FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Amanda Paula Nogueira

Stress e doença coronária

Maio, 2010

FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Amanda Paula Nogueira

Stress e doença coronária

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Cardiologia

Trabalho efectuado sobre a Orientação de:

Prof. Doutor Manuel Joaquim Lopes Vaz da Silva

Revista Portuguesa de Cardiologia

Maio, 2010

FMUP

U.PORTO
FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO
UNIDADE CURRICULAR
PROJECTO DE OPÇÃO
DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA/RELATÓRIO DE ESTÁGIO

Projecto de Opção do 6º ano - DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, Amanda Paula Nogueira, abaixo assinado, nº mecanográfico 04080115 aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 18/04/2010

Assinatura: Amanda Paula Nogueira

U.PORTO
FMUP FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DO PORTO
UNIDADE CURRICULAR
PROJECTO DE OPÇÃO
DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA/RELATÓRIO DE ESTÁGIO

Projecto de Opção do 6º ano - DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

Nome: Amanda Paula Nogueira

Endereço electrónico: m04115@med.up.pt

Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:
Stress e doença coronária

Nome completo do Orientador:
Prof. Doutor Manuel Joaquim Lopes Vaz da Silva

Nome completo do Co-Orientador:

Ano de conclusão: 2010

Designação da área do projecto de opção:
Cardiologia

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação~~/Monografia/~~Relatório de Estágio~~ (*cortar o que não interessar*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 18/04/2010

Assinatura: Amanda Paula Nogueira

SÃO JOÃO
HOSPITAL

A Direcção Clínica
1/3/10

AO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO
1/3/10

AUTORIZADO
CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO @ REUNIÃO DE 22 MAR. 2010
Prof. Doutor António Ferreira [redacted]
(Presidente do Conselho de Administração)
Dr. João Oliveira | Dra. Ana Luísa Cardoso | Dr. António Oliveira e Silva | Enfermeira Eunice Portela
(Administrador Executivo) | (Administrador Permanente) | (Director Clínico) | (Enfermeira Directora)

Exmo. Sr.
Dr. António Oliveira e Silva
Director Clínico

Assunto: Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de São João

Projecto de Investigação – *"Revisão sobre stress e doença coronária. Revisão dos casos clínicos de cardiomiopatia de Takotsubo admitidos no Serviço de Cardiologia do HSJ entre 2004 e 2009"*
Investigador Principal: Dra. Amanda Paula Nogueira

Junto envio a V. Exa. para obtenção de decisão final do Conselho de Administração o parecer elaborado pela Comissão de Ética para a Saúde relativo ao projecto em epígrafe.

Com os melhores cumprimentos.

Porto, 1 de Março de 2010

O Secretário da Comissão de Ética para a Saúde

Pedro Brito

Dr. Pedro Brito

Parecer

Título do Projecto: "Revisão sobre stress e doença coronária. Estudo de casos clínicos de cardiomiopatia de Takotsubo admitidos no Serviço de Cardiologia do Hospital de S. João entre 2004 e 2009"

Nome do Investigador Principal: Dr.ª Amanda Paula Nogueira

Serviço onde decorrerá o Estudo: Serviço de Cardiologia do H.S.João.

Promotor do Estudo: N/A

Objectivo do Estudo:

1. Proceder a uma revisão dos casos clínicos com o diagnóstico de cardiomiopatia induzida pelo stress (Síndroma de Takotsubo) admitidos/seguidos no Serviço de Cardiologia do Hospital de S. João EPE entre os anos de 2004 e 2009, inclusive.
2. Comparar a frequência da cardiomiopatia induzida pelo stress versus a frequência da síndroma coronária aguda no mesmo período de tempo.

Concepção e Pertinência do estudo:

Estudo retrospectivo, de natureza observacional, que fará a análise dos dados demográficos, clínicos e bioquímicos, das complicações agudas, dos achados electrocardiográficos, ecocardiográficos e dos obtidos no cateterismo cardíaco na fase aguda. Este estudo realiza-se no âmbito da disciplina do Projecto de Opção do Mestrado Integrado, visando a elaboração de uma Monografia, e tem bem clarificados os critérios de inclusão e de exclusão. Será realizado um tratamento estatístico de dados, cujos critérios estão definidos.

Benefício/risco: Não há benefícios previsíveis para os participantes, nem riscos acrescidos neste envolvimento científico.

Respeito pela liberdade e autonomia do sujeito de ensaio: N/A

Confidencialidade dos dados: Está prevista a anonimização dos dados obtidos e, bem assim, a inerente confidencialidade dos mesmos. O acesso aos dados clínicos será mediado pelo Elo de ligação, Prof. Doutor Manuel Vaz da Silva, através da Ficha Clínica Avaliável.

Indemnização por danos: Não aplicável.

Continuação do tratamento: Não aplicável

Propriedade dos dados: Não referido

Curriculum do coordenador: Licenciada em Ciências Básicas da Saúde pela Faculdade de Medicina do Porto. Actualmente, a frequentar o 6º ano do ciclo de estudos integrado conducente ao grau de Mestre em Medicina

Data previsível da conclusão do estudo: Abril 2010

Conclusão:

1. A importância desta investigação justifica a sua realização.
2. A definição metodológica que lhe está desenhada respeita os requisitos éticos para investigação.
3. A Sr.ª Directora do Serviço de Cardiologia anuiu à realização desta investigação.
4. Proponho à Comissão de Ética para a Saúde um parecer favorável à realização deste projecto de investigação, na sua actual definição.

Porto e H.S.João, 2010-02-26

O Relator

Prof. Doutor Filipe Almeida

CES

COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

8. TERMO DE RESPONSABILIDADE

Eu, abaixo-assinado, Amanda Paula Nogueira, na qualidade de Investigador Principal, declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia (com as emendas de Tóquio 1975, Veneza 1983, Hong-Kong 1989, Somerset West 1996 e Edimburgo 2000) e da Organização Mundial da Saúde, no que se refere à experimentação que envolve seres humanos.

Porto, 17 / Fevereiro / 2010

O Investigador Principal

PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE DO HOSPITAL DE S. JOÃO

emitido na reunião plenária da CES de 26 / Fevereiro / 2010

A Comissão de Ética para a Saúde APROVA por unanimidade o parecer do Relator, pelo que nada tem a opor à realização deste projecto de investigação.

Prof. Doutor Filipe Almeida
Presidente da Comissão de Ética

Stress e doença coronária

Stress and coronary disease

Amanda Paula Nogueira

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP)
Serviço de Cardiologia do Hospital São João
e-mail: m04115@med.up.pt /amanda_nogueira@yahoo.com
Contacto telefónico: +351915089215

Resumo:

O conceito de *stress* tem evoluído ao longo dos anos, porém, mantém-se pouco definido. S*tress* agudo e *stress* crónico são termos gerais que englobam diversos eventos de vida, situacionais e emocionais. Não obstante, cresce a evidência sobre o impacto dos factores de *stress* na doença coronária, quer como precipitantes de novos eventos, quer como factores de agravamento na doença pré-existente.

De modo a compreender melhor essas associações, efectuou-se uma revisão sistemática sobre o tema *Stress* e doença coronária, e um estudo caso sobre Cardiomiopatia de *Stress* (surge no contexto de *stress* agudo).

O processo aterosclerótico está subjacente a 95% dos casos em que há manifestações clínicas de doença coronária. Este processo é iniciado e agravado pela activação do sistema nervoso autónomo, activação do eixo hipotálamo-hipófise-glândula suprarrenal, activação da imunidade adaptativa e de factores hemodinâmicos e inflamatórios, despoletados por diversos factores psicossociais.

Perante um factor de *stress* agudo, como nas situações inesperadas de catástrofe natural, uma situação de guerra ou terrorismo, ou mesmo situações mais comuns como a visualização de eventos desportivos, há um aumento do risco de eventos coronários e morte por essa causa, minutos, horas ou poucos dias após a exposição. Factores de *stress* crónicos como a depressão, a hostilidade/raiva ou situação de tensão no trabalho, aumentam o risco de doença coronária e agravam o prognóstico em pacientes com doença cardíaca prévia. A ansiedade aumenta também o risco coronário, sobretudo nos homens e, em geral, piora o prognóstico e aumenta a recorrência de eventos coronários. Para a síndrome de *stress* pós-traumático verifica-se uma relação de "dose-resposta" entre os sintomas dessa síndrome e o risco de evento coronário. Para os ataques de pânico existem menos evidências e não existe prova de causalidade. A insatisfação com a vida conjugal poderá predispor a doença cardiovascular, com maior risco, em geral, para indivíduos não casados ou que se divorciam e aumentar o risco de recorrência da doença. Nos cuidadores/prestadores de saúde, verifica-se um maior risco de hipertensão arterial e predisposição para formação de trombos, que poderão aumentar o risco de eventos coronários futuros. A discriminação é um factor que começa a ser estudado, não havendo, por agora, evidência da sua relação com doença coronária.

Assim, actualmente já é aceite o papel dos factores de *stress* psicossociais como precipitantes ou iniciadores de eventos coronários, pelo que é fundamental conhecê-los e dinamizar estratégias terapêuticas de modo a minimizar o risco.

Abstract:

The concept of stress has evolved over the years, however, it remains poorly defined. Acute stress and chronic stress are general terms that encompass various life events, situational and emotional. Nevertheless, the evidence on the impact of stress factors in coronary disease is growing both as a precipitant of new events and as aggravating factors on the preexisting disease.

In order to better understand these associations, it was carried out a systematic review on the topic Stress and coronary heart disease and a case study on Stress cardiomyopathy (it arises in the context of acute stress.

The atherosclerotic process undergoes 95% of the cases where there are clinical manifestations of coronary disease. This process is initiated and exacerbated by the activation of the autonomic nervous system, activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal gland axis, activation of adaptive immunity and inflammatory/hemodynamic factors, triggered by several psychosocial factors.

The risk of coronary events is increased when someone is faced with an acute stress factor such as a natural catastrophe, a situation of war or terrorism, or even a more common event like watching sports. Death from this cause may happen minutes, few hours or days after that. Chronic stress factors such as depression, hostility/anger and tense situation at work increase the risk of coronary disease and worsen the prognosis on patients with preexisting coronary disease. The anxiety also increases coronary risk, particularly in men, and, in general, it worsens the prognosis and increases the reocurrency of coronary events. For the syndrome of post-traumatic stress, there is a "dose-response" relationship between the symptoms of this syndrome and the risk of coronary event. For the panic attacks, there are less evidences and no proof of causality. The dissatisfaction with married life may predispose a cardiovascular disease or reocurrency, with higer risk, in general, for unmarrieds/divorced individuals. Caregivers/health care providers are under a higher risk of hipertension and predisposition to thrombus formation, leading to an increased risk of future coronary events. Discrimination is a factor that is beginning to be studied and so far there is no evidence of its relationship with coronary disease.

Therefore, nowadays it is already accepted the role of psychosocial stress factors as precipitants or initiators of coronary events, being essencial to know them as well as to stimulate therapeutic strategies to minimize the risk.

Palavras-chave: Stress, Factores psicossociais; Doença coronária; stress agudo; stress crónico.

Key-words: Stress, Psychological; Coronary disease; Cardiovascular Diseases.

Lista de abreviaturas:

ACTH - hormona adrenocorticotrófica

AD- adrenalina

AI – angina instável

AVC – acidente vascular isquémico

CK- creatinina cínase

CRF - *Corticotrophin Releasing Factor*

CTT – Cardiomiopatia de Takotsubo

DCV – Doença cardiovascular

DM – Diabetes Mellitus

EAM – enfarte agudo do miocárdio

EAMCST – enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST

EAMSST – enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de ST

ECA – enzima de conversão da angiotensina

ECG - electrocardiograma

FC – frequência cardíaca

HHSR –hipotálamo-hipófise- glândula suprarrenal

HSJ – Hospital São João

HTA – hipertensão arterial

IC – Intervalo de confiança

ICC – Insuficiência cardíaca

IkBa - inibidor do kB

iNOS – síntase do óxido nítrico indutível

LDL-ox – Lipoproteína de baixa densidade oxidada

NA - noradrenalina

NFkB – Nuclear Factor KB

NO – Óxido nítrico

OMS – Organização Mundial de Saúde

PA – pressão arterial

PCR – proteína C reactiva

RR – risco relativo

SCA – síndrome coronária aguda

SNA – sistema nervoso autónomo

SNC – sistema nervoso central

SNS – sistema nervoso simpático

SSPT – síndrome de stress pós – traumático

Índice

Introdução 8
Epidemiologia 11
Stress e factores de risco cardiovascular 15
Objectivos 18
Métodos 18
1. *Stress* 19
1.1. *Stress* agudo 20
1.1.1. Fisiopatologia 20
1.1.1.1. Aterosclerose e placa de ateroma 20
1.1.1.2. Factores hemodinâmicos 24
1.1.1.3. *Disfunção autonómica* 24
1.1.1.4. Activação neuroendócrina. 24
1.1.1.5. Activação do processo inflamatório e de fenómenos trombóticos 24
1.1.1.6. Estudos experimentais em humanos 26
1.2. *Stress* crónico 27
1.2.1. Fisiopatologia 27
1.2.1.1. Sistema nervoso simpático (SNS) 27
1.2.1.1.1 Componente inflamatório 28
1.2.1.1.2 Sistema imunológico 29
1.2.1.2. Sistema Hipotálamo-Hipófise- glândula Suprarrenal (HHSR) 30
1.2.2.1. Síndrome depressivo 33
1.2.2.2. Síndrome do Stress Pós-Traumático (SSTP) 34
2. Doença coronária e *stress* 35
2.1. Doença coronária e *stress* agudo 36
2.1.1. Terramotos e outros desastres naturais 36
2.1.2. Eventos desportivos 38
2.1.3. Guerra e Terrorismo 39
3.2. Doença coronária e *stress* crónico 40
3.2.1. Síndrome Depressivo 40
3.2.2. Hostilidade, raiva e baixo suporte social 41
3.2.3. Ansiedade 44
3.2.4. *Stress* pós-traumático 45
3.2.5. Ataques de pânico 47
3.2.6. Cuidador/prestador de cuidados de saúde 48
3.2.7. Trabalho/profissão 48
3.2.8. *Stress* conjugal 50

3.2.9. Discriminação 52
4. *Stress* após evento coronário 53
4.1. Síndrome depressiva 53
4.2. Hostilidade, raiva e baixo suporte social 55
4.3. Ansiedade 56
4.4. Ataques de pânico 57
4.5. Trabalho 58
4.6. Vida conjugal 58
5. Cardiomiopatia induzida pelo *stress* (agudo) 58
5.1. O que é a Cardiomiopatia deTako-tsubo (CTT)? 58
5.2 Epidemiologia 60
5.3 Patogénese 60
5.4 Diagnóstico 62
5.5 Complicações e prognóstico 63
5.6 Estudo de Caso 64
Conclusão 75
Agradecimentos 78
Bibliografia 78

Lista de Quadros

QUADRO I. *STRESS* E IMPACTO NOS FRCV 16
QUADRO II. DADOS DEMOGRÁFICOS E FACTORES DESENCADEANTES, REGISTADOS NOS VÁRIOS ESTUDOS REFERENCIADOS. ... 61
QUADRO III. DIFERENTES CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO PARA A CTT/SÍNDROME TAKOTSUBO. 63
QUADRO IV. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS, LABORATORIAIS E IMAGIOLÓGICAS DOS DOENTES COM CTT. 66
QUADRO V. CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA MÁXIMA (C_{MAX}) DOS MARCADORES DE NECROSE MIOCÁRDICA. 67
QUADRO VI. DADOS DEMOGRÁFICOS E FACTORES DE RISCO CARDIOVASCULARES. 68
QUADRO VII. CRITÉRIO ELECTROCARDIOGRÁFICO E ELEVAÇÃO DO SEGMENTO ST NO EAM DA PAREDE ANTERIOR E NA CARDIOMIOPATIA DE *STRESS*. 69
QUADRO VIII. DADOS DA ANGIOGRAFIA CORONÁRIA (REALIZADA NA FASE AGUDA). 70
QUADRO IX.FUNÇÃO SISTÓLICA DO VE E MARCADORES DE NECROSE MIOCÁRDICA NA FASE AGUDA 71

Lista de Figuras

FIGURA 1. 24
FIGURA 2. 29
FIGURA 3. 32

FIGURA 4. 33
FIGURA 5 59
FIGURA 6. 59
FIGURA 7. 72

Introdução

Como afirma Dimsdale [1] "o termo *stress* é usado em tantas formas distintas e tal como Proteus muda tantas vezes de forma", que se torna difícil apresentar uma definição consensual. O *stress* para Dimsdale é uma resposta do organismo a um desafio. O termo *stress* tem a sua origem na engenharia em que *stress* quer dizer sobrecarga, mas pode ser encarado no dueto inter-relacional *stressor* como causa e *stress* como resposta ao desafio que a causou. Mas existem muitas outras perspectivas e definições de *stress.*

Todos os nossos sistemas fisiológicos vitais estão orientados funcionalmente para a preservação do meio interno (homeostase) que é único para cada indivíduo e é considerado essencial para o bem-estar quotidiano e para manutenção da vida. O equilíbrio complexo e dinâmico que caracteriza a homeostase é constantemente desafiado por forças adversas, intrínsecas e extrínsecas, reais ou percebidas como tais, as designadas forças *stressoras.* Assim, *stress* pode ser definido como um estado de ameaça à homeostasia ou desarmonia e, este estado, é contrariado por um intrincado repertório de respostas fisiológicas e comportamentais cujo objectivo é o de restabelecer o equilíbrio perturbado (resposta adaptativa ao *stress*). [2] Esta resposta assenta numa activação do sistema neuroendócrino, de inúmeras células e de múltiplos mecanismos moleculares que no seu conjunto se pode designar como o "sistema *stress*" com vias aferentes e eferentes distribuídas pelo sistema nervoso central (SNC) e pelos tecidos periféricos com uma funcionalidade integrada. A resposta individual ao *stress* depende de uma multiplicidade de interacções entre factores genéticos e ambientais e uma resposta inadequada, exagerada ou sustentada no tempo pode levar ao aparecimento de várias doenças, como por exemplo, as doenças cardiovasculares. Os *stressores* podem ser definidos em termos genéricos, como situações em que as solicitações do meio externo ultrapassam as capacidades adaptativas de um organismo. O *stress* pode ser definido como o conjunto de alterações cognitivas, emocionais e fisiológicas, que surgem como resposta aos agentes *stressores*. [2, 3]

Para outros autores, s*tress* é um quadro caracterizado por desgaste anormal e/ou redução da capacidade de trabalho, ocasionado basicamente por uma desproporção prolongada entre o grau de tensão a que o indivíduo está exposto e a capacidade de suportá-lo. *Stress* não é considerado, em si, doença ou quadro nosológico distinto, porém uma fonte potencialmente causadora de distúrbios emocionais, como informa a Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial de Saúde (OMS) (versão 10), na qual o verbete é citado no capítulo V (Transtornos Mentais e Comportamentais), grupo F40-F48

(Transtornos neuróticos, transtornos relacionados com o *stress* e transtornos somatoformes), em que destacamos as seguintes classificações: F43.0 Reacção aguda ao *stress;* F43.1 Estado de *stress* pós-traumático; F43.2 Transtornos de adaptação; F43.8 Outras reacções ao *stress* grave; F43.9 Reacção não especificada a um *stress* grave; F45.8 Outros transtornos somatoformes.[4]

São múltiplos os agentes *stressores* que podem interagir, mais ou menos intensamente, com uma predisposição genética individual e activar diversos núcleos do SNC e periférico (nomeadamente do sistema nervoso simpático) dos órgãos do eixo hipotálamo-hipófise-glândula suprarrenal (HHSR), outros sistemas neurohumorais (exemplo: sistema renina-angiotensina-aldosterona) e o sistema imunológico adaptativo. Desta activação intermitente ou sustentada pode resultar agressão endotelial (ou intensificar a já existente) e dessa forma promover e acelerar o processo aterosclerótico nas artérias coronárias (entre outros territórios arteriais) e desencadear as diversas manifestações clínicas de doença coronária, com intensidade tão diferente e prognóstico tão diverso. O *stress* é certamente um factor contributivo muito importante no desenvolvimento da doença coronária.

