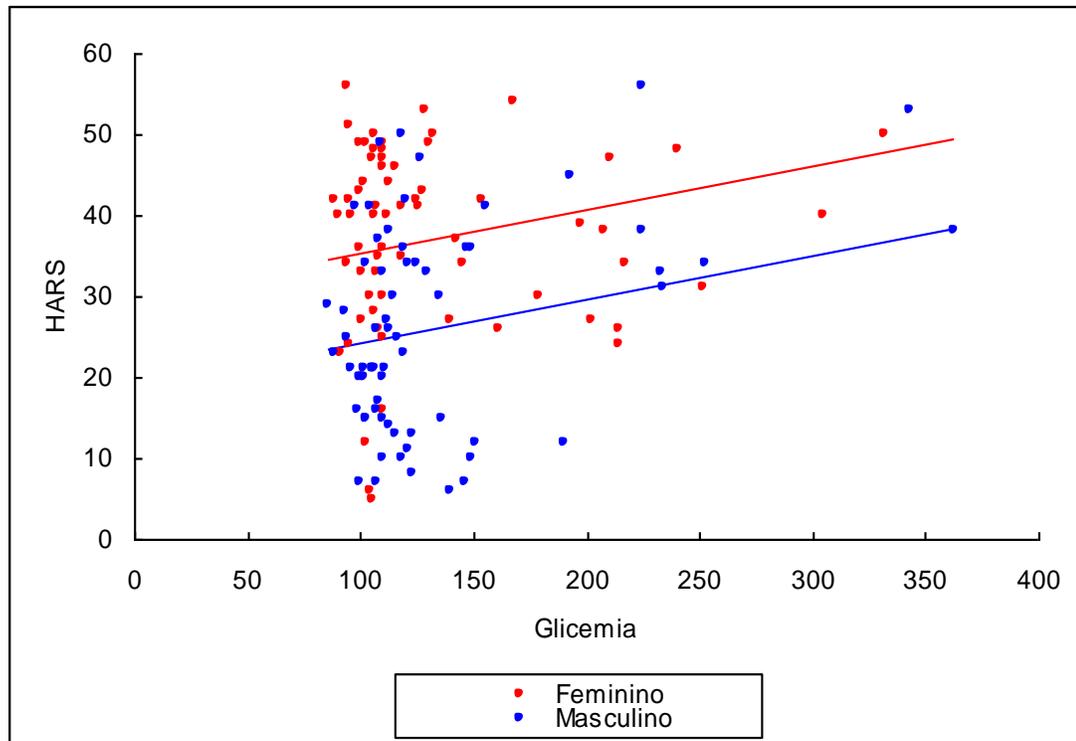
5.5 Sintomas de ansiedade e as variáveis clínicas da síndrome metabólica

Pela análise entre a intensidade de sintomas ansiosos com as variáveis clínicas da síndrome metabólica verificou-se a seguinte correlação: circunferência de cintura ($p=0,76$); PAS ($p=0,01$); PAD ($p=0,47$); triglicerídeos ($p=0,33$); colesterol total ($p=0,15$); HDL- colesterol ($p=0,002$) e glicemia ($p=0,01$).

Quando foi utilizado o modelo multivariado de Regressão Linear, sendo o HARS a variável dependente, observou-se a correlação entre HARS, glicemia e gênero feminino ($p=0,017$), o que não ocorreu com as demais variáveis clínicas da síndrome metabólica. E tampouco ocorreu no gênero masculino.

Desta forma, observou-se que o valor de HARS foi explicado por gênero ($p=0,0001$) e glicemia de jejum ($p=0,006$), persistindo a correlação positiva. Assim, quanto maior o valor da glicemia, maior o valor do HARS, no gênero feminino, como apresentado no gráfico 4.

Gráfico 4 – Associação entre HARS, glicemia e gênero



A título de ilustração, foi descrita na Tabela 4 a distribuição da frequência , segundo a classificação dos sintomas ansiosos pelo HARS e dos sintomas depressivos pelo BDI.

Tabela 4 - Distribuição da frequência pelos escores do BDI* e HARS**

Instrumento	Escore	Classificação	Frequência	%
BDI	Até 9	Mínimo	41	30,14
	10-16	Leve	43	31,62
	17-29	Moderado	34	25,00
	≥30	grave	18	13,24
HARS	≤17	Mínimo	26	19,12
	18-24	Moderado	17	12,50
	25-29	Grave	14	10,29
	≥ 30	Gravíssimo	79	58,09

* BDI Beck Depression Inventory

** HARS Hamilton Anxiety Rating Scale

5.6 Variáveis clínicas da síndrome metabólica e cortisol salivar

Os níveis de cortisol salivar apresentaram-se dentro do valor de referência (0,17-1,16µg/dL) em 92,4% dos pacientes, sendo 57 mulheres. Apenas 7.6% tiveram níveis acima dos valores de referência, sendo 5 mulheres. A média desta variável foi de 0,41µg/dL (\pm 0,26), valor mínimo de 0,100 e máximo de 1,780, a mediana foi de 0,35 µg/dL. Para a realização da análise estatística, o cortisol salivar foi considerado variável contínua.

6. DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo foram obtidos a partir do cotidiano de um ambulatório terciário de hospital-escola, especializado em Cardiologia. Observou-se um pequeno número de recusas entre os indivíduos elegíveis (n=17) o que, portanto não deve influenciar os resultados por viés de seleção.