A doença coronária, uma das mais frequentes doenças cardiovasculares, tendo habitualmente subjacente um processo aterosclerótico mais ou menos obstrutivo ou por vezes oclusivo do lúmen coronário, pode ter cinco formas de apresentação clínica diferentes: angina estável (habitualmente dependente da presença de placas de ateroma que obstruem mais de 70% do diâmetro luminal); síndromes coronárias agudas (angina instável; enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de ST e enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST: em cerca de dois terços dos casos relacionados com a ruptura de uma placa de ateroma instável, isto é, com um *core* lipídico abundante e uma cápsula fibrosa pouco densa e pouco espessa com maior propensão de romper e activar o fenómeno trombótico rico em plaquetas e fibrina); isquemia silenciosa ou equivalente isquémicos – por exemplo dispneia; morte súbita normalmente associada ao advento de uma arritmia ventricular; insuficiência cardíaca (ICC) de etiologia isquémica. [5]

Pode ainda dividir-se a sua forma de apresentação em crónica e aguda. A doença coronária crónica manifesta-se geralmente como angina estável, que se caracteriza por episódios de desconforto/dor torácica (mais frequentemente na região retroesternal ou pré-cordial) com irradiação para o membro superior, associados frequentemente ao esforço físico ou *stress*, desaparecendo a dor depois de 5-10 minutos de repouso e/ou administração de nitroglicerina por via sublingual.[5]

As formas agudas apresentam-se como uma das síndromes coronárias agudas ou morte súbita. [5,6]A angina instável (AI) é definida como angina do peito ou desconforto isquémico equivalente, com formas de apresentação que podem variar: a) angor em repouso (ou com esforço mínimo) que geralmente persiste por mais de 10 minutos; b) angor de novo, classe III (*Canadian Cardiovascular Society*) de aparecimento nos 2 meses precedentes; c) angor em crescendo (episódios mais frequentes, com duração maior, para esforços progressivamente menores); d) angor que surge entre o 1º e 30º dia pós-enfarte agudo do miocárdio; e) angor de Prinzmental (vasoespástico). O enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de ST (EAMSST), tem subjacente uma obstrução ao fluxo coronário significativo, cursa com sintomatologia semelhante a da angina instável mas habitualmente a dor tem maior duração e encontra-se evidência de necrose miocárdica (elevação dos marcadores de necrose, CK, mioglobina e/ou troponina). O enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST (EAMCST) ocorre quando o fluxo sanguíneo coronário cessa abruptamente depois de uma oclusão trombótica da artéria coronária previamente afectada por aterosclerose e manifesta-se com dor ou desconforto isquémico prolongado em repouso, podendo ser descrita como um peso, aperto ou pressão, geralmente na região retroesternal ou pré-cordial e/ou epigastro, podendo irradiar para ambos os braços, região cervical, mandíbula ou dorso. Poderá ainda ser acompanhada por dispneia, astenia, hipersudorese, náuseas, vómitos, tonturas ou síncope, “ansiedade” e sensação de morte iminente. [5]

Após um enfarte agudo do miocárdio (EAM), há um risco de recorrência do evento, de arritmias e de desenvolvimento de ICC. Esta última relaciona-se com a extensão do enfarte e é actualmente a principal causa de morte hospitalar por EAMCST. Os sinais mais comuns são as crepitações presentes na auscultação pulmonar e o ritmo de galope (S3 e/ou S4) e ainda edema, e sintomas como dispneia, fadiga, com consequente deterioração da qualidade de vida num período de tempo variável de doente para doente. [5]

A paragem cardíaca é uma das principais causas de morte, levando a 400 000 mortes por ano nos Estados Unidos da América (EUA). A maioria dessas mortes deve-se a taquicardia ventricular ou fibrilhação ventricular. [7]

Epidemiologia

As doenças cardiovasculares continuam a ser a principal causa de morte nos EUA e nos países europeus. Em 2004, registaram-se nos EUA, um total de 2397615 mortes (taxa ajustada à idade de 800,8 por 100000 habitantes), das quais 34,1% atribuídas a doenças cardiovasculares (doenças cardíacas 27,2%; doenças cerebrovasculares 6,9%). Nesse país, a doença coronária isquémica, como causa de morte, registou uma taxa ajustada à idade de 150,2 por 100000 habitantes que foi três vezes superior à verificada para as doenças cerebrovasculares. A mortalidade por ICC associou-se a uma taxa de 18,9 por 100000 habitantes. [8]

A ICC é um problema de saúde pública que afecta mais de cinco milhões de pessoas nos EUA, com uma incidência de 550 000 novos casos por ano.[9] É a única doença cardiovascular (DCV) com aumento na prevalência, incidência e custos (directos e indirectos).[10] Tendo em conta que cerca de 45% dos enfartes evoluem com ICC de gravidade variável esta tornar-se-á um problema de saúde importante com uma mortalidade considerável a médio - longo prazo.

Também na União Europeia as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte. Segundo dados de 2004, o *ratio* da mortalidade cardiovascular ajustada para a idade foi de 5,1 por 1000 habitantes (sexo masculino) e de 3,4 por 1000 habitantes (sexo feminino), taxas estas inferiores às já citadas para os EUA. Nos países europeus, a mortalidade aos 30 dias, foi de 3,4% para os EAMSST e de 6,4% para os EAMCST, a mortalidade ao ano, de 7% e 8% para os EAMSST e com EAMCST, respectivamente. [12] Uma proporção considerável destes casos fatais deveu-se à perda importante de cardiomiócitos que não foram substituídos espontaneamente, resultando num quadro de ICC mais ou menos exuberante.[11]

Em Portugal, no ano 2000, cerca de 40% das mortes (102000) deveram-se a doenças cardiovasculares, com particular destaque para os acidentes vasculares cerebrais e para o EAM. [13] De acordo com dados da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, em Portugal, no ano de 2000, registaram-se cerca de 7200 síndromes coronárias agudas, não havendo contudo dados sobre o número de casos que evoluíram com ICC.

A DCV é, como já referenciado, uma das principais causas de doença severa, redução da qualidade de vida e morte. [14]A mortalidade por doença cardíaca tem diminuído nos EUA e outras regiões nas quais a economia e o sistema de saúde são relativamente avançados, mas

há uma grande variabilidade mundial. [15] A doença cardíaca isquémica é a principal causa de morte em adultos de países de baixo e médio rendimento assim como de alto rendimento. [11] No virar do século foi relatada a expectativa de que a mortalidade por doença coronária aumentaria cerca de 29% nas mulheres e 48% nos homens em países desenvolvidos entre 1990 e 2020. Para os países em desenvolvimento essa percentagem seria de 120% nas mulheres e 137% nos homens. [16]

No entanto, em muitos países, a taxa de morte cardiovascular tem diminuído nos últimos 30 anos, devido a melhoria do controlo dos factores de risco e a maior sobrevivência após eventos coronários agudos. Isso significa que a prevalência de doença coronária na população tem vindo a aumentar. [11]

Nos países desenvolvidos, as taxas de mortalidade cardiovascular têm decaído em 24-50% desde 1975, apesar de ocorrer um declínio mais lento desde 1990. [17,18] Segundo um relatório do *Framingham Heart Study*, houve declínio da mortalidade cardiovascular tanto em homem como em mulheres, em duas *coortes*, uma de 1950 a 1075 e outra de 1976 a 2001.[19] A OMS tem relatado uma tendência semelhante. Entre 1965 e 1969 e 1995 e 1997, nos EUA, a mortalidade cardiovascular caiu em 63% nos homens (331 para 121 por 100,000) e em 60% nas mulheres (166 para 67 por 100,000). Na União Europeia, a mortalidade diminuiu em 32% nos homens (146 para 100 por 100,000) e em 30% nas mulheres (64 to 45 por 100,000). [11]

Como ficou patente previamente, muitos dos dados epidemiológicos conhecidos referem-se à população americana e/ou à população europeia. Mais recentemente, têm sido publicados dados sobre a incidência e prevalência da doença coronária "noutros cantos do mundo".

Nos homens britânicos tem-se verificado um declínio da incidência do EAM que tem sido atribuído a menor consumo de tabaco e a um melhor controle da hipertensão arterial (HTA) e da dislipidemia.[20] No Japão (entre 1965-69 e 1995-97) a mortalidade cardiovascular era muito mais baixa do que nos EUA e na Europa e caiu em 29% nos homens (50 para 36 por 100,000) e em 36% nas mulheres (28 para 18 por 100,000). [11]

Os aumentos mais dramáticos nos eventos cardíacos isquémicos foram observados no Médio Oriente e na América latina. [11] Na Índia, a doença coronária pode ser explicada amplamente pelos factores de risco tradicionais (diabetes mellitus, HTA, dislipidemia, tabagismo, consumo de álcool, estilo de vida, consumo de frutos, doença renal crónica, etc.). [21] Na América Latina, o declínio da taxa de doença cardiovascular tem sido menos favorável do

que nos EUA, o que estará relacionado com uma tendência também menos favorável na prática da actividade física, na redução da obesidade e do consumo de tabaco. [22]

Na China, a presença dos factores riscos na população está de acordo com a taxa de eventos. Por exemplo, o drástico aumento da mortalidade por doença cardíaca em Pequim, foi atribuído a maiores níveis plasmáticos de colesterol (a média de colesterol era de 4,30 mmol/L (166 mg/dL) em 1984 e de 5,33 mmol/L (206 mg/dL) apenas 15 anos depois. [23] Na Europa do Leste, os resultados variaram com o aumento da mortalidade cardiovascular em alguns países (Polónia e República Checa) no início dos anos 90, seguido de um declínio subsequente. Os valores mais elevados de mortalidade cardiovascular foram encontrados na Federação Russa (330 e 154 por 100000 em homens e mulheres, respectivamente, de 1995 a 1998). Esses valores eram semelhantes aos de 1985-1989. [11]

Ao contrário do referido até agora, nos países em desenvolvimento (China, Índia, África sub-sariana, América Latina e Médio Oriente) espera-se um aumento da mortalidade cardiovascular anual, de nove milhões em 1990, para 19 milhões em 2020. [11]

A prevalência e a incidência de eventos coronários aumentam com a idade e variam com o género: Nos homens observou-se uma prevalência crescente de 7%, 13%, 16% e 22% para as faixas etárias de 40 aos 49 anos, dos 50 aos 59 anos, dos 60 aos 69 anos e dos 70 aos 79 anos, respectivamente. [11] Nas mulheres, estes eventos aparecem cerca de 10 anos mais tarde relativamente aos homens. Esta diferença temporal entre géneros é ainda mais acentuada (20 anos) se considerarmos apenas manifestações de doença coronária severa (EAM e a morte súbita). No entanto, essa diferença vai se estreitando com o avanço da idade. A incidência de doença coronária na faixa etária dos 65- 94 anos comparativamente à faixa dos 35-64 anos, duplica nos homens e triplica nas mulheres. [11]

Na mulher antes da menopausa é relativamente raro ocorrerem manifestações graves de doença coronária (EAM e morte súbita). Antes dos 75 anos, a apresentação inicial de doença coronária também varia com o género, sendo que nos homens é mais comumente o EAM, com a angina do peito surgindo posteriormente (em 66%) e com apenas 20% manifestando angina prévia de longa duração. Nas mulheres manifesta-se mais provavelmente por angina de peito do que enfarte sendo normalmente não complicada (80%). [11] Verifica-se também que quase metade dos pacientes com AI/EAMSST são mulheres, enquanto mais de 75% dos pacientes EAMCST são homens. [5]

A taxa de mortalidade é maior no homem do que na mulher (três vezes superior na faixa etária dos 25-34 anos e 1,6 vezes superior na faixa dos 75-84 anos). [11]

Para além da ocorrência de ICC e morte, já referidas anteriormente, a ocorrência de um evento coronário associa-se a um maior risco de aparecimento de novos distúrbios cardiovasculares. Assim, observa-se que seis anos após um EAM documentado, os homens têm um risco duas vezes superior, ajustado para a idade, de recorrência do evento e um risco quatro vezes maior de desenvolver angina e ainda, um risco cinco vezes superior de ICC e um risco mais do que duas vezes maior de acidente vascular cerebral (AVC). Nas mulheres, o risco ajustado para a idade é pior para todos os eventos excepto para a angina. No entanto, as mulheres que têm EAM têm geralmente maior número de factores de risco *major*, pelo que, ajustando para estes, não terão um risco diferente dos homens [11] No estudo de *Framingham*, citado por Wilson PWF [11], verificou-se a recorrência de EAM em 21% dos homens e em 33% das mulheres. O risco de recorrência a longo-prazo parece ser superior para EAMSST em homens com menos de 65 anos. Houve o aparecimento de ICC em 21% dos homens e em 30% das mulheres, e ocorrência de AVC em 9% dos homens e em 13% das mulheres. Isto é facilmente compreensível se tivermos em conta que a doença aterosclerótica é normalmente difusa, envolvendo a circulação arterial do coração, do cérebro, dos rins e dos membros e frequentemente está na base etiológica destes eventos. Será então importante ter em conta que a presença de aterosclerose clínica num território vascular é indicadora de uma maior probabilidade de doença em outros locais visto que os factores de risco são os mesmos. Ainda no mesmo estudo, verificou-se que 21% dos homens e 25% das mulheres com EAM tinham história pregressa de angina *pectoris*, cerca de 10% tinham claudicação intermitente, 5-8% AVC e 3-10% ICC.

Além disso, os doentes com história pregressa de EAM têm maior risco de complicações e mortalidade do que aqueles com um primeiro EAM [24] O risco de mortalidade é maior quando o enfarte ocorre em território remoto do evento prévio ou se ocorre um segundo enfarte da parede anterior. [11]

A morte súbita constitui a apresentação inicial de doença coronária em 15% dos pacientes com DCV [11] É de notar que segundo Myerburg *et al* (1992), citado por Timothy W. Smith & Michael E. Cain (2006) [25], 80% das mortes súbitas ocorrem em doentes assintomáticos sem história prévia de DCV. O risco de morte súbita por doença coronária na mulher é metade da verificada para o homem e, este evento ocorre habitualmente 10 anos mais tarde do que no homem. Tanto na mulher como no homem, o EAM confere o dobro do risco de morte

súbita, comparativamente ao risco associado à angina. [11] Para além disso, é o mecanismo de morte mais frequente em doentes com DCV, contando para 30-50% dos casos. A incidência de morte súbita após EAM é semelhante para o EAMCST e para o EAMSST. Torp-Pedersen *et al*, 1999 citado por Wilson PWF [11], observaram que, entre pacientes que tiveram um EAM, seguidos durante 4 anos, cerca de 50% das mortes súbitas ocorreram no primeiro ano e 25% nos primeiros 3 meses.

Stress e factores de risco cardiovascular

Com a primeira publicação dos resultados dos estudos de *Framingham* [26] ficou a perceber-se que há certas características ou factores que quando presentes em determinados indivíduos, fazem aumentar o risco e a probabilidade daqueles virem a desenvolver doenças cardiovasculares mais precocemente, normalmente associadas a uma menor sobrevida quando comparada com a dos indivíduos sem aqueles mesmos factores. Os principais factores de risco para DCV podem subdividir-se em factores de risco *major,* contributivos e predisponentes. São factores de risco *major*, a HTA, a diabetes *mellitus* (DM), o tabagismo, a dislipidemia (elevação do colesterol total e/ou LDL-C e diminuição das HDL-C) e a idade, designados também como factores causais, já que parece haver uma relação causa-efeito (e mesmo dose-dependente) entre a sua presença e o desenvolvimento mais acelerado e mais precoce da doença aterosclerótica. São exemplos de factores contributivos e/ou predisponentes (portanto não causais), o sedentarismo, a obesidade, a síndrome metabólica (existe ainda grande controvérsia se se devem considerar estes últimos três factores como factores de risco *major*), o consumo abundante de álcool, a história familiar de DCV prematura traduzindo predisposição genética, algumas características étnicas, factores psicossociais, hipertrigliceridemia, hiperhomocisteinemia, aumento das concentrações plasmáticas do fibrinogénio e da proteína C reactiva (PCR). [27]

Muito embora as evidências cada vez mais apontem no sentido de uma inter-relação entre os referidos factores e os factores de risco psicossociais, nomeadamente factores de *stress,* existe ainda pouca evidência esclarecedora neste sentido. No Quadro I pode ver-se os resultados de alguns estudos que avaliaram as possíveis interacções entre *stressores, stress* e alguns factores de risco cardiovascular. Dada a controvérsia sobre o presente tópico, a extensão do mesmo e maior importância dos efeitos directos e indirectos dos *stressores* sobre

a fisiologia arterial e consequências patológicas previsíveis no território coronário, dar-se-á primazia nesta revisão à plausível interligação *stress*-doença coronária nas suas múltiplas vertentes.

Quadro I. *Stress* e impacto nos FRCV

FRCV	Efeito do *stress*	Comentários	Autores
HTA	Aumento da PA	103 homens com história familiar de HTA; *follow-up* de 10 anos; expostos a altos níveis de *stress* diário	**Light *et al* , 1999** [28]
	Maior RC	Maior RC ao *stress* agudo associa-se a aumento dos níveis de IL-6 e TNFα (lesão endotelial)	**Redford B Williams, 2006** [29]
Dislipidemia	Maior RC	Aumento dos níveis lipídicos (homens jovens)	**Redford B Williams, 2006**[29]
Diabetes mellitus	Aumento do comportamento de risco (sedentarismo, obesidade central e resistência à insulina)	Pior controlo glicémico - "ritmo frenético da vida moderna, mais horas de trabalho, alterações dietéticas"	**Welch *et al*, 2008** [30]
	Maior RC	Maior resistência a insulina (homens jovens)	**Redford B Williams, 2006**[29]
Obesidade	Aumento da adiposidade abdominal, mediada pela activação do HHSR.	Obesidade por si só também é um factor de *stress* que leva a disfunção do HHSR	**Kyrou *et al*, 2006** [31]
Baixa actividade física		Efeitos fisiológicos benéficos da mobilização e psicológicos relacionados com auto-regulação e integração social. Acção ansiolítica e anti-depressiva. (Weyerer, 1992) (Stephens, 1988) Resistência aos efeitos fisiológicos e emocionais dos factores de *stress* (Steptoe and Butler 1996),	**Peter Salmon, 2001**[32]

		Diminui probabilidade de depressão a longo-prazo (Paffenbarger *et al* 1994) (Camacho *et al,* 1991), (Mobily, *et al*, 1996)	
Tabagismo	-Aumento do risco de depressão. -Aumento do risco de fobia e doença obssessivo compulsiva (em fumadores dependentes da nicotina vs fumadores não dependentes da nicotina e não fumadores) (Breslau *et al*, 1994) -Níveis de ansiedade maiores em fumadores (relativamente a não fumadores) -Aumento dos níveis basais das hormonas de *stress* (cortisol)	- O tabagismo aumenta o risco de agorofobia, disfunção generalizada da ansiedade e desordem de pânico em adolescentes e jovens adultos (Johnson *et al*, 2000) - O consumo de tabaco reduzia de modo significativo o auto-relato de ansiedade. (Jarvik *et al*, 1989; Perkins *et al*, 1992; C. S. Pomerleau & Pomerleau, 1987; O. F. Pomerleau *et al*, 1984). Este efeito poderá ser moderado por factores contextuais. (Kassel &Shiffman, 1997; Kassel & Unrod, 2000) -Paradoxo de *Nesbitt (*Embora fisiologicamente haja uma hiperexcitação, os fumadores relatam sensação de calma e relaxamento) - Notar que não há evidência que comprove a relação de causalidade entre tabagismo e factores de *stress*	**Jon D. Kassel *et al*, 2003** [33]
Consumo de frutas e vegetais		- Num estudo observou-se que o consumo de pequenas quantidades de frutas e vegetais por dia relaciona-se com menor *stress*	**Rohrer *et al*, 2009** [34]
Consumo de álcool	- Quanto mais severo e crónico for o *stress*, maior o consumo de álcool. -"Um estudo demonstrou um aumento de 30% no consumo de álcool nos dois anos seguintes a cheia de Buffalo Creek"	- Uma baixa dose de álcool pode aumentar a *performance* mental sob *stress* - No entanto, geralmente, os estudos demonstraram uma activação do eixo HHSR e activação da resposta ao *stress* com ingestão mais elevada de álcool	**Kalant, H, 1990** [35] **Tsigos, C, 1995** [36]**;** **Eskay, R.L 1993** [37]**;**

	- Em alcoólicos crónicos, em abstinência, factores de stress aumentam o risco de recaída	**Brown, S.A *et al*, 1995** [38]

FRCV - factores de risco cardiovascular; PA – Pressão arterial; RC – reactividade cardiovascular

Objectivos

Este trabalho tem dois objectivos principais: primeiro, proceder a uma revisão sistemática sobre *stress* e doença coronária; segundo, a apresentação de estudo de caso sobre Cardiomiopatia de *stress* em doentes admitidos no serviço de Cardiologia do Hospital São João (HSJ) entre 2004 e 2009. O estudo de caso servirá para ilustrar que o *stress* agudo pode, em algumas circunstâncias e em determinados indivíduos precipitar uma manifestação clínica aguda de doença coronária potencialmente grave.

Métodos

Realizou-se uma pesquisa inicial (a 30/09/09) na base de dados *pubmed*, com base na *query* **"**Coronary diseases AND stress**"**, obtendo-se 13753 dentro os quais 2555 eram revisões. Com base no título e *abstract,* seleccionaram-se algumas revisões mais recentes (últimos cinco anos) relacionadas com o tema em questão [1, 6, 14, 39, 40, 41], de modo a permitir uma integração actualizada nesta área.

Posteriormente, realizou-se pesquisa na base de dados *pubmed*, de acordo com a seguinte *query*: "Stress, Psychological AND Coronary Disease" com obtenção de 2018 artigos. A selecção dos artigos foi feita primeiramente com base nos títulos e *abstracts* (956) e depois com base nos *fulltexts* (221). A essa pesquisa de base foram adicionados, semanalmente (até 30.03.10), os artigos mais recentes e ainda artigos de interesse referenciados por artigos "de base". Tendo em conta a imensidão e diversidade de tópicos sob o tema "Stress e doença coronária", optou-se por se incluir artigos referentes apenas a alguns destes, nunca esquecendo a visão globalizante do tema.

1. *Stress*

Stress pode ser definido como um conjunto de factores externos ou ambientais aos quais as pessoas estão expostas e a reacção comportamental ou biológica a estes. O *stress* psicossocial pode ser definido como um evento psicossocial com consequências fisiopatológicas. [40]

O *stress* é considerado como uma causa *major* de psicopatologia, um precipitante e despoletador de doença psiquiátrica e contribuidor para a angústia mental. "Quem é que nunca experienciou *distress* somático face a eventos ou pensamentos desagradáveis?" A relação entre *stress* e determinados sintomas é óbvia, mas o seu efeito causal sobre o aparecimento e desenvolvimento de doenças é mais difícil de demonstrar. Hans Selye (1907-1982) veio vincar o termo *stress*, com as suas observações de que diversos estímulos provocam uma mesma resposta fisiológica, definindo essa como um sistema de adaptação a estímulos em geral, realçando o papel do sistema "adrenocortical". Outro pioneiro nesta área foi Walter Cannon (1871-1945), que se dedicou ao estudo da fisiologia das emoções e do sistema nervoso autonómico (SNA). William Harvey, no século 17 e William Osler, no século 19, aludiram a relação entre os eventos de vida adversos e início de doença. [42]

Inicialmente, a pesquisa baseou-se no *stressor* como um agente com consequências fisiológicas. A variabilidade de respostas obtidas motivou os investigadores a estudar esse efeito de acordo com as estratégias de *coping* dos indivíduos. [42]

O conjunto de factores externos ou ambientais aos quais as pessoas estão expostas e as reacções comportamentais e/ou biológicas, fisiológicas e/ou patológicas por parte delas podem ser intensas mas circunscritas num tempo curto (*stress* agudo) ou mais sustentadas, ainda que com intensidade oscilante (*stress* crónico).

Os factores de *stress* psicossocial contribuem para comportamentos adversos para a saúde, como o consumo de tabaco, consumo e abuso de álcool, dieta pobre em fibras, frutas e vegetais, inactividade física e baixa adesão a regimes terapêuticos. Para além disso, é frequente encontrar-se uma agregação entre factores de risco psicossociais e os comportamentos negativos, como *stress* no trabalho, depressão e dieta pobre em nutrientes protectores da saúde cardiovascular. Isto também se observa para os factores de risco tradicionais, como a DM e a dislipidemia. [43]

A pobreza é um exemplo de um factor psicossocial que pode gerar condições de vida não satisfatórias, ruptura familiar, desemprego e vizinhança hostil e promover actividades não saudáveis como abuso de álcool e drogas recreacionais, crime, entre outros. [40] Do ponto de vista biológico a má nutrição associada à pobreza pode produzir depressão [44] tendo um efeito sinérgico na resposta ao *stress*. Isto mostra que a relação entre os factores psicossociais e a componente biológica do ser humano é bidireccional.

1.1. *Stress* agudo

Aterosclerose, placa de ateroma, ruptura de placa, sistema nervoso autónomo e factores hemodinâmicos, eixo hipotálamo-hipófise-glândula suprarrenal, imunidade adaptativa e citocinas.

Como já mencionado, segundo Dimsdale (2008) [1] a situação de *stress* agudo é aquela em que os agentes *stressores* estão presentes durante um período inferior a uma semana.

O *stress* agudo activa o sistema nervoso simpático (SNS). Vários estudos demonstraram o aumento da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA), vasoconstrição coronária e diminuição da estabilidade eléctrica do miocárdio. [43] Para além do SNS, o *stress* agudo activa o eixo HHSR e o sistema imunológico adaptativo.

1.1.1. Fisiopatologia

A activação do SNS, do eixo HHSR e do sistema imunológico adaptativo, pode condicionar uma interacção significativa com o processo dinâmico aterosclerótico em curso nas artérias coronárias e dessa forma precipitar eventos agudos. A activação daqueles sistemas, intensa e intermitentemente ou sustentadamente, pode afectar o dinamismo da placa de ateroma por diversos processos biológicos e funcionais. Como se relacionam os factores de *stress* com o processo aterosclerótico e que células e substâncias endógenas e exógenas interactuam é o que se pretende explicitar sinteticamente nos tópicos seguintes.

1.1.1.1. Aterosclerose e placa de ateroma

A aterosclerose é geralmente assintomática até que a estenose causada pela placa seja superior à 70-80% ao diâmetro intraluminal. No entanto, as síndromes coronárias agudas e cerebrovasculares isquémicas (angina instável, enfarte do miocárdio, morte súbita e AVC) são frequentemente devido a ruptura de placas que causavam previamente menos de 50% de estenose intraluminal. [45] O EAMCST implica oclusão do vaso afectado em 80-90% dos casos. Já nos EAMSST, em 60-85% não há oclusão da artéria. No primeiro caso (EAMCST), o trombo é

“vermelho” (rico em fibrina) e no segundo (EAMSST) o trombo não oclusivo é “branco” (rico em plaquetas) e não responde a terapêutica trombolítica. [46]

Não são conhecidos na íntegra os factores que explicam que lesões menos obstrutivas estejam mais frequentemente associadas a eventos isquémicos agudos. Uma possibilidade será a de que a activação das células espongiformes (macrófagos carregados de partículas lipídicas) nas margens das pequenas placas, através da produção de metaloproteinases, colagenases e elastases, fragilizem e lisem a cápsula fibrosa destas, contribuindo assim para que ocorra a ruptura da placa e a consequente adesão/agregação plaquetária e a activação das proteínas da coagulação. [47] Já as lesões maiores têm maior probabilidade de serem calcificadas com menos inflamação e com um cápsula fibrosa mais espessa e menos propensa à ruptura. [46]

A correlação de placas instáveis com síndrome coronária aguda não é absoluta, podendo esse tipo de lesões ocorrer em doentes com angina estável. [46]

O local de ruptura ou erosão da placa é, como já mencionado, marcado por inflamação, consistindo de monócitos e macrófagos e ainda células T (em menor grau). [48] Os neutrófilos poderão também desempenhar um papel neste processo. Mais especificamente observa-se que o interferão γ , secretado pelas células T activadas, pode perturbar a síntese de colagénio; a interleucina-8, uma citocina pró-inflamatória segregada pelos macrófagos pode ser um factor preditor independente da mortalidade cardiovascular em pacientes com angina instável ou estável e mesmo doença coronária moderada. As metaloproteinases secretadas por macrófagos da placa podem enfraquecer o tecido conectivo da cápsula fibrosa da placa; o factor tecidular é expresso, para além dos macrófagos, nos monócitos, células endoteliais e células musculares lisas e é um iniciador da trombogénese. [46] A PCR, em concentrações plasmáticas encontradas nos pacientes em risco de evento coronário, sensibiliza as células endoteliais ao processo citotóxico realizado pelas células T CD4+ (que matam as células endoteliais através da libertação de uma enzima formadora de poro, a perforina). [49]

Os mastócitos também contribuem para a degradação da matriz através da libertação de proteases neutras e do factor de necrose tumoral alfa (TNF-α), sendo essas células mais prevalentes em lesões de pacientes com angina instável ou EAM. A libertação de histamina pelas células referidas anteriormente pode promover EAM através do espasmo coronário. [50] Ainda, algumas observações apontam para um papel do sistema renina-angiotensina na ruptura da placa. Nas lesões ateroscleróticas têm sido encontrados receptores AT1 da angiotensina II e a enzima de conversão da angiotensina (ECA). Em doentes com SCA tem sido detectada uma maior actividade da ECA nessas lesões mas não naqueles com doença

coronária estável o que sugere uma produção local de angiotensina II. Esta última poderá actuar por intermédio da IL-6, que envolve a resposta inflamatória e a estimulação de metaloproteinases. [51]

Diversos factores hemodinâmicos como, por exemplo, o *shear stress*, têm um papel no crescimento da placa aterosclerótica e podem contribuir para a inflamação, erosão, desestabilização e eventualmente ruptura da placa e trombose.

O *stress* oxidativo, sobretudo a peroxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) que contêm ácido araquidónico e ácido linoléico, têm um papel no desenvolvimento da aterosclerose e podem produzir instabilidade da placa. O aumento da actividade plaquetária, juntamente com o aumento do factor tecidular, entre outros factores, contribui para o desenvolvimento da trombose após ruptura da placa. Após a ruptura da placa e trombose ocorre proliferação de músculo liso, síntese de colagénio, que restitui a integridade da íntima lesada, formação do endotélio e finalmente aumento do tamanho da lesão. [46]

A aterosclerose é assim, um processo inflamatório activo no qual a acumulação de lipoproteínas oxidadas (LDL-ox), células espongiformes (macrófagos carregados de partículas lipídicas) e a proliferação de células do músculo liso levam ao desenvolvimento de placas de ateroma mais ou menos fibrosas. [52]

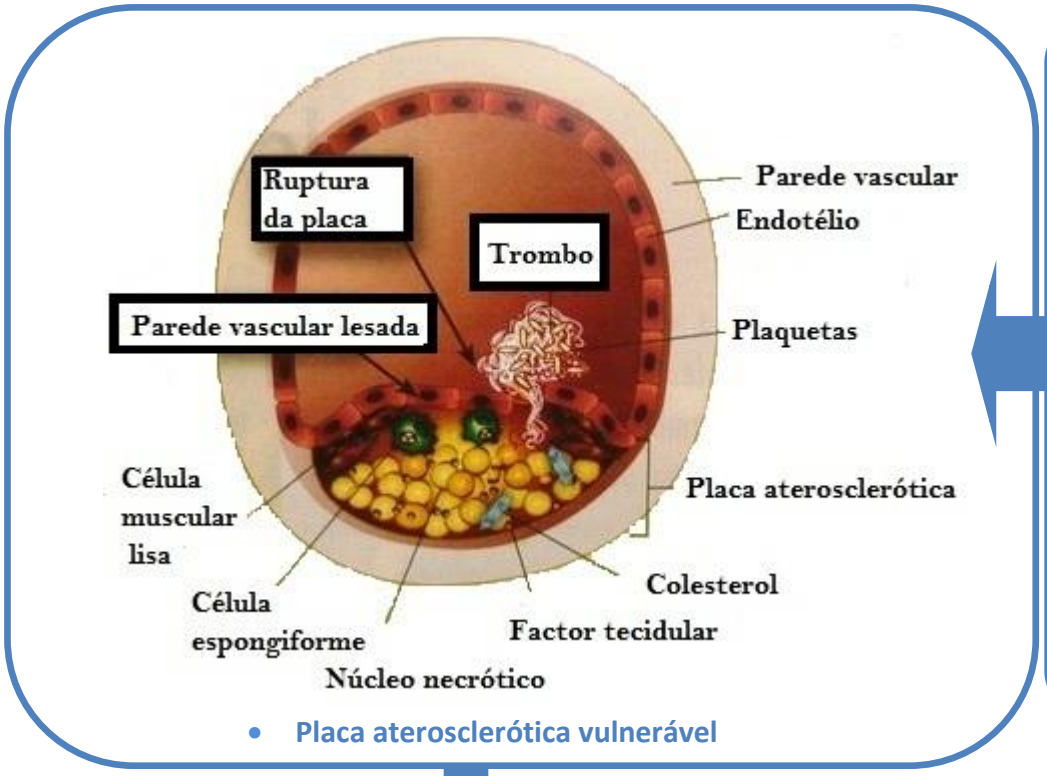
A ruptura da placa é a forma mais comum de lesão desta estrutura, sendo responsável por 70% dos EAM fatais e mortes súbitas. A ruptura ocorre quando há uma perturbação mecânica do invólucro fibroso da placa, pelos mecanismos de degradação referidos anteriormente, levando a que esta fique frágil e predisposta a ruptura. Noutros casos pode ocorrer erosão da placa quando um trombo se sobrepõe a uma placa intacta (excepto pela perda da camada de células endoteliais). [14]

Têm sido propostos diversos biomarcadores de instabilidade de placa e ruptura, como a interleucina 6 (IL-6), interleucina 18 (IL-18), e a proteína quimoatractiva 1 do monócito (MCP-1), mas a utilidade clínica destes ainda é incerta. [53]

É de notar que episódios de lesão de placa são relativamente comuns e só ocasionalmente levam a SCA. Assim sendo, outros factores, para além da ruptura de placa, são necessários para a ocorrência da SCA: 1) activação hemodinâmica ou cardiovascular por estimulação adrenérgica, com elevações agudas da FC e da PA que levam a um fluxo sanguíneo aumentado e turbulento estimulando o *shear stress* endotelial. Esta mesma resposta do SNA pode também provocar taquiarritmias potencialmente fatais 2) vasoconstrição coronária que

diminui o fluxo sanguíneo e promove a ruptura de placa 3) presença de factores procoagulantes e antitrombóticos no sangue. Após a ruptura de placa o equilíbrio entre factores pro-trombóticos e trombolíticos determinará se ocorre ou não oclusão da artéria. [14] A sequência de eventos descrita, pode ocorrer espontaneamente ou ser desencadeada. Relativamente ao estímulo desencadeador inicial (estímulo ou actividade que produz mudanças fisiológicas ou fisiopatológicas agudas que iniciam o evento cardíaco) muito permanece no foro do desconhecido. Em geral as diversas publicações científicas focam-se em precipitantes (como por exemplo, esforço físico, discussão prévia, entre outros) que ocorrem uma a duas horas antes do início da SCA, mas alguns estudos consideram períodos mais longos de latência que podem ir até várias semanas. [54]

- Factores de risco crónico
- Aterosclerose



Factores de risco agudo:

- Activação cardiovascular
- Vasoconstrição coronária
- Alterações protrombóticas

- Ruptura ou erosão da placa

- Evento coronário (EAM, Angina Instável)

Figura 1. Sequência de eventos: interacção do *stress* agudo com a placa de ateroma pré-formada e evento coronário agudo.