O Índice de Massa Corpórea (IMC) não está incluído nos critérios estabelecidos pelo NCEP-ATP-III, e por isso tal medida antropométrica não foi utilizada aqui, enquanto que a circunferência de cintura representa um componente fundamental para definir a SM (120).

Uma expressiva correlação entre o instrumento HARS e o BDI foi encontrada, no presente estudo. Arenas MD e cols.apontam nesta mesma direção tendo havido correlação positiva entre BDI e HARS em pacientes dialisados(121).

Os instrumentos BDI e HARS podem avaliar a presença de sintomas depressivos e ansiosos, sendo que ambos auxiliam na identificação de uma população de risco psicológico que pode potencializar as variáveis componentes da SM.

Outra informação obtida, a partir da questão três do HARS, diz respeito ao aspecto social: a maior parte dos pacientes quando investigados sobre a existência de medos e/ou tensões espontaneamente referiu-se ao temor da

violência social, como principal tensão cotidiana. Esse temor segundo eles, limita a inclusão da atividade física regular em seu cotidiano, impedindo a adequada adesão a esse aspecto da orientação médica recebida. Portanto, é interessante destacar que uma recuperação na segurança pública da cidade, poderia estimular a prática da atividade física em espaços abertos, contribuindo para a redução de eventos cardiovasculares bem como para a diminuição de riscos psicológicos nesta população, resultando em contenção de gastos públicos para tratamento destas doenças.

Pelo escore de Framingham, o grupo dos homens apresentou risco mais elevado (20% em 10 anos) para desenvolver evento cardiovascular se comparado ao grupo das mulheres, que apresentou escore de 13, representando um risco de 15% em 10 anos. Ele representa então um importante instrumento para rastreamento de uma população de risco. Para Wannamethee SG e cols. o escore de Framingham é considerado melhor preditor de eventos coronários em homens se comparado aos critérios de SM, embora esses últimos sejam melhores preditores de diabetes tipo 2 (122).

Até o presente momento, existem controvérsias quanto à associação entre sintomas depressivos e/ou ansiosos com a SM, não sendo possível o estabelecimento de uma correlação consistente entre eles. Uma das justificativas para este elo é a de que os sintomas depressivos levariam à alterações fisiológicas, como a ativação do eixo HHA, determinando modificações metabólicas (17).

A presença de SM expõe o paciente a um aumento importante do risco cardiovascular. Os sintomas depressivos e ansiosos nessa população podem ser considerados respostas habituais à percepção deste risco.

Se a SM for considerada uma condição médica que frequentemente precede os eventos cardiovasculares então, a associação dos sintomas depressivos à SM torna-se fundamental, já que favorece a potencialização desta condição pelo comportamento deletério que sujeitos deprimidos tendem a adotar em seu cotidiano, tais como ingestão alimentar inadequada, sedentarismo e tabagismo (17).

Conforme Muhtz C e cols, a SM pode ser um dos mecanismos pelo qual a depressão está associada às doenças cardiovasculares (123). No entanto, para Vaccarino V e cols a SM explica apenas uma pequena porção, em torno de 20%, da associação entre depressão e incidência de doença cardiovascular (17).

O estudo conduzido por Herva A e cols, como parte do trabalho the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study, não encontrou correlação significativa entre os componentes da SM e a ansiedade ou entre SM e depressão (124). O mesmo achado foi obtido por Díaz-Martinez L e cols. num estudo transversal com 159 pacientes colombianos diagnosticados com SM pelos critérios do NCEP-ATP III.

No presente estudo, verificou-se que tanto os sintomas depressivos como os ansiosos não estiveram significativamente associados aos

componentes clínicos da SM, mesmo quando comparados ao gênero, exceto quanto à glicemia e aos triglicérides.

Os níveis séricos de triglicerídeos mostraram associação significantes e positivas com o BDI, no gênero feminino.

No entanto, após análise estatística multivariada, este dado não se sustentou. Resultado semelhante foi também encontrado por Kinder LS e cols (16). Além disso, eles também não encontraram associação entre depressão e circunferência abdominal, em mulheres.

O valor do BDI foi explicado por gênero e glicemia: o gênero feminino e maiores valores de glicemia de jejum se associaram a elevação do BDI. No HARS, além da correlação com gênero e glicemia, houve ainda correlação significativa e negativa com a idade ($r = -0,27$, $p < 0,005$).

Vários estudos confirmam a associação da depressão com os fatores de risco metabólico, como por exemplo, com a glicemia (21) (16).

No estudo conduzido por Gil K e cols., o grupo de mulheres com sintomas depressivos mais intensos, segundo o BDI, apresentava glicemia de jejum elevada quando comparado às mulheres não-deprimidas (42).

O mesmo achado foi obtido por Kinder LS e cols.: nos homens os sintomas depressivos e/ou ansiosos não estiveram associados aos componentes da SM, de forma estatisticamente significativa, mesmo quando analisados os pacientes com maior intensidade destes sintomas, sugerindo que as mulheres podem ser especialmente suscetíveis ao dano metabólico secundário à depressão (16).

No estudo conduzido por Martins e cols. as mulheres diabéticas depressivas (58,7%) apresentaram pior controle glicêmico em comparação às não-depressivas, evidenciando a consequência negativa da depressão (125).