1.1.1.2. Factores hemodinâmicos

A resposta hemodinâmica inclui aumento da PA, aumento da frequência e débito cardíacos ligados a alterações do fluxo sanguíneo regional que promovem suplemento energético preferencial ao músculo cardíaco e da musculatura esquelética. Neste contexto, há evidência de que as respostas hemodinâmicas estão alteradas em pacientes cardíacos, nomeadamente com respostas pressoras maiores ou de maior duração Observou-se também em alguns doentes, que em vez da resposta normal de vasodilatação ao *stress*, aqueles respondiam paradoxalmente com vasoconstrição da artéria coronária. Num estudo publicado por Yeung *et al* (1991) citado por Steptoe e Brydon (2009) [14] que incluiu 26 doentes submetidos à testes de aritmética durante a realização de cateterismo coronário, verificou-se que o fluxo sanguíneo em zonas de estenose grave reduziu-se numa média de 27%. Noutro estudo, por Boltwood *et al* (1993) Steptoe e Brydon (2009) [14], relatou-se ainda que ocorria vasoconstrição acentuada em pacientes com doença coronária em resposta a tarefas despoletadoras de raiva.

1.1.1.3. *Disfunção autonómica*

A disfunção autonómica, na qual ocorre activação simpática e diminuição da função parassimpática pode levar a arritmias malignas, nomeadamente fibrilhação ventricular. A diminuição da actividade parassimpática, com diminuição da variabilidade da FC, mostrou-se preditora de doença coronária em estudos populacionais de mortalidade após EAM e de morte súbita. [14]

1.1.1.4. Activação neuroendócrina.

O *stress* agudo induz a activação do eixo HHSR e o aumento dos níveis plasmáticos de catecolaminas. Durante o *stress* mental há um aumento acentuado de noradrenalina (NA) no coração, reflexo da estimulação simpática do miocárdio. [14]

1.1.1.5. Activação do processo inflamatório e de fenómenos trombóticos

Os marcadores inflamatórios como as citocinas IL-6 e TNF-α aumentam em resposta ao *stress* emocional, sendo mensuráveis 60-90 minutos após o inicio da "estimulação". [52] Os linfócitos T libertam citocinas que inibem as células musculares lisas de produzir colagénio (proteína que fortalece a capa fibrosa da placa), e simultaneamente libertam substâncias que

estimulam os monócitos/macrófagos a produzir metaloproteinases. Tudo isto converge na desestabilização e ruptura da placa.

As citocinas promovem ainda a produção de factor tecidular pelos monócitos (como já visto, um dos iniciadores da coagulação sanguínea) e consequente trombose e a síntese hepática de fibrinogénio, proteína que tem um papel central na formação de trombos, no aumento da viscosidade do plasma e do sangue total e na agregação plaquetária. Factores como o fibrinogénio, factor de von-Willebrand, factores VII e VIII, D-dímeros e fragmentos da fibrina, aumentam em resposta ao *stress* emocional. Verificou-se também que a agregação plaquetária é mais prolongada em pacientes com doença coronária do que em indivíduos saudáveis. [14]

Em pacientes com HTA e perfil de alto risco para doenças cardiovasculares verifica-se um aumento da concentração plasmática de endotelina 1 que tem acções vasoconstritoras, pró-proliferativas, pró-ateroscleróticas, proagregantes plaquetárias e protrombóticas. Estas acções da endotelina-1 podem ser prevenidas com o uso de antagonistas do receptor ET_A da endotelina. [40]

Em resumo em situações de *stress* agudo, a activação simpática medeia o aumento da frequência e do débito cardíaco e da PA condicionando uma maior turbulência junto de lesões ateroscleróticas obstrutivas e com isso um maior *stress* hemodinâmico que pode influenciar a estabilidade da placa de ateroma. As lesões de aterosclerose são sede de disfunção endotelial muito importante que perante determinados estímulos, como o *tónus* simpático aumentado em pessoas com *stress* psicossocial, promovem uma vasoconstrição em vez de vasodilatação dependente do endotélio (NO, prostaciclina; vasodilatação secundária ao *shear stress* resultante do aumento do fluxo sanguíneo). Assim, por exemplo, a vasodilatação coronária em resposta a NA que é mediada pelo óxido nítrico (NO) endotelial não ocorre em pacientes com lesões ateroscleróticas e do endotélio. [40]

A activação da coagulação sanguínea é promovida pela estimulação aguda do SNS e pelo *stress* mental, exercício físico ou administração de catecolaminas. A sensibilidade do receptor adrenérgico β2 secundária ao aumento da actividade das catecolaminas plasmáticas pode também mediar a resposta pró-coagulante ao *stress* agudo. Pode haver ainda oclusão da microcirculação por um aumento da agregação plaquetária despoletada pelo *stress* emocional. No *stress* agudo, há concomitantemente um aumento das concentrações plasmáticas do inibidor do plasminogénio (PAI-1) que previne a fibrinólise e um aumento da actividade do fibrinogénio, com a consequente formação de trombos. [40]Os pacientes que tiveram como

precipitante de um evento cardíaco um factor emocional, parecem ter respostas biológicas prolongadas e mais intensas a esse tipo de estímulos. Se essa resposta coincide com lesão da placa aterosclerótica pode resultar no aparecimento de uma SCA. [14]

1.1.1.6. Estudos experimentais em humanos

Dimsdale e Moss (1980) citado por Dimsdale (2008) [1] estudaram dez médicos jovens durante a realização de apresentações orais em conferências; houve monitorização ECG por telemetria e colheita de amostras de sangue através de cateteres intravenosos previamente inseridos; aqueles autores registaram um aumento significativo das concentrações plasmáticas de adrenalina (AD) e o indivíduo com maior aumento foi um que teve que fazer a apresentação sem os slides por falha no aparelho de projecção.

Noutro estudo (*Psychophysiological Investigations od Myocardial Ischemia* - PIMI) citado por Dimsdale (2008) [1], que envolveu 196 indivíduos cujo seguimento foi de cinco anos verificou-se que o grau de disfunção da motilidade da parede cardíaca despoletada pelo *stress* de falar em público predizia a mortalidade por qualquer causa em pacientes com doença coronária.

Deanfield *et al* (1984) citado por Dimsdale (2008) [1], usaram a tomografia de emissão de positrões para comparar a angina e a isquemia miocárdica após exposição aos vários stressores. Ao submeter estes indivíduos a *stress* físico e mental, verificaram que, após o exercício físico, todos tinham uma perfusão regional anormal e mudanças no segmento ST e a maioria tinha sintomas de angina. No entanto, nos testes de *stress* mental apenas 75% dos pacientes mostraram uma perfusão anormal, não havendo associação com dor torácica ou alterações do segmento ST. Somente 33% dos que tiveram alteração da perfusão nesta última situação tinham tanto angina como depressão do segmento ST, 17% tinham apenas depressão do segmento ST e 50% não tinham nenhum dos achados. Ou seja, tanto o *stress* físico como psicológico eram consistentes em levar a anomalias na perfusão do miocárdio, mas com o *stress* mental era mais provável que não houvesse manifestação visível (queixas ou alterações electrocardiográficas).

Jiang *et al* (1996) citado por Dimsdale (2008) [1] verificaram que em pacientes com doença coronária de base, 67% desenvolviam anomalias na função da parede ventricular ou tinham uma diminuição superior a 5% na fracção de ejecção ventricular esquerda, em resposta a testes mentais aritméticos. Os pacientes que mostraram diminuição na fracção de ejecção ventricular esquerda em resposta ao *stress* tinham uma probabilidade 2,4 vezes superior de desenvolver um evento cardíaco ao longo de um seguimento de quatro anos.

1.2. *Stress* crónico

Enquanto que o *stress* agudo pode causar manifestações de doença coronária em indivíduos que já têm já patologia aterosclerótica de base mais ou menos intensa, no *stress* crónico o *stress* psicossocial pode iniciar a DCV. [40]

O *stress* é um processo com uma resposta altamente controlada por sistemas contra-reguladores que preservam o equilíbrio entre imunossupressão e inflamação; assim, há uma supressão apropriada e oportuna dos dois mecanismos envolvidos após a resolução das lesões tecidulares e os valores aumentados de cortisol e catecolaminas retornam aos níveis fisiológicos normais. No entanto, durante o *stress* psicossocial crónico, o dano tecidular está ausente e a reacção é coordenada no cérebro sem dano físico aparente. Isso resulta em que nalguns casos não se retome o equilíbrio das respostas, podendo predominar o lado de imunosupressão ou de inflamação.

1.2.1. Fisiopatologia

Nas situações de *stress* crónico, tal como já descrito para o *stress* agudo, também são activados o SNS, o eixo HHSR e o sistema imunológico.

1.2.1.1. Sistema nervoso simpático (SNS)

Durante o *stress*, o CRF (*Corticotrophin Releasing Factor)* libertado pelo hipotálamo (estimula a síntese da hidroxílase da tirosina (enzima que participa no passo limitante da síntese de NA) a nível do locus ceruleus (contém os corpos celulares dos neurónios noradrenérgicos), aumentando a síntese de DOPA e de dopamina, os precursores de NA nos nervos simpáticos periféricos e de AD (tendo como precursor a NA) na medula suprarrenal. Assim, em situações de *stress* há um aumento significativo das concentrações plasmáticas de NA e de AD.

Os tecidos linfóides, quer primários, quer secundários, são enervados por fibras periféricas do SNS pelo que a resposta referida anteriormente é transmitida para estes tecidos através de canais neurogénicos. [40]

Os alvos imediatos das catecolaminas em situações de *stress* são o sistema cardiovascular e o cerebrovascular. 40 A estimulação simpática repetida acarreta um aumento da FC e da PA [39]. Isto vai levar a uma diminuição da variabilidade cardíaca [55] e a disfunção do baroreflexo [39], que têm sido associadas a DCV.

Durante o *stress* mental, a sinalização noradrenérgica nas células mononucleares sanguíneas da periferia (através dos receptores adrenérgicos β2) iniciam uma activação rápida, mas breve, do factor de transcrição NFkB (Nuclear Factor KB) (activação autolimitada por indução simultânea da formação de moléculas inibidoras IkBa por activação dos receptores β2) activando assim os monócitos. É provável que, tal como ocorre no córtex cerebral, as células endoteliais também consigam reagir rapidamente ao *stress* mental com activação do factor de transcrição NFkB. Em células não estimuladas, as moléculas NFkB estão no citoplasma na forma inactiva, associada com proteínas IKB. Após estimulação, o IKb é degradado e permite que o NFkB migre para o núcleo e exerça a sua acção na regulação génica, induzindo a transcrição de genes (VCAM1, E-selectina, factor tecidular, PAI 1, COX2 e iNOS e citocinas pró-inflamatórias – interferão-γ, IL1α, IL1β, IL2, IL11, TGFβ, e RANTES) envolvidos na inflamação e na activação crónica do sistema imune. A activação prolongada pode ocorrer na persistência de agentes estimuladores (*stress* crónico) ou disfunção dos mecanismos de *down-regulation*. [40]

Nestas circunstâncias, o SNS, através da activação do factor de transcrição NFkB dependente de NA (G55) a nível dos monócitos, despoleta cascatas de síntese de moléculas pró-inflamatórias, nomeadamente com a activação da transcrição de muitas citocinas pró-inflamatórias como o TNF-α, IL-1 e IL-6. Essa actividade pró-inflamatória poderá sobrepor-se à actividade imunosupressora resultante da actividade do eixo HHSR.

1.2.1.1.1 Componente inflamatório

As citocinas pró-inflamatórias estão na origem da "Sickness syndrome" (caracterizada por anorexia, fadiga, sonolência, astenia e febre) e activam a síntese de proteínas de fase aguda (PCR, moléculas de adesão celular ICAM e VCAM, fibrinogénio). Essas proteínas levam a uma reacção de fase aguda que envolve a PCR no risco cardiovascular, pela promoção da secreção de mediadores inflamatórios do endotélio vascular, aumento da expressão de moléculas de adesão na célula e facilitação da fagocitose de moléculas LDL-ox pelos macrófagos. Em última análise passa a haver agressão/disfunção endotelial com modificação do fenótipo das células endoteliais, diminuição da síntese do NO, inibição da diferenciação de células progenitoras do endotélio, adesão de um maior número de monócitos que migram para a íntima da artéria e se transformam em células espongiformes (ou "foam cells). Em simultâneo proliferam células musculares lisas da camada média das artérias que invadem a íntima. Por morte destas células, das células endoteliais e das *foam cells* forma-se inicialmente a estria lipídica e mais tarde a placa de ateroma. De um modo geral, os reagentes de fase aguda aumentam o risco de complicações ateroscleróticas. A PCR pode inclusivamente ser

produzida a nível local pelo endotélio danificado, promovendo mudanças inflamatórias *in situ.* [56]

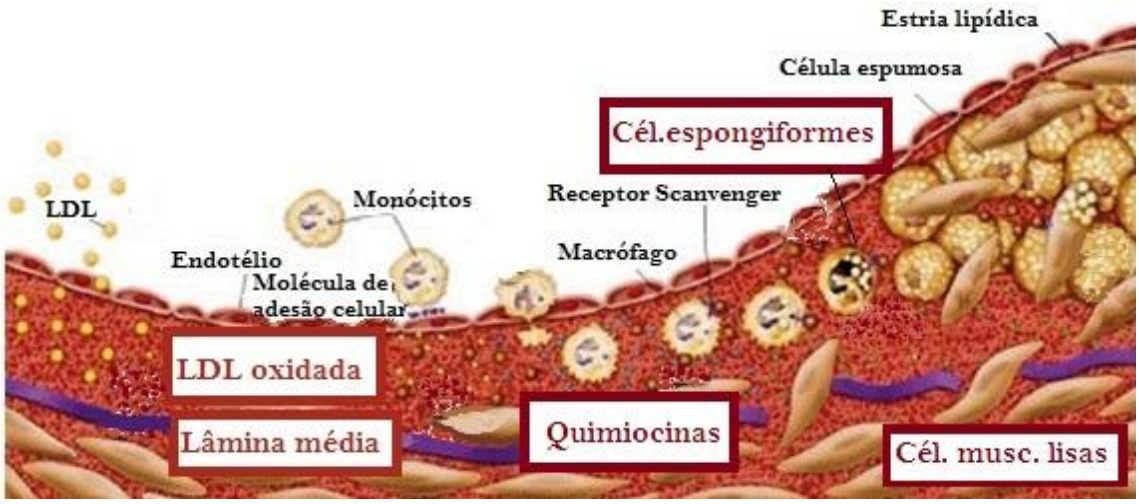


Figura 2. *Stress* Psico-Social crónico disfunção endotelial e aterosclerose como processo inflamatório crónico.

A PCR, marcador de inflamação sistémica, não específico, tem sido relacionada com eventos coronários futuros em pessoas assintomáticas. De modo semelhante a IL-6, que se encontra elevada em pacientes com SCA, prediz eventos coronários futuros. [57] No estudo caso-controlo, *PRIME citado por Nabi et al (*2008) [57] marcadores inflamatórios plasmáticos, como os dois referidos anteriormente e o fibrinogénio estavam associados a um aumento da incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais.