Além disso, é conhecido que as mulheres com histórico de episódios depressivos recorrentes apresentam um elevado risco para desenvolvimento de placa carotídea e de calcificação coronária comparada com mulheres que apresentam episódios isolados de depressão (126) (127).

Um aspecto necessário a ser considerado em estudos futuros, com uma população específica de mulheres, é a avaliação dos sintomas depressivos e sua relação com fatores hormonais, o que não foi possível considerar neste trabalho.

Os sintomas ansiosos também foram mais intensos no gênero feminino que no masculino.

Verificou-se também uma correlação positiva entre HARS, o gênero feminino e a glicemia de jejum. O mesmo achado foi obtido num estudo de metanálise que concluiu que 40% dos diabéticos adultos apresentava transtorno de ansiedade generalizado, sendo que houve maior prevalência no grupo das mulheres se comparado ao grupo dos homens (55,3% vs. 32,9%, $P < 0001$) (84).

Destaca-se que a média dos sintomas depressivos e/ou ansiosos foram significativas, uma vez que essa população já é considerada de elevado risco cardiovascular pela presença da SM e não está sendo tratada nem com psicoterapia nem com antidepressivos. Ressalta-se então, que a assistência

psicológica a estes pacientes, pode ainda ser melhorada por meio da integração entre os profissionais que compõem a equipe multidisciplinar, uma vez que o simples diagnóstico de depressão e/ou ansiedade por um profissional não-especialista em saúde mental nem sempre apresenta adequada eficácia na condução terapêutica.

Portanto, o tratamento do estado psicológico do paciente pode representar um importante ganho terapêutico como demonstrado por Gilbody S e colaboradores, através de um estudo de metanálise, que aponta para a necessidade de que o paciente seja encaminhado para profissionais da saúde mental (128).

A abordagem terapêutica pode contribuir positivamente como demonstrou Strikk JJ e cols., quando concluíram que o número necessário de pacientes deprimidos a serem tratados para obter redução de eventos cardiovasculares variou entre 5 a 8 (129). Resultado semelhante foi obtido por Lésperance F e cols (130).

No presente estudo, entretanto percebeu-se que os pacientes que faziam uso de medicação antidepressiva encontravam-se mais deprimidos e ansiosos quando comparados aos demais que não faziam uso de tal medicação. Portanto, mesmo com o provável benefício da medicação quanto à melhora de parâmetros bioquímicos associados à depressão e ansiedade, ela não representa uma mudança significativa na percepção do paciente sobre sua vida.

Uma explicação possível para este dado é a de que pode haver a diminuição de sintomas associados à depressão, como por exemplo o sentimento de culpa excessivo e por vezes injustificado no paciente deprimido, em função dos antidepressivos, favorecendo uma crítica maior sobre os conflitos de sua vida.

Por outro lado, a angústia e o sofrimento psíquico são elementos inerentes à possibilidade de reordenamento da vida psíquica de qualquer ser humano, não representando necessariamente um quadro patológico. Então, é fundamental o diagnóstico diferencial entre sintomas depressivos leves e quadros mais graves, como a melancolia, com o objetivo de estabelecer a terapêutica adequada a cada caso.

Sugere-se a realização de estudos que comparem a eficácia entre medicação antidepressiva e intervenção interdisciplinar nos pacientes com SM.

O uso de medicação antidepressiva também pode favorecer um maior controle dos sintomas ansiosos, presentes tanto em quadros depressivos como em transtornos ansiosos visto que, conforme descrito na literatura, frequentemente ocorre uma justaposição dos mesmos (121).

Embora os resultados descritos por Huffman JC e cols., tenham sido obtidos com pacientes internados, diferentemente da população ambulatorial analisada no presente trabalho, observa-se que o diagnóstico e tratamento dos sintomas ansiosos também representam um importante ganho visto o seu potencial para gerar complicações clínicas, demonstrando a importância da

intervenção profissional especializada em Saúde Mental, visando maior eficácia terapêutica (85).

Sugere-se que estudos de coorte sejam realizados nesta população com o objetivo de analisar a evolução dos sintomas depressivos e ansiosos associados à ocorrência de eventos coronários.

A intervenção interdisciplinar pode contribuir para a melhoria sobre o controle das variáveis clínicas componentes da SM, além da contenção de custos governamentais quanto a ocorrência de eventos cardiovasculares, visto que essa população apresenta dificuldade para aderir ao tratamento médico proposto e para estabelecer mudanças no estilo de vida. Estes são dois aspectos fundamentais para a prevenção de complicações clínicas.

Alguns autores propõem que os níveis elevados de cortisol poderiam explicar a associação entre depressão e SM e/ou entre ansiedade e SM (10) (9).

Entretanto, no presente estudo não se obteve associação consistente entre depressão, ansiedade e níveis de cortisol salivar. Isso ocorreu mesmo realizando-se a coleta de cortisol pela manhã, seguindo a proposição de diversos autores que recomendam tal horário como o mais adequado para avaliação do eixo HHA (131) (132). O uso de antidepressivo na população estudada foi baixo, o que parece não ter confundido a associação entre depressão e a medida de cortisol salivar.