Whitehall II *et al* (2008) [57], estudaram numa coorte de trabalhadores de meia-idade, a associação entre factores psicológicos, marcadores inflamatórios e DCV. Neste estudo, o afecto negativo, o *distress* psicológico e os marcadores inflamatórios estavam associados e eram preditores de DCV. No entanto, não houve evidência da associação entre outros factores psicológicos e o aumento dos indicadores de inflamação. Isto sugere que estes não serão mediadores importantes na relação entre factores psicossociais e DCV. Outros estudos, como os de Janszky *et al* (2005), Septoe *et al* (2003), e de Schins *et al (*2005) chegaram às mesmas conclusões. [58, 59, 60]

1.2.1.1.2 Sistema imunológico

A ligação entre o *stress* psicossocial e o factor NFKb das células mononucleares poderá explicar as subsequentes mudanças no sistema imunológico e a lesão cardiovascular final

estreitamente interligada ao processo aterosclerótico crónico, um processo de inflamação crónica. [40]

A nível do sistema imunológico, o SNS activa monócitos e macrófagos (do sistema imunitário inato), as células dendríticas, apresentadoras de antigénios, e os linfócitos T *helper* (do sistema imunológico adaptativo). Nestas últimas verifica-se uma mudança no sentido de diferenciação em células T helper 2 (Th2) consequente a inibição exercida pelo SNS sobre as células T helper 1 (Th1). A maioria dos agentes imunoreguladores que codificam moléculas pró-inflamatórias contém um local NFkB nas suas regiões promotoras ou reguladoras. [40]

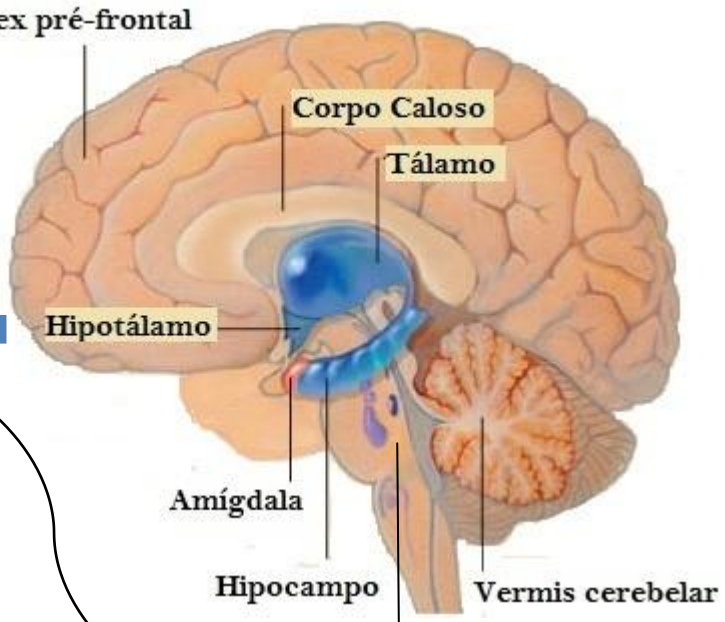
1.2.1.2. Sistema Hipotálamo-Hipófise- glândula Suprarrenal (HHSR)

O sistema simpático e o eixo HHSR estão interconectados e autoregulam-se. O eixo HHSR é activado pelas citocinas TNF-α, IL-1 e IL-6 apesar do obstáculo causado pela barreira hemato-encefálica. Esse eixo HHSR por sua vez gera sinais que inibem o SNS, havendo assim uma *down-regulation*. As moléculas inflamatórias também podem activar o eixo HHSR por activação de vias noradrenérgicas. [40]

A nível central, o *stress* mental causa modificações cognitivas e emocionais. O hipotálamo faz parte do ramo eferente do cérebro "visceral" e é sensível à informação da periferia, integrando essa informação com o ambiente interno. O componente principal e coordenador do sistema HHSR é o CRF. O hipotálamo, através de polipeptídeos designados factores de libertação, influencia a hipófise. O CRF controla a libertação da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) a partir da hipófise anterior que age a nível sistémico. O resultado final da activação do eixo HHSR é a libertação de glicocorticóides a partir do córtex suprarrenal. [40]

Durante o *stress*, as concentrações aumentadas de glicocorticosteróides têm efeitos imunosupressivos no sistema linfóide, efeitos anti-alérgicos e anti-inflamatórios. Nos leucócitos, macrófagos, linfócitos e em vários tecidos alvo, os glicocorticosteróides diminuem a produção de citocinas e outras moléculas que medeiam reacções inflamatórias locais. O aumento da concentração de cortisol é *down-regulated* pelos receptores hipotalámicos de glicocorticosteróides (GRα) que quando activados suprimem o CRF, ACTH e o cortisol. [40]

STRESS



CRF

Hipófise

ACTH

ACTH

Locus ceruleus

SNS

ND

AD

PA

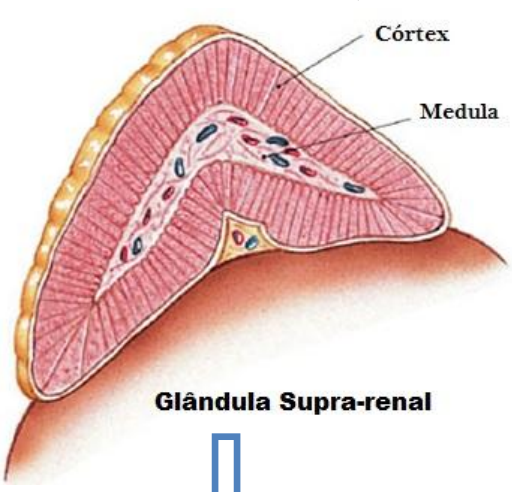
FC

Células mononucleares periféricas

NFKB

Genes pró-inflamatórios

(VCAM1, E-selectina, factor tecidular, IL-1A, IL-1B, IL-2, IL-11, TGFβ, RANTES)



Glândula Supra-renal

Glicocorticóides

IMUNOSUPRESSÃO

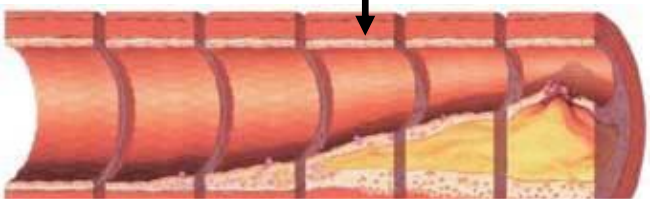
Macrófago

LDL-ox

PCR

Citocinas pró-inflamatórias

Linfócito T



Disfunção endotelial → Estria lipídica → Placa ateromatosa → Ruptura de placa

Assintomático → Angor → SCA, EAM

Figura 3. Inter-relação entre o eixo HHSR, SNS, resposta imunológica e inflamatória na manutenção do *Stress*.

A hipercortisolemia e seus efeitos a nível metabólico e anti-inflamatório têm efeito modulador na neurotransmissão e sobrevivência da célula neuronal. Há uma associação entre excesso de glicocorticóides e atrofia do hipocampo. Por exemplo, na depressão é comum surgirem tardiamente défices de aprendizagem e memória, coincidentes com o aparecimento de hipercortisolemia estando parcialmente relacionada com esta. Os neurónios do lobo frontal são muitos sensíveis aos glicorticosteróides e danos nesta região podem resultar do excesso destes. O restabelecimento da actividade normal do eixo HHSR pode ser importante visto que em alguns pacientes com depressão, a atrofia do hipocampo não regride após a remissão. Como o hipocampo modifica a actividade do HHSR, danos nesta região levam ainda a maior libertação de glicocorticosteróides. [40]

Durante um *stress* agudo um feedback inibitório rápido da ACTH ocorre no cérebro e na hipófise. No entanto, nas situações de hipercortisolemia crónica o nível de *stress* redistribui a energia armazenada para uma distribuição abdominal, não só pelos seus efeitos hiperfágico e anti-termogénico mas também porque a gordura visceral tem mais células por unidade de massa, maior fluxo sanguíneo e mais receptores de glicocorticóides. É por isso que os glicocorticóides afectam mais a gordura visceral do que a subcutânea. Por outro lado, a gordura visceral é um factor de risco importante para aterosclerose pois esta é fonte de citocinas pró-inflamatórias como por exemplo, a IL-6. [40] O *background* genético também tem influência na acumulação de gordura em resposta ao *stress*. A hipercortisolemia provoca, para além da redistribuição de gordura visceral, retenção de sal, resistência à insulina e aumento das concentrações plasmáticas de colesterol LDL, sendo esses efeitos maioritariamente pró-aterogénicos. [55]

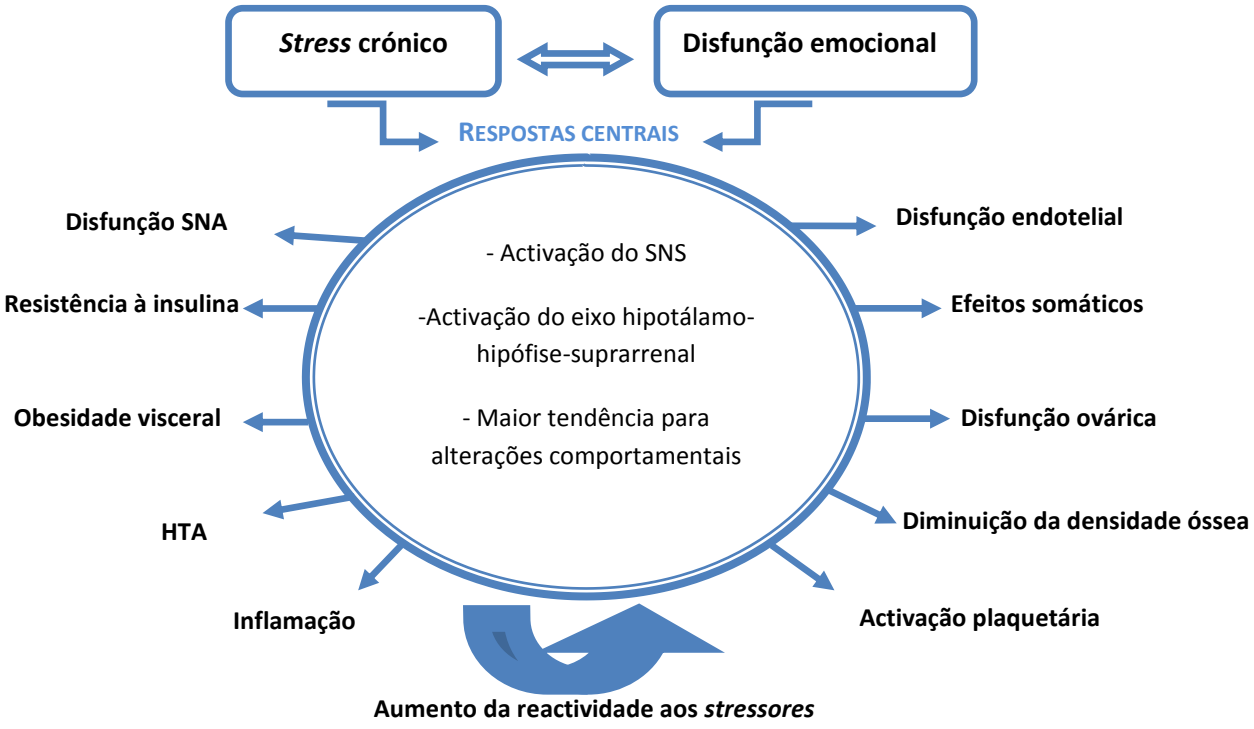


Figura 4. Stress crónico e consequências para o organismo. Baseado em Rozanski *et al* (2005) [61]

Com a idade há um maior aumento dos glicocorticosteróides em resposta ao *stress*. Uma das causas é o aumento da produção de IL-6 e *stressores* crónicos de vida, sendo esta citocina resistente à supressão pelo cortisol, ao contrário das outras citocinas pró-inflamatórias. [40]

O *stress* pode, por outro lado, induzir a hipoactividade do eixo *HHSR* por acção repetitiva ou prolongada de moléculas pró-inflamatórias ou devido a activação intensa da imunidade inata e adaptativa que se sobrepõe aos mecanismos inibitórios. [40] Um exemplo dessa situação, são os indivíduos que sofrem de *stress* pós-traumático. [62]

1.2.2. Doenças com fisiopatologia relacionada com *stress* crónico

A síndrome depressiva e a síndrome do *stress* pós-traumático são exemplos de doenças que podem ser consideradas como excelentes modelos para investigar a fisiopatologia do *stress* crónico.

1.2.2.1. Síndrome depressiva

Os doentes com depressão não tratada têm uma activação crónica do SNS. Essa activação envolve uma maior estimulação do SNS para o coração, traduzida por um aumento das concentrações miocárdicas de NA e do *spillover* desta amina. Da estimulação persistente dos receptores adrenérgicos β, resulta a sua dessensibilização [63] com a consequente

diminuição da variabilidade da FC. [64] Todas estas alterações são semelhantes às verificadas em doentes com ICC crónica. Na ICC, a hiper-estimulação do SNS é prejudicial a médio e/ou longo-prazo, já que se associa a morte por apoptose dos cardiomiócitos, a um aumento da fibrose intra-miocárdica e a uma diminuição da função sistólica dos ventrículos. [63]

Na doença depressiva, foi também descrita uma maior activação das plaquetas [63] (aumento do factor plaquetário 4 e da β-tromboglobulina [64] que poderá predispor a trombose coronária [63], um aumento dos marcadores plasmáticos de inflamação (concentrações mais elevadas de IL-6, PCR e fibrinogénio) e progressão aterosclerótica mais acelerada, esta última avaliada por ecografia carotídea pela alteração do *ratio* das espessuras íntima-média [65] e por documentação de disfunção endotelial vascular por processos não invasivos - ecodoppler) [66]

1.2.2.2. Síndrome do Stress Pós-Traumático (SSTP)

Nos doentes com SSPT, observa-se uma maior FC de base, um maior aumento da FC e da PA em resposta a imagens ou sons que relembram o evento traumatizante, reacção de alarme e um aumento da NA e AD plasmáticas e da NA na urina de 24h. [67] Todas estas alterações indicam uma actividade aumentada do SNS que foi documentada por Vanitallie et al (2002) que verificaram uma resposta a estímulo exagerada, com uma maior libertação de catecolaminas. A hiperactividade simpática leva a diminuição da variabilidade da FC, à disfunção do baroreflexo e aumento da variabilidade do intervalo QT. [62]

Também a resposta alterada dos baroreceptores/baroreflexo documentada nos doentes com SSPT, contribui para um tónus parassimpático alterado, e tem sido ligada ao *stress* psicossocial, a aterosclerose carotídea e ao aumento do risco de DCV. [62]

Nos doentes com SSPT, observaram-se modificações a nível neuroendócrino, como por exemplo, uma maior sensibilidade da resposta dos receptores glicorcorticóides ao *feedback* negativo e menores níveis de cortisol plasmático e urinário. Terão assim hipocortisolismo e alterações da regulação do eixo HHSR ligado a uma diminuição de resposta dos glicocorticóides. [62]

Um estudo recente comparou os níveis de actividade pró-inflamatória e anti-inflamatória em indivíduos com SSPT [68] e os autores concluíram que existiu um estado sistémico pró-inflamatório de baixo grau e os níveis de actividade pró-inflamatória (TNFα, IL1β) estavam relacionados com os níveis de sintomas nos doentes com SSPT. Noutro estudo realizado por von Kanel *et al* (2008) [69] verificou-se maior disfunção endotelial medida pela

concentração plasmática de factor tecidular solúvel nos indivíduos com SSPT. Outros trabalhos ligaram o SSPT com o tónus vagal e a hipercoaguabilidade. [62]

Neste ambiente de alterações hemodinâmicas e bioquímicas associadas ao *stress* crónico e excitação emocional, a lesão endotelial é promovida ou exacerbada induzindo o desenvolvimento de aterosclerose. Também se levanta a hipótese de que os indivíduos com SPTT têm maior predisposição para comportamentos negativos, como fumar e beber álcool, sendo esses factores de risco para doença coronária. [62]

2. Doença coronária e *stress*

Em 95% dos casos em que há manifestações clínicas de doença coronária, está subjacente um processo aterosclerótico mais ou menos marcado, processo esse que é progressivo, dinâmico, e que envolve o espessamento da parede arterial devido a deposição lipídica, inflamação e infiltração de células musculares lisas, macrófagos/"foam cells" e linfócitos T. [14]

Os factores psicossociais envolvidos tanto na aterosclerose, como na doença coronária incluem o estatuto socioeconómico baixo, a exposição crónica ao *stress* (sobretudo no trabalho), o isolamento social e o baixo suporte social. Além destes, a depressão, a ansiedade, a raiva e a hostilidade também podem contribuir para a doença coronária.[70]Os referidos factores podem actuar de duas formas: 1) pelo desenvolvimento mais precoce e mais marcado da aterosclerose, funcionando como promotores ou aceleradores do processo; 2) causando directamente eventos cardíacos (EAM, AI e morte súbita), em indivíduos susceptíveis, em que se verifica a maioria das vezes ruptura de uma placa de ateroma instável. [14]

Muitas revisões sistemáticas indicam que os factores psicossociais predizem a ocorrência de SCA. [6, 61] Factores psicológicos como a depressão, ansiedade, raiva/hostilidade, eventos de vida *stressores* agudos e crónicos e falta de apoio social podem afectar a progressão de doenças crónicas. [39] Os dados epidemiológicos e de estudos sobre fisiopatologia, sugerem cada vez mais, que a depressão, ansiedade, raiva/hostilidade podem ser factores independentes de risco cardiovascular. [61] É chegada a hora dos médicos reconhecerem o impacto dos factores psicossociais na DCV.

O estudo *Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size* (MILIS), realizado por Tofler *et al* 1990 (citado por Steptoe *et al* (2009) [14], foi o primeiro estudo em larga escala a avaliar os factores precipitantes emocionais. Dos 849 pacientes entrevistados em média 18 horas após o EAM, 18% reportou um transtorno emocional antes do início dos sintomas. No estudo *Triggers and Mechanisms of Myocardial Infarction* (TRIMM) por Willich *et al* 1991, citado por Steptoe e Brydon (2009) [14], 35% dos pacientes revelaram transtorno emocional ou *stress* algumas horas antes do EAM. Outros estudos revelaram níveis muito mais baixos de precipitantes emocionais. Numa metanálise que englobou 17 estudos, Culic *et al* (2005) [71] concluíram que 6,8% dos pacientes relataram *stress* emocional antes do início do EAM.

2.1. Doença coronária e *stress* agudo

2.1.1. Terramotos e outros desastres naturais

Os terramotos são experiências muito *stressantes*, devastadoras e surgem de forma inesperada. Os seus efeitos sobre os eventos cardiovasculares agudos têm sido estudados em diversos países, mas os resultados não têm sido completamente consistentes. [14]

No terramoto Northridge de Los Angeles, a 17 de Janeiro de 1994, verificou-se um aumento do número de mortes súbitas e mortes não-traumáticas. [72] Na semana anterior, o número médio de mortes súbitas por dia foi de 4,6 e no dia do terramoto houve 24 mortes súbitas. Apenas três destes casos estavam associados com actividade física não habitual. A salientar o impacto deste evento, um inquérito efectuado a mais de 100 hospitais mostrou um aumento de admissões por EAM, de 149 na semana anterior, para 201 na semana após o terramoto, o que corresponde a um aumento de 35%. Houve também um aumento de admissões por AI [73], assim como maior número de mortes por DCV em comparação com o mesmo período de anos anteriores. [72] Uma análise mais tardia das mortes no condado de Los Angeles [74], confirmou o aumento da mortalidade cardiovascular no período do terramoto e mostrou que não houve aumento das mortes por outras doenças cardiovasculares ou de causa não cardiovascular sugerindo um efeito precipitante do evento.

Estudos sobre o terramoto Hanshin-Awaji na região de Kobe no Japão, em 1995, mostraram resultados semelhantes, com um aumento substancial e significativo no número de pacientes admitidos por EAM no dia do evento. [75] Verificou-se também, após o terramoto, um aumento médio da PA e ausência da descida habitual da PA durante a noite (MAPA 24h: ausência do perfil *dipper* nocturno), um aumento da viscosidade sanguínea com aumento do

hematócrito e da actividade de marcadores pró-coagulantes como o fibrinogénio, o factor de von Willebrand e os D-dímeros**.**

No entanto, no terramoto Loma Prieta, de 1989, na área da Baía de São Francisco (Califórnia), não se verificou aumento das admissões por SCA. [14] Uma explicação plausível poderá ser pelo facto de o terramoto de Northridge e Hanshin-Awaki terem ocorrido na manhã de um dia de Inverno enquanto que o Loma Prieta ocorreu numa tarde de Outubro. Segundo Barnett e Dobson (2005) citado por Steptoe e Brydon (2009) [14], há uma maior susceptibilidade para EAM nos meses de Inverno e o início da manhã de fins-de-semana pode ser particularmente perigoso.

Em 1999, no terramoto de Taiwan, observou-se um aumento da FC relativamente aos minutos anteriores ao evento, em 12 pacientes que estavam com monitorização HOLTER. Verificou-se uma FC que aumentou até aos 160 batimentos/minuto e uma diminuição na variabilidade de "alta frequência" e um aumento da relação "baixa frequência/alta frequência" o que indica um aumento da actividade simpática e diminuição da parassimpática**.** [1]

Tsuchida *et al* (2009) [76] estudaram a população da Península de Noto (Japão) no período que se seguiu a um terramoto de grande gravidade e verificaram uma incidência aumentada de SCA e hemorragia cerebral.

Embora o elemento *stressor* agudo, intenso e inesperado, possa ser muito importante no contexto de um terramoto, não se pode esquecer outros factores contributivos para a ocorrência de eventos cardiovasculares agudos como sejam as modificações na medicação, dieta, hidratação e sono. No entanto, o *stress* emocional parece ser mais importante que o físico no desencadeamento de morte súbita. Bosch *et al* (2003) citado por Hata S. (2009) [77], mostraram que os *stressores* agudos podem promover recrutamento de células imunitárias para o subendotélio e acelerar a formação de placa de aterosclerose e complicações subsequentes. Para além disso o *stress* induzido por terramotos pode promover um estado trombogénico.[77] Neste contexto, emerge aqui a questão da necessidade de apoio médico competente, disponível e com actuação rápida.

Outras formas de desastres naturais têm sido associadas com eventos cardíacos: o nevão de 1978, em Massachusetts, associou-se a aumento do número de mortes por doença coronária. O exercício relacionado com o uso da pá para remover neve poderá ter contribuído para esse achado. Também as ondas de calor, como a ocorrida em Julho de 1995, em Chicago, associam-se com um aumento da morte de causa cardíaca. Um relato recente sugere que, ao

contrário do observado para as cidades do norte dos EUA, em Dallas, a taxa de EAM é mais alta durante os meses quentes de Verão. A desidratação por perda de fluídos e sal pela pele contribuem para a estase sanguínea que associado ao aumento de consumo de oxigénio que se verifica e a uma maior incidência de AVC com a sobrecarga fisiológica inerente pode fazer aumentar também a incidência de SCA. [73]

2.1.2. Eventos desportivos

Os grandes eventos desportivos podem ser muito *stressantes* para os adeptos o que, teoricamente, pode desencadear ou precipitar eventos cardíacos agudos. A análise da incidência da doença coronária aguda em Munique durante o campeonato mundial da FIFA 2006, que decorreu na Alemanha, revelou uma correlação positiva e uma relação "dependente da intensidade" entre *stress* mental agudo e eventos cardíacos, sendo os enfartes do miocárdio mais frequentes nos dias em que o jogo determinaria a progressão da Alemanha no campeonato e, sobretudo, se o jogo tivesse acontecimentos ou desenvolvimentos inesperados, como por exemplo, nos quartos de final contra a Argentina, em que o jogo se decidiu por penáltis. Nesse campeonato mundial, verificou-se um aumento de 2,7 vezes nas emergências cardiovasculares nos homens e 1,8 vezes nas mulheres nos dias em que a Alemanha jogou nos quartos de final e nas meias-finais. Nestes dias, o número de admissões por EAM e arritmias *major* aumentou cerca de três vezes, relativamente aos mesmos dias em anos anteriores. A incidência mais alta de eventos cardíacos ocorreu nas primeiras duas horas após o início dos jogos. O contexto das mortes ocorridas não é conhecido, pelo que é possível que o esforço físico, o *stress* emocional e o consumo de álcool tenham conjuntamente contribuído para despoletar os eventos cardíacos. Na final do campeonato, na qual a Alemanha não jogou, as taxas de EAM foram mais baixas. [78]

Carroll *et al* (2002) [79] estudaram admissões por EAM, em Londres, após a derrota da Inglaterra pela Argentina em penáltis durante o Campeonato de Mundo de Futebol de 1998. No dia do jogo, houve um aumento de 25% nas admissões por EAM, relativamente ao mesmo dia em anos anteriores. O aumento das admissões persistiu até dois dias depois do evento, retornando ao habitual ao 3ºdia.

Um importante jogo no campeonato Europeu de futebol de 1996 entre a França e a Holanda, terminou em penáltis, tendo ganho a França. A mortalidade cardiovascular após este jogo foi analisada na população holandesa com mais de 45 anos [14]. Houve um risco relativo (RR) de morte aumentado por EAM ou AVC de 1,51 [intervalo de confiança 95%, (IC 95%) 1,08-

2,09)] para os homens comparativamente aos cinco dias anteriores, mas não se verificou RR aumentado nas mulheres.

Outros estudos foram menos consistentes, mas nem todos envolveram jogos cruciais e finais complicadas para a equipa nacional. [14]

2.1.3. Guerra e Terrorismo

Documentou-se um aumento da incidência de EAM e morte súbita na área de Telavive, durante as fases iniciais da Guerra do Golfo, em 1991. Um inquérito levado a cabo em Israel mostrou um aumento de 58% na mortalidade no dia do primeiro ataque por míssil da Guerra do Golfo, que foi atribuída largamente à ocorrência de EAM e morte súbita. Estudos de outros locais de guerra produzem resultados mistos, mas a qualidade destes dados sobre as circunstâncias de guerra é variável, como se poderá depreender. [14]

Em 200 pacientes de Nova Iorque com desfibrilhadores-cardioversores implantados, verificou-se um aumento de 2,3 vezes na ocorrência de taquiarritmias ventriculares durante o mês após o ataque terrorista de "11 de Setembro de 2001", relativamente ao período entre Maio de 2001 e Outubro de 2002. [39] Verificou-se também um aumento nas admissões por EAM e taquiarritimias em comparação com admissões por AI, nos 2 meses seguintes ao "9/11". [80] Os autores daquelas publicações afirmaram que o *stress* do ataque terrorista terá causado o desenvolvimento de formas mais severas de doença cardíaca aguda, apesar de não ter havido um aumento na incidência absoluta[80], pois não se verificou aumento de morte de causa cardíaca ou admissões por doença coronária aguda imediatamente a seguir ao acontecimento. [14]

Mais recentemente, numa pesquisa nacional nos EUA, verificou-se que a incidência de doenças cardiovasculares diagnosticadas pelos médicos aumentou em mais de 50% nos três anos após o "11 de Setembro de 2001", após correcção estatística para os dados de saúde cardiovascular e mental obtidos anteriormente. É incerto se isto representa o factor agudo precipitante ou o impacto de *stress* crónico devido a preocupações constantes sobre terrorismo. [14]

3.2. Doença coronária e *stress* crónico

3.2.1. Síndrome Depressivo

A OMS classifica a depressão como uma das doenças emergentes a nível mundial. [10] A prevalência de depressão *major* ao longo da vida é de 16,2%. Em indivíduos com patologias de outro foro orgânico, esse valor sobe para 20-50% e para os sintomas depressivos moderados esta percentagem é ainda maior. Muitas vezes ocorre de forma insidiosa, levando a que a pessoa não distinga a situação como doença mas sim como parte da sua própria personalidade. [81]A primeira evidência publicada na literatura científica sobre os efeitos adversos da depressão, surge com Malzberg citado por Wei Jiang [81] em 1937, que verifica que pacientes com melancolia tinham uma taxa de morte significativamente maior do que a população geral, e 40% destes morriam de causa cardíaca. O maior impulso no reconhecimento da depressão como causa de doença coronária foi proporcionado pelas observações de Nancy Frasure-Smith. [63]

No estudo caso-controlo INTERHEART [82], que incluiu 25000 pessoas de 52 países, verificou-se um *odds ratio* de 1,55 para o risco de EAM na presença de depressão. O aumento do risco de doença coronária relacionada com a depressão ocorria tanto para as mulheres como para os homens e não foi encontrada uma relação "dose-resposta" entre depressão e o risco de EAM. Numa metanálise de 11 estudos prospectivos de indivíduos assintomáticos publicada por Rugulies *et al* (2002) [83], observou-se um RR de 1,49 (IC 95% 1,16-1,92) de doença coronária na presença de sintomas depressivos, aumentando este valor para 2,69 (IC95% 1,63-4,43) no caso de depressão clinicamente diagnosticada. Isto sugere uma associação "dose-resposta" entre depressão e SCA. Neste estudo os autores mostraram que quanto maiores os *scores* de sintomas depressivos, maior a frequência, gravidade e precocidade de eventos cardíacos.

De notar que indivíduos com patologia depressiva, mesmo que ligeira, tinham maior probabilidade de desenvolver doença cardíaca isquémica do que aqueles sem essa sintomatologia. Esse aumento de risco era independente de factores de risco convencionais, o que aponta para a depressão como factor de risco primário para o desenvolvimento de patologia coronária com manifestações clínicas.

Num estudo publicado por Steptoe (2006) [84], 18,2% dos pacientes incluídos, relataram episódios de depressão e tristeza duas horas antes do início dos sintomas cardíacos e, a análise "case-crossover", revelou uma probabilidade de 2,5 maior (IC 95% 1,05-6,56) para ocorrência

de SCA. Tendo em conta apenas os episódios de depressão ou tristeza severa, o *odds ratio* calculado foi de 5,08 (IC 95% 1,07-47,00). Neste estudo, não foi encontrada relação entre o início da SCA por sintomas depressivos e a gravidade clínica ou extensão da doença coronária subjacente. A relação entre depressão e SCA era mais comum em pacientes com baixo nível sócio-económico e nos que haviam experienciado eventos de vida severamente *stressantes* nas quatro semanas anteriores.

São escassos os estudos [6] que se debruçaram sobre a depressão *major*, possivelmente pela maior dificuldade diagnóstica. Já para os sintomas depressivos existe muito mais informação, usando para colheita dos dados o "Beck Depression Inventory" e a "Center for Epidemiological Studies Depression Scale". Estes questionários com *scores* apropriados têm mostrado e existência de uma relação entre sintomas depressivos e eventos cardíacos adversos no futuro. [83] Discute-se também que alguns tipos de depressão terão maior predisposição para despoletar eventos cardíacos. [6]

3.2.2. Hostilidade, raiva e baixo suporte social

A hostilidade é uma atitude negativa, cínica, desconfiada para com os outros. [85] Trocas sociais negativas como sarcasmo ou impaciência, tipificam indivíduos com hostilidade. A raiva é considerada uma emoção dentro de um campo mais amplo que inclui a agressividade e a hostilidade. [41] Pode ser definida como um estado emocional que consiste em sentimentos que variam de irritação ou aborrecimento, a fúria intensa ou cólera. Surge normalmente face a percepção de eventos ou acções injustas e envolve aspectos situacionais e traços da personalidade. Os indivíduos com dificuldades no manejo da raiva podem ter capacidades de comunicação interpessoal apropriadas e ser agressivos verbalmente ou ter outros "ressaltos", apenas quando provocados. A agressividade consiste em padrões de comportamento verbal ou físico como gritar, promover intimidações ou agressões físicas. [85]

A literatura científica há muito tempo que descreve certas características de personalidade, como a agressividade, ter conduta rígida ("hard-driving") e ser "cabeça dura" ("tough-minded"), episódios de raiva e hostilidade em indivíduos com doença cardíaca e HTA. [41] Essas observações despoletaram uma série de estudos nos anos 50 e 60 sobre a chamada personalidade tipo A. De acordo com Roseman e Friedman, esta define-se como alguém "hard-driving", ambicioso, competitivo, "time-urgent", com constante preocupação com prazos, irritadiço e "tightly wound". Os trabalhos iniciais revelaram que estes indivíduos teriam maiores níveis de colesterol e de doença cardíaca, comparativamente com os indivíduos com personalidade "tipo B" (pessoas relaxadas, facilmente sociáveis, geralmente sem um senso de

urgência exagerado) [86] Num estudo prospectivo, ("Western Collaborative Group Study") com mais de 3100 homens de meia-idade, verificou-se que os participantes com personalidade tipo A tinham duas vezes maior probabilidade de desenvolver doença cardíaca nos 8,5 anos subsequentes do que os com personalidade "tipo B". Isto corresponde a um risco equivalente ao de qualquer factor de risco cardiovascular tradicional. No entanto, a pesquisa posterior não confirmou esses achados. [41] Uma metanálise de estudos prospectivos, que decorreram entre 1966 e 1998, falharam em mostrar associação entre comportamento tipo A e doença coronária. [87]

A hostilidade é um dos precipitantes emocionais de síndrome coronária mais estudados [39] e foi o primeiro factor de risco psicossocial a ser reconhecido pela comunidade médica. [41] Uma revisão e metanálise por Miller *et al* em 1996 (citado por Everson-Rose e Lewis, 2005) [41] que assentou sobre 45 estudos publicados em 1996, concluiu que a hostilidade é um factor de risco independente para doença cardíaca e mortalidade em geral. A maioria dos estudos desde então tem encontrado associações positivas.

No estudo *Determinants of Myocardial Infarction Onset study* citado por A. Steptoe, L. Brydon (2009) [14], 2,4 % dos pacientes referiram ter estado com muita raiva ou furiosos nas duas horas antes do EAM sendo o *odds ratio* estimado de 4,0 (IC 95%, 1,9-9,4) para os que referiram ter sentido raiva, relativamente aos que não sentiram. Essa associação era independente da idade, sexo, factores de risco cardiovascular e do uso de bloqueadores β, sendo mais comum em pacientes com baixa situação socioeconómica. Strike *et al* (2006) citado por A. Steptoe, L. Brydon (2009) [14] , revelaram o mesmo, num estudo incidindo em 295 pacientes, com 17.4% destes revelando episódios agudos de raiva nas duas horas anteriores ao início dos sintomas. No estudo *Stockholm Heart Epidemiology Program* (SHEEP) [88] (n=1266) encontraram-se resultados semelhantes, com um *odds ratio* de 2,06 (IC 95%, 1,12-3,92). Esta maior percentagem estará relacionada com o uso de uma definição mais abrangente de raiva. Tal como no estudo *Onset*, a presença de raiva era mais comum em pacientes com baixa situação socioeconómica e não estava relacionada com factores de risco cardiovasculares, EAM num período anterior ou com a presença ou ausência de sintomas premonitórios. [14]

Numa revisão sistemática recente D Suls *et al*, 2005 [70] verificaram (em sete de 11 estudos) que a hostilidade era um factor de risco significativo para DCV.O estudo caso–controlo *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT), revelou que os homens com maior nível de hostilidade tinham maior probabilidade de morrer por DCV do que aqueles com baixo nível de hostilidade (*odds ratio* ajustado 1,61; IC 95%, 1,09-2,39) durante os 16 anos de *follow-*

up. [89] No *Normative Aging Study citado por Everson-Rose* e Lewis (2005) [41] (n=1778), cada aumento em um ponto nos scores de hostilidade, correspondeu a um aumento de 6% no risco de doença cardíaca em três anos (e, após sete anos de *follow-up*, os homens com maiores níveis de raiva de base tinham uma incidência 2,5 vezes maior de eventos coronários (EAM não fatal, doença cardíaca fatal e angina pectoris) do que aqueles com menores níveis de raiva. No estudo KIDH (a hostilidade predizia um risco superior a duas vezes para a ocorrência de EAM e mortalidade cardiovascular, em nove anos [90], que foi explicado em grande parte por factores de risco comportamentais. O estilo de expressão da raiva ("anger-out") estava associada a um maior risco de risco de AVC em oito anos de *follow-up* e tanto o "anger-out" (expressavam a raiva) como o "anger-in" (não expressavam a raiva) relacionavam-se com um aumento de quatro vezes no risco de aparecimento de HTA.