O estudo de Nicolson e cols. constatou a ausência de variação na curva de cortisol salivar diurno e associação atenuada entre os neuro-

hormônios e parâmetros metabólicos entre os indivíduos que se queixam de exaustão. Isso revela uma importante diferença com a depressão típica, já que essa última estaria associada a níveis elevados de cortisol (71).

Embora o estudo de Brooks KP e cols. tenha sido realizado numa população saudável, sem condição médica associada, eles também observaram que os sintomas depressivos e/ou ansiosos não estiveram relacionados à resposta do cortisol (133).

Outro aspecto importante é quanto ao tipo de depressão possivelmente associado ao aumento dos níveis de cortisol salivar. Para Nelson JC e Davis JM a elevação dos níveis de cortisol ocorreria fundamentalmente nos sujeitos que apresentam quadros psicóticos e depressão do tipo melancólica (134).

Além disso, tanto o instrumento BDI como o HARS não determinam o início e a duração dos sintomas depressivos e/ou ansiosos o que pode desfavorecer a identificação precisa quanto à duração dos sintomas observados.

Blysmá LM e cols., por outro lado, consideram que os indivíduos com sintomas depressivos importantes apresentam uma hiporeatividade à qualquer estimulação, seja ela positiva ou negativa e desta forma, percebem as situações de estresse e conflitos emocionais sem o impacto da ameaça e, portanto devem apresentar menor responsividade em relação ao eixo HHA, levando à redução da concentração de cortisol (135).

Cabe ressaltar, como proposto por Brown e cols., que somente determinados quadros de depressão maior encontram correlação positiva

quantos aos níveis de cortisol, sendo que até o presente momento esse hormônio deve ser considerado apenas um marcador biológico para certos tipos de depressão (9).

No entanto, para Young e cols. há evidências de que o excesso de cortisol possa ocorrer pela ativação do eixo HHA no período noturno em pacientes com depressão maior, quando comparados a indivíduos saudáveis(136).

Em outro estudo, Bremner e cols. só encontraram correlação positiva entre níveis de cortisol elevado e sintomas depressivos, nas medidas vespertinas e noturnas de cortisol (64).

Uma limitação importante no presente estudo referiu-se à medida única de cortisol salivar (às 07h00 min.), não permitindo o acompanhamento através de medidas contínuas para análise da complexidade da variação circadiana deste hormônio, sugerindo-se que em estudos posteriores sejam realizadas várias medidas do mesmo, acompanhando a variação ao longo do dia, com o objetivo de precisar melhor eventuais alterações.

O estudo de Mutsuura H e cols., avaliou o comportamento do cortisol salivar pela manhã, níveis de ansiedade, depressão e qualidade de vida em pacientes com síndrome somática funcional. Obtiveram uma correlação negativa significativa com escores de depressão. Concluíram que nos indivíduos portadores da síndrome somática funcional ocorreu hiporeatividade na resposta psicofisiológica ao estresse e que também o eixo HHA foi

hipofuncional quanto à reatividade a maior intensidade dos sintomas depressivos (68).

Compreende-se, assim como Ohira T e cols., que as alterações neuro-hormonais, as quais alteram o funcionamento do sistema nervoso autonômico, representam somente uma das explicações plausíveis de como os fatores psicológicos podem estar relacionados à ocorrência de doenças cardiovasculares. Certamente, não é a única (137).

Alguns estudos evidenciam que sintomas depressivos, especialmente a fadiga, o aumento da irritabilidade e a sensação de inquietação generalizada tem sido descritos como precursores de eventos coronários agudos (54, 67).

Na verdade, esses são sintomas que se justapõem aos quadros de exaustão, diferenciando-se dos quadros depressivos pela ausência de sentimento de culpa e sentimento de menos valia. Conforme Kop JW e col. demonstram, essa seria uma forma atípica de depressão que não coincide com alterações do eixo HHA, ao contrário há uma importante atenuação da associação dos neuro-hormônios com parâmetros metabólicos nos sujeitos exaustos (67).

Para estes mesmos autores, a depressão e a exaustão apresentam distintas características quanto aos parâmetros do sistema imunológico que são relevantes para definição da progressão da doença cardiovascular, como por exemplo a Proteína C Reativa (PCR).

Outra limitação no presente estudo referiu-se à ausência de dados relativos aos marcadores inflamatórios como a proteína C reativa (PCR) e a

interleucina-6 que poderiam evidenciar associação com os sintomas de depressão e/ou ansiedade.

7. Conclusão

No presente estudo, verificou-se que tanto os sintomas depressivos como os ansiosos não estiveram significativamente associados às variáveis clínicas da SM, exceto quanto à glicemia.

Houve correlação significativa e positiva entre os sintomas depressivos, o gênero feminino e a glicemia de jejum. O mesmo foi verificado em relação aos sintomas ansiosos, sugerindo-se a necessidade de um cuidado maior dessa população nos serviços de saúde como forma de proporcionar diminuição do risco cardiovascular e psicológico.

Os valores de BDI e HARS foram mais elevados no gênero feminino que no masculino.

Observou-se estreita associação entre os sintomas depressivos com os ansiosos nos pacientes estudados.

O cortisol salivar não esteve associado aos sintomas depressivos e tampouco, aos sintomas ansiosos.

Anexo A

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

.....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

.....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA .."Prevalência de Depressão e Ansiedade em pacientes com Síndrome Metabólica atendidos em hospital terciário.....

.....

PESQUISADOR : ..."Dr Heno Ferreira Lopes.....

CARGO/FUNÇÃO:Médico..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº

UNIDADE DO HCFMUSP:

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
 RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4.DURAÇÃO DA PESQUISA :1 ano.....

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 –Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa o conhecimento de quantos pacientes com Síndrome Metabólica tem Depressão e Ansiedade no Ambulatório .

2 –Para isso, precisamos aplicar 3 questionários: um para avaliar depressão, outro para avaliar ansiedade e outro sobre dados demográficos. Além disso, vamos coletar uma pequena quantidade de saliva que também pode auxiliar no diagnóstico de depressão.

3 – A coleta de saliva será através de um material parecido com cotonete de algodão.

4 –Os itens 2 e 3 representam risco mínimo para você.

5 – Não haverá benefício direto imediato para o participante. Trata-se de um estudo experimental que testa a hipótese de que a Depressão e a ansiedade podem interferir nos riscos cardiovasculares globais. Sendo assim, somente no final do estudo é que poderemos concluir a presença de algum benefício caso haja associação entre depressão e síndrome metabólica.

6 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr **Heno Ferreira Lopes** que pode ser encontrado no endereço **Av Dr Eneas de Carvalho Aguiar n 66- Setor de Hipertensão** Telefone(s) .30695000..... Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo”.....”

8. Referências Bibliográficas

1. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama* 2002;288(21):2709-16.
2. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001;285(19):2486-97.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735-52.
4. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq. Bras. Cardiol.* 2005;84(suppl.1):3-28.
5. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama* 2002;287(3):356-9.
6. (www.portal.saude.sp.gov.br) In; 2009. Palavra-chave: síndrome metabólica
7. Barbosa PJ, Lessa I, Almeida Filho N, Magalhães LBN, Araújo J. Criteria for central obesity in a Brazilian population: impact on metabolic syndrome. *Arq. Bras. Cardiol.* 2006;87(4):407-414.
8. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 2002;162(18):2074-9.
9. Brown ES, Varghese FP, McEwen BS. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol Psychiatry* 2004;55(1):1-9.
10. Bjorntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev* 2001;2(2):73-86.
11. Matos AFG MR, Guedes EP. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia* 2003;47(4):410-420.
12. McMahan M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1988;4(1):17-30.
13. Maccario M, Grottoli S, Procopio M, Oleandri SE, Rossetto R, Gauna C, et al. The GH/IGF-I axis in obesity: influence of neuro-endocrine and metabolic factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24 Suppl 2:S96-9.
14. Hautanen A. Synthesis and regulation of sex hormone-binding globulin in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24 Suppl 2:S64-70.
15. Bauer ME, Vedhara K, Perks P, Wilcock GK, Lightman SL, Shanks N. Chronic stress in caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *J Neuroimmunol* 2000;103(1):84-92.
16. Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP. Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med* 2004;66(3):316-22.
17. Vaccarino V, McClure C, Johnson BD, Sheps DS, Bittner V, Rutledge T, et al. Depression, the metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Psychosom Med* 2008;70(1):40-8.
18. Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med* 2007;357(4):370-9.

19. Mello AAF, Mello MF, Carpenter LL, Price LH. Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2003;25(4):231-238.
20. Steptoe A. Coronary Heart Disease Epidemiology, In From aetiology to public health. Second edition ed. Oxford; 2005.
21. Raikkonen K, Matthews KA, Kuller LH. The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? *Metabolism* 2002;51(12):1573-7.
22. McCaffery JM, Niaura R, Todaro JF, Swan GE, Carmelli D. Depressive symptoms and metabolic risk in adult male twins enrolled in the National Heart, Lung, and Blood Institute twin study. *Psychosom Med* 2003;65(3):490-7.
23. Lopes HF. Hipertensão, obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica. *Revista Brasileira de Hipertensão* 2005;12(3):154-158.
24. Bertolami MC, Bertolami A. Epidemiology of dyslipidemias. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo* 2006;16(1):24-30.
25. Freud S. Luto e melancolia: Imago; 1988.
26. Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV-TR). 4ª edição revisada ed. Porto Alegre: ArtMed; 2002.
27. Saúde OMD. CID -10 Classificação Internacional de Doenças. 10ª edição revisada ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 2007.
28. McQuaid JR, Stein MB, Laffaye C, McCahill ME. Depression in a primary care clinic: the prevalence and impact of an unrecognized disorder. *J Affect Disord* 1999;55(1):1-10.
29. Fleck MP, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, Juruena MF. [Guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (complete version)]. *Rev Bras Psiquiatr* 2003;25(2):114-22.
30. Stein DJ, Wessels C, Zungu-Dirwayi N, Berk M, Wilson Z. Value and effectiveness of consumer advocacy groups: a survey of the anxiety disorders support group in South Africa. *Depress Anxiety* 2001;13(2):105-7.
31. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
32. Stein DJ, Gureje O. Depression and anxiety in the developing world: is it time to medicalise the suffering? *Lancet* 2004;364(9430):233-4.
33. (www.who.int/whosis/whostat2007). acessado em 20/09/2008.
34. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Gasquet I, Kovess V, Lepine JP, et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Jama* 2004;291(21):2581-90.
35. Jenkins R, Lewis G, Bebbington P, Brugha T, Farrell M, Gill B, et al. The National Psychiatric Morbidity surveys of Great Britain--initial findings from the household survey. *Psychol Med* 1997;27(4):775-89.
36. Sartorius N, Maj M. *Depressive Disorders*. Second ed: Wiley; 2002.
37. Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, Slater WR, Kahn M, Gorlin R, et al. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989;149(8):1785-9.
38. Bukberg J, Penman D, Holland JC. Depression in hospitalized cancer patients. *Psychosom Med* 1984;46(3):199-212.
39. Koponen H, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Kumpusalo E, Vanhala M. Metabolic syndrome predisposes to depressive symptoms: a population-based 7-year follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2008;69(2):178-82.
40. Teixeira PJR, Rocha FL. The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2007;29(4):330-336.
41. Heiskanen TH, Niskanen LK, Hintikka JJ, Koivumaa-Honkanen HT, Honkalampi KM, Haatainen KM, et al. Metabolic syndrome and depression: a cross-sectional analysis. *J Clin Psychiatry* 2006;67(9):1422-7.
42. Gil K, Radzillowicz P, Zdrojewski T, Pakalska-Korcala A, Chwojnicky K, Piwonski J, et al. Relationship between the prevalence of depressive symptoms and metabolic syndrome. Results of the SOPKARD Project. *Kardiol Pol* 2006;64(5):464-9.