Um relatório recente do estudo de *Framingham citado por* Davidson (2008) [6], evidenciou uma associação entre raiva/hostilidade e desenvolvimento de fibrilhação auricular e causa cardiovascular de morte num período de dez anos e tal como no estudo ARIC (citado por Everson-Rose e Lewis, 2005) [41], mostrou a relação da expressão de raiva não só com a incidência de doença coronária (ajustado para a idade, sexo, raça/etnicidade) mas também com o risco de AVC. Ainda, no estudo CARDIA (citado por Everson-Rose e Lewis, 2005) [41], verificou-se que indivíduos no quartil superior para hostilidade e com sensação de urgência de tempo (característica das personalidades tipo A), tinham um risco cumulativo de 80% superior para desenvolver HTA em 15 anos.

É de notar que os efeitos prejudiciais da raiva e hostilidade e sua repercussão nos eventos coronários nas populações saudáveis foi maior nos homens do que nas mulheres, sugerindo que os homens são mais susceptíveis a esses factores. As repercussões da raiva e a hostilidade podem ser mediadas por vias comportamentais, promovendo comportamentos de alto risco como dieta desequilibrada, sedentarismo, tabagismo, insónia, ou baixa aderência ao tratamento. De facto, os efeitos aparentemente negativos da raiva e hostilidade na doença coronária deixaram de ser significativos tanto nas populações saudáveis como nas doentes após controlo para co-variantes comportamentais como o tabagismo, actividade física ou IMC e estatuto socioeconómico. [85]

Apesar disso, não se pode excluir a contribuição de factores não medidos que tenham confundido as associações e a existência de vias fisiológicas directas. A raiva e a hostilidade podem também modificar a susceptibilidade para doença coronária via desregulação do SNA (aumento nas concentrações dos factores inflamatórios e da coagulação (IL-6, PCR e

fibrinogénio)) e níveis elevados de cortisol [85]. Nos estudos de meta-análise, os *outcomes* estudados foram eventos cardíacos clínicos, mas a raiva e a hostilidade podem também influenciar o desenvolvimento de aterosclerose coronária ainda sem manifestações clínicas. Vários estudos demonstraram que a raiva e a hostilidade se associam a uma progressão mais rápida, subclínica, da aterosclerose [91, 92], isto, apesar de noutros estudos se demonstrar que o efeito é moderado pelo estatuto socioeconómico [93, 94]. Este facto sugere que as associações referidas podem dever-se ao impacto da raiva e a hostilidade no desenvolvimento da aterosclerose e os seus papéis como precipitantes agudos.

Os achados encontrados sugerem uma associação prejudicial entre raiva e hostilidade e doença coronária, apontando para a importância de investigação nesse campo. Uma metanálise recente [95] de ensaios controlados randomizados, relatou eficácia da intervenção psicológica em pacientes com patologia cardíaca. O resultado sugere que a prevenção com sucesso e o tratamento da doença coronária podem envolver uma abordagem multidisciplinar, incluindo não só terapia física e farmacológica convencional mas também um acompanhamento psicológico sobretudo se a raiva e a hostilidade são uma característica da personalidade do indivíduo.

3.2.3. Ansiedade

A ansiedade é uma emoção negativa relativamente ao futuro que surge de uma percepção de ameaça (interna ou externa, real ou imaginária) e falta de controlo e previsibilidade. Como é uma emoção muito comum e com a qual a maioria das pessoas lida facilmente, o seu impacto tende a ser subestimado. Está entre os sintomas e transtornos mais frequentes em psiquiatria. Devido a sua frequência na população em geral e em doentes cardíacos, uma actuação sobre esta poderia ter uma importância crucial a nível de saúde pública se reconhecida e tratada correctamente. [96]

Há muitos tipos de ansiedade, como a perturbação generalizada da ansiedade, ataques de pânico, disfunção obsessiva-compulsiva, síndrome do *stress* pós-traumático e várias formas de fobia, reacções ansiosas e ansiedade crónica. Em certas ocasiões é adaptativa, permitindo ao indivíduo responder a uma ameaça ou reagir, mas, quando se torna muito intensa e frequente, interferindo com a vida diária da pessoa, vai ter o efeito oposto. [96] O *Harvard Mastery of Stress Study* (citado por Figueredo, 2009) [39] examinou a fiabilidade da ansiedade severa expressa em testes de laboratório como marcador de susceptibilidade a futuras doenças cardiovasculares e outras doenças crónicas. Os investigadores usaram experiências *stressantes* em estudantes de colégio, como por exemplo, provas de aritmética com

provocação por um experimentador e confusão sónica ao ouvir a sua voz com atraso de 0,2 segundos enquanto tentava contar uma história de memória de forma o mais precisa e rápida possível, sob ameaça de choque eléctrico. Após 35 anos, a frequência de ansiedade severa foi de 59% nos que haviam desenvolvido DCV em comparação com 27% nos indivíduos saudáveis. Houve seis mortes, cinco das quais em pacientes que tinham experimentado ansiedade severa em resposta às experiências com *stressores* no colégio tantos anos antes.

Apesar de alguns estudos epidemiológicos indicarem que a ansiedade prediz eventos coronários agudos que ocorrem anos depois [97], há outros estudos que mostram resultados ambíguos [98]. No homem, muitos estudos são positivos para a relação entre ansiedade e DCV.

No *Normative Aging Study* [99] caracterizou-se a ansiedade em 735 homens com mais de 60 anos e sem doença coronária. Após 12,4 anos de *follow-up*, houve 11 enfartes do miocárdio no quartil de menor ansiedade em comparação com 29 no quartil de indivíduos com maior ansiedade. O RR aumentado (1,43) para EAM estava associado com cada aumento de um desvio padrão na ansiedade. Um outro estudo no qual se seguiram 1457 homens durante dez anos revelou um risco quatro vezes superior de DCV fatal, naqueles com maiores níveis de ansiedade, comparativamente com aqueles com níveis mais baixos. [100] Ainda, Kawachi *et al* (1992) citado por *Everson-Rose* e Lewis, 2005 [41] numa amostra de 34000 trabalhadores do sector da saúde, do sexo masculino, inicialmente saudáveis, observaram um risco de 2,45 vezes maior para DCV fatal relacionado com ansiedade fóbica.

Já nas mulheres a associação entre ansiedade e doença coronária manifesta é mais fraca, havendo também menos estudos. No *Framingham Heart Study* (Eaker *et al*, 1992 citado por *Everson-Rose* e Lewis, 2005 [41] após 20 anos de seguimento de 700 mulheres saudáveis, concluiu-se que os sintomas de ansiedade estavam significativamente associados com maior risco de EAM entre mulheres domésticas mas não nas mulheres empregadas.

A ansiedade pode estar associada a maior mortalidade, nomeadamente por morte súbita e maior morbilidade cardiovascular. [41]

3.2.4. *Stress* pós-traumático

A síndrome do *stress* pós-traumático (SSPT) é definida como a exposição a um evento potencialmente traumático conjuntamente com o reexperienciar o evento traumático, evitamento de recordações sobre o evento e embotamento emocional e hiperexcitação [62]. Envolve determinadas mudanças fisiológicas, como o aumento da FC e da PA. [101] Após este

evento pode ocorrer uma recuperação, a persistência crónica de sintomas ou recidivas pós-remissão. [62]

A SSPT é comum na população em geral, ocorrendo em 7% dos americanos durante a vida [62]. A prevalência verificada em mulheres é mais do que o dobro da verificada nos homens (10,4% vs 5%). De acordo com o *National Vietnam Veterans Readjustment Study* (NVVRS) citado por Bedi US, Arora R (2007) [101], nos anos 80, do aproximadamente meio milhão de veteranos do Vietname, 15,2% dos homens e 8,5% das mulheres sofria de SSPT, 15 anos após o seu serviço militar. A prevalência é muito mais elevada entre veteranos de guerra relativamente à população em geral. Num estudo recente, 13% de militares dos Estados Unidos (n=6201) que serviram no Iraque tinham rastreio positivo para SSPT. [102] Muitos estudos relataram maior prevalência de DCV e factores de risco entre pessoas com SSPT. [62]

Baseado numa amostra de homens que serviram o exército (*Normative Aging Study*) e não tinham doença coronária no início do estudo, verificou-se que, após dez anos de seguimento, para cada aumento de um desvio padrão do nível de sintomatologia, o risco de EAM não fatal e doença coronária fatal ajustado para a idade era de 1,26 (IC 95%, 1,05-1,51), mesmo após correcção para outros factores de risco coronário. Apesar dos sintomas de SSPT neste grupo serem leves a moderados, a presença daqueles tinha um "papel cardiotóxico" e havia uma relação "dose-resposta" entre o nível dos sintomas e o risco de doença coronária. De notar ainda, que os referidos sintomas tinham maior impacto no EAM e doença coronária fatal do que na angina. Os autores encontraram que apesar da depressão estar muitas vezes associada ao SSPT, este último estava associado a doença coronária de forma independente. [103]

No cerco de Leninegrado, observou-se um grande aumento da PA nos indivíduos estudados. Mesmo 50 anos depois os indivíduos que sobreviveram a esse evento, tinham uma PA e mortalidade por DCV aumentadas relativamente aos russos que não estiveram aí sitiados. [1] Outro estudo (Boscarino JÁ, 2008 citado por Kubzansky e Koenen (2009) [62] baseado numa amostra de homens com mais de 65 anos que serviram o exército americano na Guerra do Vietname mostrou um risco superior ao dobro ("hazard ratio" 2,25, IC 95%, 1,02-1,95) de mortalidade cardíaca mais precoce. Esses achados são consistentes com aqueles do *Normative Aging Study.*

Num estudo prospectivo [104], em que foram seguidas mulheres civis, com uma média de idades de 44,4 anos, durante 14 anos, mostrou-se que mulheres com cinco ou mais sintomas de SSPT relativo a um evento traumático ocorrido no ano anterior tinham um *odds ratio* de

3,21 (IC 95%, 1,29-7,98) para doença coronária relativamente aquelas sem estes sintomas. Estes resultados provam que os efeitos negativos do SSPT não estão só presente em militares. Na verdade, o *stress* pós-traumático é, como referido acima, mais prevalente em mulheres do que em homens, sendo que uma em cada nove desenvolvem SSPT em algum ponto da sua vida. [104]

3.2.5. Ataques de pânico

Pessoas que sofrem ataques de pânico têm muitas vezes medo de ter doenças cardíacas, devida a sintomatologia que experimentam. Antigamente dizia-se que não haveria relação entre ataques de pânico e doença cardíaca.

No entanto, dados de casos clínicos têm vindo a demonstrar que os ataques de pânico podem despoletar arritmias cardíacas (fibrilhação auricular ou ventricular), causar espasmo da artéria coronária (documentado por angiografia coronária) e precipitar EAM associado com espasmo coronário e trombose *in situ.* [63] De facto, estes pacientes apresentam um predomínio do controlo simpático sobre a FC e diminuição do tónus vagal cardíaco, resultando daí uma maior FC em repouso e menor variabilidade da FC associado aos ataques de pânico. No quotidiano esses doentes têm a actividade do SNS deprimida e o tónus vagal normal. A diminuição da variabilidade cardíaca predispõe, como referido, a arritmias potencialmente fatais e está relacionada com comprometimento das funções psicológicas de auto-regulação com a diminuição da concentração e da regulação emocional. [105]

Estudos epidemiológicos apontam para um aumento do risco de EAM e morte súbita nos pacientes com patologias do pânico. [41,63] Apesar disso, também aqui os resultados não têm sido consistentes. [41]

Conforme mencionado por Sardinha *et al* (2009), [105] certos autores (Shen BJ *et al*, 2008 e Grassi G, Kiowski W, 2002) são da opinião de que se deverá proceder a uma avaliação sistemática da presença de transtorno do pânico nos pacientes cardiovasculares e vice-versa, pela interconexão que se acredita existir entre estes dois tipos de patologia.

Neste campo ainda não foram encontrados estudos que a nível das ciências básicas permitam comprovar a causalidade entre ansiedade e doenças cardiovasculares. A maior parte dos estudos aponta para uma maior probabilidade de aparecimento de doenças cardiovasculares em pacientes com transtornos de ansiedade e no agravamento da condição cardiovascular, quando a ansiedade se manifesta nesses pacientes. [105]

3.2.6. Cuidador/prestador de cuidados de saúde

O *Caregiver Health Effects study* (Schulz R, e Beach S. 1999 citado por Dimsdale, 2008 [1]) mostrou que, num período de quatro anos, os cuidadores (n=400) tinham uma taxa de mortalidade 63% superior a dos não cuidadores (n=400). Esse aumento de risco era mais visível em cuidadores com patologia cardiovascular de base.

No *Diego Caregiver study* (citado por Dimsdale, 2008[1]) verificou-se que os cuidadores com *stress*, ao fim de seis anos, tinham um risco aumentado de desenvolver HTA. Também detectaram que os cuidadores tinham maior produção de D-dímeros, factores circulantes pró-coagulantes e mais disfunção do sono e níveis aumentados de citocinas inflamatórias plasmáticas.

3.2.7. Trabalho/profissão

Alguns estudos recentes sugerem que o *stress* mental, incluindo o que se verifica no trabalho, pode causar doença coronária. [82]

No trabalho do dia-a-dia, o modelo "demand-control" descreve duas dimensões principais: *demand* (solicitação) e controlo (latitude de decisão). Este modelo baseia-se na noção de que a solicitação, por si só não é *stressante*, se associada a um bom controlo sobre o trabalho e o ambiente de trabalho. Podemos então encontrar quatro situações diferentes: trabalhos com elevada solicitação e elevado controlo sobre o trabalho, como o que se verifica para os ditos "activos" (como por exemplo, advogado e médicos de clínica geral); trabalhos com alta solicitação mas baixo controlo, como o que se constata para os designados "tensos" (como empregados fabris ou condutores de autocarros); trabalhos com baixa solicitação e elevado controlo, como para os ditos "relaxados" (por exemplo, artesãos) e ainda, trabalhos com baixa solicitação e baixo controlo, como para os ditos "passivos" (como recepcionistas). Conforme este modelo, os indivíduos que trabalham em condições designadas "tensas", têm maior risco de desenvolvimento de doenças relacionadas com o *stress*. [106]

O apoio social no trabalho e durante os tempos livres modificada a tensão que pode levar ao *stress*, e, em alguns estudos, é usado juntamente com o modelo de *"demand-control"*. (Assim o papel da rede social no lidar com a tensão psicossocial vai determinar o desenvolvimento de doença. As condições de trabalho que envolvem elevada tensão e baixo suporte social, ditas "iso-tensão", são as piores. [106]

Eller *et al*, 2009 [106] efectuaram uma revisão sistemática, na qual, em sete estudos, examinou-se o impacto da falta de suporte social na incidência de doença coronária. Nos

homens, este efeito foi analisado em cinco estudos, três dos quais mostraram um aumento significativo (RR 1,28 (1,17 – 1,41), 2,0 (1,0 – 3,8), 2,36 (1,38 – 4,01), respectivamente, com IC 95%) no risco de doença cardíaca isquémica entre os participantes com falta de apoio social. (Hammar N *et al,* 1998; Alterman, 1994; de Bacquer *et al*, 2005) Dois desses estudos mostraram apenas uma tendência para um maior risco. (Andre-Petersson, 2007; Johnson *et al* 1996) Nas mulheres, um estudo (Andre-Petersson 2007) mostrou um aumento significativo de risco de doença cardíaca isquémica entre participantes com falta de apoio social (RR de 2,72, IC 95%, 1,42 – 5,22) enquanto que três verificaram apenas uma tendência nesse sentido (Hammar N *et al*, 1998, Kuper *et al*, 2006 e Lee *et al*, 2002). Ainda na mesma revisão, observou-se que a experiência de uma situação de "iso-tensão" nos homens, estava associada positivamente e de modo significativo a um risco de doença cardíaca isquémica (IC 95% 1,35 (1,16 –1,58); IC 95% 1,92 (1,15–3,21);IC 95%, 1,92 (1,05–3,54) respectivamente, em três análises de dados agregados (Hammar et al,1998, Johnson 1989) e dados derivados de auto-relato (de Bacquer et al, 2005). Nas mulheres, um estudo (Bjorntorp e Rosmond, 2000) demonstrou um aumento significativo (1,31, IC 95%, 0,99–1,73) de doença cardíaca isquémica na situação de "iso-tensão".

O modelo esforço-recompensa, por seu lado, refere-se a experiência individual de equilíbrio entre o esforço feito e a recompensa recebida. De acordo com este modelo, a situação mais *stressante* será aquela em que o esforço feito não é seguido de uma recompensa suficiente. A recompensa pode não ser apenas monetária, mas também inclui a estima associada ao trabalho, segurança no trabalho e perspectivas futuras a este nível. As pessoas com grande nível de comprometimento com o trabalho, estarão mais expostas a esse desequilíbrio, tendo maior risco de ficarem stressadas. [106]

Não se pode desconsiderar que, um dos mecanismos provavelmente envolvido no aumento do risco para DCV terá a ver com a alteração dos factores de risco pelo *stress* [82]. O estudo prospectivo *Whitehall II* [107], em funcionários públicos de Londres demonstrou que o *stress* crónico no trabalho é um importante factor de risco para a síndrome metabólica. O *stress* crónico no trabalho, definido como alta exigência e baixa latitude de decisões, estava associado a DCV (RR de 1,68) em 10308 funcionários civis de meia-idade em Londres. [55] Também foram encontradas associações entre *stress* no trabalho e comportamentos negativos (baixa actividade física e dieta desequilibrada) e consequências fisiopatológicas (diminuição da variabilidade da FC e concentrações plasmáticas mais elevadas de cortisol no início da manhã). Os autores concluíram que o *stress* do trabalho pode ser um importante determinante de DCV

entre a população em idade de trabalho, mediado indirectamente por efeitos nos comportamentos de saúde e directamente por estimulação de vias neuroendócrinas.

O estudo *INTERHEART* [82] incluiu mais de 24000 participantes (11119 casos e 13648 indivíduos no grupo controlo) em 52 países. Neste estudo verificou-se uma forte ligação entre *stress* mental crónico (em casa e no trabalho) e doença coronária. O risco foi de 2,1 vezes maior para EAM no grupo de estudo comparativamente ao grupo controlo. Esta associação foi tão forte como para a HTA, o consumo de cigarros e a dislipidemia.