43. Barros MBA, César CLG, Carandina L, Torre GD. Desigualdades sociais na prevalência de doenças crônicas no Brasil, PNAD-2003. *Ciênc. saúde coletiva* 2006;11(4).
44. Lima-Costa MF. A saúde dos adultos na Região Metropolitana de Belo Horizonte: um estudo epidemiológico de base populacional. Belo Horizonte; 2004.
45. Cesar CLG, Carandina L, Alves MCGP. Saúde e condição de vida em São Paulo. Inquérito multicêntrico de saúde no Estado de São Paulo ISA-SP. 1ª edição ed. São Paulo: FSP/USP; 2005.
46. Jatobá JDVN, Bastos O. Depression and anxiety in adolescents from public and private schools. *J. Bras. Psiquiatr* 2007;56(3):171-179.
47. Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. [The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression]. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26(3):189-201.
48. Ruo B, Rumsfeld JS, Hlatky MA, Liu H, Browner WS, Whooley MA. Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study. *Jama* 2003;290(2):215-21.
49. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med* 2004;66(3):305-15.
50. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002;23(1):51-61.
51. Kop WJ, Gottdiener JS, Tangen CM, Fried LP, McBurnie MA, Walston J, et al. Inflammation and coagulation factors in persons > 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2002;89(4):419-24.
52. Dantzer R, Aubert A, Bluthé RM, Gheusi G, Cremona S, Laye S, et al. Mechanisms of the behavioural effects of cytokines. *Adv Exp Med Biol* 1999;461:83-105.
53. Shimbo D, Chaplin W, Crossman D, Haas D, Davidson KW. Role of depression and inflammation in incident coronary heart disease events. *Am J Cardiol* 2005;96(7):1016-21.
54. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *Jama* 1993;270(15):1819-25.
55. Sundstrom J, Riserus U, Byberg L, Zethelius B, Lithell H, Lind L. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *Bmj* 2006;332(7546):878-82.
56. Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Arch Intern Med* 2000;160(10):1495-500.
57. Rosmond R, Lapidus L, Marin P, Bjorntorp P. Mental distress, obesity and body fat distribution in middle-aged men. *Obes Res* 1996;4(3):245-52.
58. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 1999;22(7):1071-6.
59. Morgan RE, Palinkas LA, Barrett-Connor EL, Wingard DL. Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *Lancet* 1993;341(8837):75-9.
60. Akbaraly TN, Kivimaki M, Brunner EJ, Chandola T, Marmot MG, Singh-Manoux A, et al. Association between metabolic syndrome and depressive symptoms in middle-aged adults: results from the Whitehall II study. *Diabetes Care* 2009;32(3):499-504.
61. Lowe B, Hochlehnert A, Nikendei C. [Metabolic syndrome and depression]. *Ther Umsch* 2006;63(8):521-7.
62. Yehuda R, Boisoneau D, Mason JW, Giller EL. Glucocorticoid receptor number and cortisol excretion in mood, anxiety, and psychotic disorders. *Biol Psychiatry* 1993;34(1-2):18-25.
63. Weber-Hamann B, Hentschel F, Kniest A, Deuschle M, Colla M, Lederbogen F, et al. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. *Psychosom Med* 2002;64(2):274-7.
64. Bremmer MA, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW, Lips P, Hoogendijk WJ. Major depression in late life is associated with both hypo- and hypercortisolemia. *Biol Psychiatry* 2007;62(5):479-86.
65. Vogelzangs N, Beekman AT, Dik MG, Bremmer MA, Comijs HC, Hoogendijk WJ, et al. Late-life depression, cortisol, and the metabolic syndrome. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17(8):716-21.

66. Thakore JH, Richards PJ, Reznick RH, Martin A, Dinan TG. Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. *Biol Psychiatry* 1997;41(11):1140-2.
67. Kop WJ, Gottdiener JS. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2005;67 Suppl 1:S37-41.
68. Mutsuura H, Kanbara K, Fukunaga M, Yamamoto K, Ban I, Kitamura K, et al. Depression and Anxiety Correlate Differently with Salivary Free Cortisol in the Morning in Patients with Functional Somatic Syndrome. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2009.
69. Goldbacher EM, Matthews KA. Are psychological characteristics related to risk of the metabolic syndrome? A review of the literature. *Ann Behav Med* 2007;34(3):240-52.
70. Wust S, Federenko I, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Genetic factors, perceived chronic stress, and the free cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25(7):707-20.
71. Nicolson NA, van Diest R. Salivary cortisol patterns in vital exhaustion. *J Psychosom Res* 2000;49(5):335-42.
72. Andrade LHS, Gorenstein C. Aspectos gerais das escalas de avaliação de ansiedade. *Revista de Psiquiatria Clínica* 1998;25(6):285.
73. Arantes MAAC, Vieira MJF. *Estresse*. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2002.
74. Simon R. *Psicoterapia Breve operacionalizada: teoria e técnica*. 1ª edição ed. São Paulo: Casa do psicólogo; 2005.
75. Selye H. [The general adaptation syndrome and the adaptation diseases.]. *Wien Klin Wochenschr* 1952;64(40):781-3.
76. Stora JB. *When the body displaces the mind: stress, trauma and somatic disease*: Karnac; 2007.
77. Freud S. Um estudo autobiográfico: inibições, sintomas e ansiedade, a questão da análise leiga e outros trabalhos 1925-1926: Imago; 1996.
78. Jaspers K. *General psychopathology*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1997.
79. Laplanche J, Pontalis JB, Tamen P. *Vocabulário da Psicanálise*. 11 edição ed. São Paulo: Martins Fontes; 1991.
80. Zimmerman D. *Manual de técnica psicanalítica: uma revisão*. Porto Alegre: Artmed; 2004.
81. Ormel J, Koeter MW, van den Brink W, van de Willige G. Recognition, management, and course of anxiety and depression in general practice. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(8):700-6.
82. Johnson JG, Cohen P, Pine DS, Klein DF, Kasen S, Brook JS. Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood. *Jama* 2000;284(18):2348-51.
83. Fricchione G. Clinical practice. Generalized anxiety disorder. *N Engl J Med* 2004;351(7):675-82.
84. Grigsby AB, Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Prevalence of anxiety in adults with diabetes: a systematic review. *J Psychosom Res* 2002;53(6):1053-60.
85. Huffman JC, Smith FA, Blais MA, Januzzi JL, Fricchione GL. Anxiety, independent of depressive symptoms, is associated with in-hospital cardiac complications after acute myocardial infarction. *J Psychosom Res* 2008;65(6):557-63.
86. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull* 2004;130(4):601-30.
87. Kennedy BL, Schwab JJ. Utilization of medical specialists by anxiety disorder patients. *Psychosomatics* 1997;38(2):109-12.
88. Noyes R, Jr. Comorbidity in generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2001;24(1):41-55.
89. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(6):617-27.
90. Eaton WW, Kramer M, Anthony JC, Dryman A, Shapiro S, Locke BZ. The incidence of specific DIS/DSM-III mental disorders: data from the NIMH Epidemiologic Catchment Area Program. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79(2):163-78.
91. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(1):8-19.

92. Almeida-Filho N, Mari Jde J, Coutinho E, Franca JF, Fernandes J, Andreoli SB, et al. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry* 1997;171:524-9.
93. Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of Sao Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002;37(7):316-25.
94. Fehm L, Pelissolo A, Furmark T, Wittchen HU. Size and burden of social phobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(4):453-62.
95. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1(7285):785-9.
96. Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(10):3725-45.
97. Vedhara K, Miles J, Bennett P, Plummer S, Tallon D, Brooks E, et al. An investigation into the relationship between salivary cortisol, stress, anxiety and depression. *Biol Psychol* 2003;62(2):89-96.
98. Gaab J, Huster D, Peisen R, Engert V, Heitz V, Schad T, et al. Assessment of cortisol response with low-dose and high-dose ACTH in patients with chronic fatigue syndrome and healthy comparison subjects. *Psychosomatics* 2003;44(2):113-9.
99. Castro M, Moreira AC. Análise crítica do cortisol salivar na avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47(4):358-367.
100. Chen YM, Cintron NM, Whitson PA. Long-term storage of salivary cortisol samples at room temperature. *Clin Chem* 1992;38(2):304.
101. Peduzzi MF-Af. Equipe multiprofissional de saúde: conceito e tipologia. *Rev. Saúde Pública* 2001;35(1):103-109.
102. Bogochivol A. Sobre a psicofarmacologia. In: Magalhaes MCR, editor. *Psicofarmacologia e Psicanálise*. São Paulo: Editora Escuta; 2001. p. 35-63.
103. Birman J. *Mal-estar na atualidade: a psicanálise e as novas formas de subjetivação*. 5ª ed ed. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira; 2005.
104. Del Nero HS. *O Sítio da mente: pensamento, emoção e vontade no cérebro humano*. São Paulo: Collegium Cognitio; 1997.
105. Szyf M, Weaver I, Meaney M. Maternal care, the epigenome and phenotypic differences in behavior. *Reprod Toxicol* 2007;24(1):9-19.
106. Teixeira JF. *Mente, cérebro e cognição*. 2ª edição ed. Petrópolis: Editora Vozes; 2000.
107. Lipp MEN. *O stress e o turbilhão da raiva*. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2005.
108. Sharovsky LL, Romano BW, Avila A, Krieger E, Perez GH, Lopes HF. A Multidisciplinary intervention in metabolic syndrome patients. In: *Congress of European Society of Cardiology*; 2004; Munique, Germany; 2004.
109. Sharovsky LL, Romano BW, Avila A, Krieger E, Perez GH, Lopes HF. Sustained results of a multidisciplinary program for patients with the metabolic syndrome. In: *XVI Scientific Meeting of the Interamerican and Mexico Arterial Hypertension Societies*; 2005; Cidade do Mexico, México; 2005.
110. Sharovsky LL, Romano BL, Watanabe CE. Obese Cardiacs patients: psychological evaluation pre and post informative group of obesity, preliminary report. In: *18 th Annual Conference of the European Health Psychology Society*; 2004; Helsinki, Finland; 2004.
111. Avila Aea. Evolução Ponderal de cardiopatas com diagnóstico nutricional de pré-obesidade em acompanhamento ambulatorial: comparação entre o atendimento exclusivo com nutricionista e com a equipe multidisciplinar. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2004;14(4 suplA):1-10.
112. Lwanga SK, Lemeshow S. *Sample size determination in health studies: a practical manual*. Geneva: World Health Organization; 1991.
113. Vaccarino AL, Evans KR, Sills TL, Kalali AH. Symptoms of anxiety in depression: assessment of item performance of the Hamilton Anxiety Rating Scale in patients with depression. *Depress Anxiety* 2008;25(12):1006-13.
114. Andrade LHS, Gorenstein C, Watson D, Clark LA. Tripartite Model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications. *Journal of abnormal Psychology* 1990;100:316-336 apud.
115. Williams JG, Barlow DH, Agras WS. Behavioral measurement of severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 1972;27(3):330-3.

116. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91(4):999-1005.
117. Woodward SH, Friedman MJ, Bliwise DL. Sleep and depression in combat-related PTSD inpatients. *Biol Psychiatry* 1996;39(3):182-92.
118. Steer RA, Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL. Self-reported depression and negative pregnancy outcomes. *J Clin Epidemiol* 1992;45(10):1093-9.
119. Beck AT, Steer RA. Manual da versão em português das Escalas de Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.
120. Gus M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Wiehe M, Silva AF, et al. Association between different measurements of obesity and the incidence of hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17(1):50-3.
121. Arenas MD, Alvarez-Ude F, Reig-Ferrer A, Zito JP, Gil MT, Carreton MA, et al. Emotional distress and health-related quality of life in patients on hemodialysis: the clinical value of COOP-WONCA charts. *J Nephrol* 2007;20(3):304-10.
122. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165(22):2644-50.
123. Muhtz C, Zyriax BC, Klahn T, Windler E, Otte C. Depressive symptoms and metabolic risk: effects of cortisol and gender. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(7):1004-11.
124. Herva A, Rasanen P, Miettunen J, Timonen M, Lakso K, Veijola J, et al. Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Psychosom Med* 2006;68(2):213-6.
125. Martins GL, Tanaka RM, Campos NB, Dalbosco IS. Prevalência de depressão em mulheres com diabetes mellitus tipo2 na pós-menopausa. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia* 2002;46(6):674-678.
126. Jones DJ, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA. Lifetime history of depression and carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(2):153-60.
127. Agatista PK, Matthews KA, Bromberger JT, Edmundowicz D, Chang YF, Sutton-Tyrrell K. Coronary and aortic calcification in women with a history of major depression. *Arch Intern Med* 2005;165(11):1229-36.
128. Gilbody S, Bower P, Fletcher J, Richards D, Sutton AJ. Collaborative care for depression: a cumulative meta-analysis and review of longer-term outcomes. *Arch Intern Med* 2006;166(21):2314-21.
129. Strik JJ, Honig A, Lousberg R, Lousberg AH, Cheriex EC, Tuynman-Qua HG, et al. Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction: findings from a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 2000;62(6):783-9.
130. Lesperance F, Frasure-Smith N, Koszycki D, Laliberte MA, van Zyl LT, Baker B, et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *Jama* 2007;297(4):367-79.
131. Edwards S, Clow A, Evans P, Hucklebridge F. Exploration of the awakening cortisol response in relation to diurnal cortisol secretory activity. *Life Sci* 2001;68(18):2093-103.
132. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 1994;19(4):313-33.
133. Brooks KP, Robles TF. Recent depressive and anxious symptoms predict cortisol responses to stress in men. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(7):1041-9.
134. Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1997;154(11):1497-503.
135. Bylsma LM, Morris BH, Rottenberg J. A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. *Clin Psychol Rev* 2008;28(4):676-91.
136. Young EA, Haskett RF, Grunhaus L, Pande A, Weinberg VM, Watson SJ, et al. Increased evening activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(9):701-7.
137. Ohira T, Diez Roux AV, Prineas RJ, Kizilbash MA, Carnethon MR, Folsom AR. Associations of psychosocial factors with heart rate and its short-term variability: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Psychosom Med* 2008;70(2):141-6.