De modo geral, os estudos indicam que há uma evidência moderada de que solicitações psicológicas elevadas, falta de suporte social e a situação de "iso-tensão" são factores de risco para doença cardíaca isquémica, nos homens. Os estudos feitos ao longo dos anos não encontraram evidência de que a falta de controlo seja um factor de risco para doença cardíaca isquémica. Vários estudos mostraram que a tensão no trabalho é um factor de risco, mas nos mais recentes, este facto poderá ser completamente explicado pela associação entre a solicitação e o risco de doença. Não se encontrou evidência suficiente sobre o desequilíbrio entre esforço e recompensa, injustiça, insegurança no trabalho ou elevado número de horas de trabalho nos homens. Para as mulheres a evidência foi insuficiente para qualquer efeito. Assim, futuras pesquisas terão que explorar mais o modo de medição e obtenção desses dados, em ambos os sexos. [106]

3.2.8. *Stress* conjugal

Uma análise longitudinal de 192 casais ao longo de 17 anos no Michigan categorizou-os em casais em que os dois comunicam a sua raiva, casais em que um indivíduo expressa a raiva e o outro suprime e casais em que ambos suprimem a raiva. [108] Nos 26 pares da última categoria houve 13 mortes (25%), sendo que em 27% destes casais morreu um parceiro, e em 23% morreram os dois. Nos restantes 166 casais que estavam nas primeiras duas categorias, houve 41 mortes (12,3%), sendo que em 19% destes casais morreu um parceiro e em 6% ambos.

O estudo *Framingham Offspring* debruçou-se sobre 1493 homens e 1501 mulheres casados, com uma média de idade de 48/49 anos. Nos homens, o estar casado mostrou-se benéfico no que diz respeito a uma menor mortalidade, o mesmo não ocorrendo nas mulheres. Mulheres que relataram guardar os seus sentimentos para si mesmas durante as discussões com os maridos, tinham um risco quatro vezes superior de morte comparando com as que os expressavam. De notar que, embora os homens demonstrassem mais frequentemente este comportamento, isto não se reflectiu no seu risco cardiovascular. O

sentimento de que o amor do companheiro por ela não era suficiente não estava associada a uma maior mortalidade global nas mulheres. Os homens que referiram alterações familiares por a esposa revelar aborrecimentos relativos ao trabalho, tinham um risco três vezes maior de desenvolver DCV em dez anos. A relação da satisfação com o casamento, felicidade e discussões matrimoniais com a mortalidade cardiovascular ou global não foram estatisticamente significativa quer nos homens, quer nas mulheres. Embora esses factores não tenham influência em indivíduos saudáveis, afectam o prognóstico cardiovascular em pacientes com DCV prévia. [109,110]

No estudo *MRFIT* citado por Eaker *et al*. (2007) [111] foram acompanhados homens durante nove anos verificando-se que aqueles que se divorciaram no curso do estudo tinham um risco de mortalidade cardiovascular 1,4 vezes maior comparativamente aos que continuaram casados.

Como referido por Eaker *et al.* (2007) [111], diversos estudos (Ebrahim *et al*, 1995 e Rosengren *et al*, 1989), em diferentes populações (britânica, sueca, respectivamente) de homens de meia-idade, mostraram maior mortalidade entre os não casados. O mesmo observou-se entre outros dois estudos (Ben-Shlomo *et al*, 1993, Valkonen, 1982; este último na população finlandesa) entre todos os grupos de homens não casados. Estes autores revelam ainda que num estudo na Holanda também verificou-se um maior risco de mortalidade por todas as causas (RR 1,7; IC 95%, 1,2 – 2,3) e para a mortalidade por doença coronária (RR 2,2; IC 95%, 1,2 – 4,2) nos homens não casados.

Nas mulheres existem menos estudos neste campo. Num estudo (*Study of Osteoporotic Fractures*) por Rutledge T, *et al* (2003) citado por E. D. Eaker et al, 2007 [111], em mulheres mais velhas (≥ 65 anos), encontrou-se que participantes não casadas tinham maior taxa de mortalidade cardiovascular relativamente às casadas Já no estudo finlandês referido anteriormente, o estado de casada não conferia benefício relativamente a mortalidade nas mulheres (idades de 35-74 anos). No *Healthy Women Study,* 393 mulheres preencheram um inquérito de sete ítens relativos à qualidade da relação conjugal. Através da ecografia carotídea mediu-se o aparecimento de placas de ateroma após 11 anos. Mulheres com baixa satisfação na relação conjugal tinham um maior número de placas em contraste com as mulheres mais satisfeitas. As mulheres solteiras tinham um valor intermédio no desenvolvimento de placas. Três anos depois, as mulheres com baixo grau de satisfação conjugal tinham uma progressão significativa para níveis moderado a severo de desenvolvimento de placas de ateroma relativamente as mulheres com maior satisfação. [112]

3.2.9. Discriminação

A discriminação racial/étnica é uma forma de *stress* crónico que pode ter um impacto no risco cardiovascular. Muitos estudos mostram que os negros americanos têm maior morbilidade e mortalidade cardiovascular do que os restantes americanos sendo possível que haja um componente da discriminação racial a contribuir para esses achados. A maioria dos estudos indica uma relação positiva entre a discriminação e menor bem-estar físico e mental mas a informação sobre a discriminação e a PA não é clara. [113] Albert *et al*, (2008) [113] num estudo de uma população multiétnica, verificaram que mais homens que mulheres relataram sofrer discriminação. De um modo geral, aqueles autores observaram que a percepção de discriminação étnico-racial não estava associada com aparecimento de aterosclerose coronária ou da aorta abdominal ou com biomarcadores de inflamação como a PCR, MCP-1 e a IL-18. Troxel *et al* (2003) citado por Albert *et al* 2008[113]) estudaram 109 mulheres negras [participantes do estudo *Women's Health Across the Nation* (SWAN)] e não encontraram associação significativa entre discriminação étnica/racial e aumento da espessura média-íntima da carótida. Lewis *et a*l (2006) citado por Albert et al 2008[113], verificaram que, entre 156 mulheres negras do estudo SWAN, não havia uma relação significativa entre discriminação étnica/racial e calcificação das artérias coronárias ou associação com biomarcadores inflamatórios (CRP, MCP-1 e IL-8). Apesar disso, não se pode desconsiderar a relação da percepção de discriminação e eventos cardiovasculares, pois outros processos, que não o desenvolvimento de aterosclerose ou a inflamação local ou sistémica, podem estar por de trás desta relação, como a instabilidade de placas ateroscleróticas, *stress* hemodinâmico e activação neurohormonal.

Num estudo recente (por Thomas *et al*, 2006 citado por Dimsdale, 2008[1]) foi examinado como é que a discriminação sentida se relacionava com a sensibilidade pressora em indivíduos saudáveis. Usando uma infusão intravenosa de fenilefrina, um agonista α, verificou-se que, independentemente da raça, aqueles que relataram maior discriminação tinham uma maior sensibilidade pressora (maior aumento da PA diastólica em resposta ao agonista do SNS).

4. *Stress* após evento coronário

Ao longo da análise da evidência sobre a relação de factores de *stress* crónico e agudo ficou patente a influência destes quer sobre indivíduos saudáveis, quer naqueles com doença cardiovascular de base. Em seguida pretende-se destacar a influência dos referidos factores no prognóstico dos indivíduos com patologia cardíaca prévia.

4.1. Síndrome depressiva

A depressão não só é causa de eventos cardíacos, como agrava o prognóstico nos indivíduos com doença cardíaca de base.[63, 84] A depressão é três vezes mais comum nos pacientes após EAM do que na população em geral. (Cerca de 15-20% dos pacientes com EAM têm critérios (de acordo com o "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" e o *Depression and Coronary Heart Disease: Recommendations for Screening, Referral, and Treatment*") para depressão *major* e uma percentagem ainda maior tem níveis elevados de sintomas depressivos. A prevalência de depressão parece ser maior entre mulheres da população em geral e em doentes cardíacos. Um estudo recente baseado no *National Health Interview Survey* (por Edege, 2007 citado por Lichtman et al, 2008[64]) referente a 30801 adultos, detectou uma prevalência de depressão *major* em 9,3% dos indivíduos com doença cardíaca relativamente a 4,8% nos indivíduos sem comorbilidades crónicas.

Nos últimos 40 anos, mais de 60 estudos prospectivos analisaram a relação entre a depressão e o prognóstico em pacientes com doença coronária. Tanto a depressão *major* como os sintomas depressivos, estão associados a um pior prognóstico em doentes com DCV. O consenso indica um risco pelo menos duas vezes maior de eventos cardíacos nos dois primeiros anos após EAM. [64]

Lesperance *et al* (2002) [114] estudou a sobrevivência a longo prazo após EAM em relação com o "Beck Depression Inventory Score" obtido durante a hospitalização relativa ao evento. Sintomas depressivos durante a admissão por EAM correlacionavam-se de forma positiva com a sobrevivência a longo prazo. Num estudo de metanálise, publicado em 2004, van Melle *et al* [115] que estudaram a relação prognóstica entre depressão pós-EAM e a mortalidade e eventos cardiovasculares, (englobando 22 estudos, 6367 pacientes pós-EAM e um *follow-up* médio de 13,7 meses), concluiem que a depressão pós-EAM está relacionada com a mortalidade em geral (*odds ratio* 2,38; IC95%,1,76-3,22; p <0,00001) e cardíaca (*odds*

ratio 2.39; IC 95% 1,77-3,77; p <0.00001) e a ocorrência de eventos cardiovasculares (odds ratio 1.95; IC 95%, 1,33-2,85;p=0.0006).

Barth *et al* (2004), citados por Jiang (2008) [81], estudaram a associação da depressão com a mortalidade, entre 11905 pacientes (20 coortes) pacientes com outras formas de doença cardíaca isquémica, como a ICC. Verificaram a existência de um impacto negativo da depressão na mortalidade dos pacientes com ICC. O risco de morte nos primeiros dois anos de seguimento era mais do que o dobro para os pacientes com sintomas depressivos mais elevados relativamente aos com baixo nível desses sintomas. Noutro estudo [116], que incluiu 1845 pacientes com ICC, seguidos de seis meses a quatro anos, observou maior taxa de morte e eventos secundários nos pacientes com depressão por oposição aos não deprimidos. O efeito negativo da depressão sobre a ICC foi independente da disfunção de base e da etiologia isquémica da ICC.

A prevalência de depressão na população com ICC é semelhante a da população pós-enfarte do miocárdio. [10] Tem se verificado uma influência negativa da depressão nos pacientes com ICC mas pouco se sabe sobre a influência da primeira sobre o risco de pacientes com doença coronária desenvolverem ICC. Num estudo, publicado por May et al. (2009) [10] o diagnóstico de depressão estava associada a um risco duas vezes maior de incidência de ICC (numa análise univariável) (HR: 2,00, 95% CI: 1,85 – 2,17, p <0.0001) e um risco um pouco mais atenuado na análise multivariável (HR: 1,50, 95% CI: 1,38 to 1,63, p <0.0001). Esse risco manteve-se mesmo para pacientes em terapêutica anti-depressiva. Abramson *et al.* (2001) e Williams *et al. (2002)* citados por May *et al* (2009) [10] obtiveram resultados semelhantes.

A ideia de que a relação existente entre depressão e doença cardíaca seria apenas devida a falta de adesão dos pacientes deprimidos à medicação e à auto-negligência já foi ultrapassada, não havendo mais campo para discussão ou "desavenças" entre a Cardiologia e Psiquiatria. A "American Heart Association" recentemente (pré-publicação on-line a 30 de Setembro de 2008) deixou o conselho de que todos os pacientes com doença coronária devem ser avaliados para a detecção de doenças do foro depressivo. [6] No entanto é importante não esquecer que certos comportamentos e características sociais dos pacientes deprimidos podem contribuir para o desenvolvimento e progressão da doença coronária (dieta, sedentarismo, adesão à medicação, consumo de tabaco, isolamento social e *stress* de vida crónico) [64]. De acordo Lichtman *et al* (2008) [64], DiMatteo *et al* (2000) verificaram que o risco de não adesão à medicação é três vezes superior nos pacientes deprimidos. Independentemente

da relação directa ou indirecta entre depressão e o prognóstico cardíaco, esta situação deve ser reconhecida e tratada.

Alguns médicos são relutantes ao início do tratamento da depressão em doentes que sofreram um evento coronário, pois consideram que é uma reacção normal ao acontecido que se resolverá espontaneamente. Porém, em muitos casos, a depressão pode pré-existir e continuar depois do referido evento. Não há ainda evidência de que o tratamento da depressão melhore o prognóstico cardíaco. No entanto, observa-se que os pacientes que não respondem a esse tratamento poderão ter maior risco de ocorrências cardíacas adversas. [64]

4.2. Hostilidade, raiva e baixo suporte social

Num estudo avaliou-se o impacto do baixo suporte social, da hostilidade e da raiva na progressão da aterosclerose coronária, em 137 pessoas com doença coronária de base (comprovada por angiograma coronário). Após dois anos, os indivíduos com baixo suporte social e maior expressão de raiva tinham um *odds ratio* de 30 para progressão de doença coronária relativamente aos que tinham um elevado suporte social e baixo nível de raiva. [117]

No entanto, uma revisão por Hemingway e Marmot (1999) [118] conclui que a raiva e a hostilidade, não são factores preditivos fortes de recorrência de eventos ou de mortalidade nos doentes coronários. São necessários mais estudos que incidam nas mulheres e nas minorias étnicas visto que a maioria dos estudos existentes referem-se a homens, sobretudo caucasianos. [41]

Apesar dos achados anteriores não terem sido sempre congruentes, Chida e Steptoe (2009) [85], na primeira revisão sistemática quantitativa que demonstrou sobre o tema, demostraram que a raiva e a hostilidade estão significativamente associadas, não só ao aumento de eventos coronários em populações inicialmente saudáveis, como também há um pior prognóstico em pacientes com doença coronária. Os efeitos da raiva e hostilidade foram um pouco maiores entre pacientes de populações com doença coronária do que na população saudável, verificando-se um aumento de mortalidade em estudos que envolveram doentes com DCV de base ("hazard ratio" 1,18, IC 95% 1,05-1,35, p=0,009). Isto vem apoiar a hipótese de que episódios de raiva relacionados com traços de personalidade de raiva e hostilidade aceleram a recorrência de doença coronária.

4.3. Ansiedade

A prevalência de ansiedade varia de 70-80% entre indivíduos que experienciaram um evento cardíaco agudo ou intervenção cardíaca e persiste a longo-prazo em cerca de 20-25% destes pacientes. Mesmo em indivíduos com diagnóstico de doença cardiovascular mas sem qualquer evento cardíaco agudo ou intervenção, 20-25% experimentam ansiedade. [96]

Em pacientes coronários, tem se encontrado uma associação entre níveis elevados de ansiedade e um pior prognóstico e recorrência dos eventos cardíacos após EAM. [41] De acordo com Moser (2007) [96] em quatro estudos (Moser e Dracup, 1996; Frasure-Smith *et al,* 1995, Denollet e Brutsaer, 1998 e Herrmann, 1998) níveis elevados de ansiedade eram preditores de eventos cardiovasculares (reenfarte, AI, morte de causa cardiovascular).

Níveis mais elevados de ansiedade associam-se também a pior qualidade de vida nestes pacientes e a complicações intra-hospitalares como disritmias letais, isquemia contínua e reenfarte. [96] Em dois estudos citados por Moser (2007) [96] (Moser e Dracup, 1996, Frasure-Smith, 1995) verificou-se que a ansiedade está relacionada de modo independente com maior risco de complicações intra-hospitalares em pacientes com EAM.

A ansiedade é um sentimento à escala mundial e presente em todas as culturas e etnias e percepcionada e vivenciada de acordo com as diferenças culturais. [96] Com isso em mente, foi realizado um estudo envolvendo pessoas de cinco países diferentes de modo a tentar determinar se existem diferenças nos níveis de ansiedade após enfarte do miocárdio. [119] O estudo envolveu 912 pacientes que sofreram EAM (127 da Austrália, 144 da Inglaterra, 136 do Japão, 128 da Coreia do Sul e 377 dos EUA). Verificou-se que os níveis de ansiedade pós-EAM eram semelhantes entre participantes dos diferentes países e todos apresentavam níveis altos de ansiedade a seguir ao evento, tratando-se esta reacção de um fenómeno universal. Num subestudo do referido anteriormente [120] observou-se, de um modo geral, níveis superiores de ansiedade nas mulheres (média ± DP:0,76 ±, 0,90; p=0,005) do que nos homens (0,57 ± 0,70) (p=0,005). De facto, confirmou-se que as mulheres têm mais ansiedade (níveis de ansiedade 25% superiores) após EAM do miocárdio do que os homens tanto nos países do Oeste como do Este, sendo que o dobro das mulheres relatou mais vezes ansiedade extrema comparativamente aos homens.

Para além de novos eventos coronários, a ansiedade associa-se a mortalidade meses a anos após EAM. [96] Frasure-Smith e Lesperance (2003) [121], que estudaram a mortalidade em 900 pacientes que sofreram EAM encontraram uma relação entre maior ansiedade e

mortalidade de causa cardíaca, mas que não se manteve significativa quando ajustada para a gravidade da doença. Ainda, de acordo com Everson-Rose e Lewis (2005), dois estudos (Blumenthal *et al*, 1979; Hermann *et a*l, 2000,) encontraram um papel protector da ansiedade em doentes coronários, associando-se neste último com maior sobrevida. Noutros três estudos (Mayou *et al*, 2000; Lane *et al*, 2000 e Welin *et al*, 2000) não se detectou qualquer relação entre ansiedade e *outcomes* cardiovasculares, como mencionado por Debra (2007) [96]

Kuhl *et al* 2009 [122] mostraram que a adesão à medidas de redução de risco cardiovascular (diminuição do *stress*, aumento da socialização e cessação tabágica) num período de quatro meses após EAM estava inversamente relacionada com a ansiedade. Verificou-se uma maior adesão ao longo do tempo na continuação de suplementos médicos, sobretudo da nitroglicerina. Isto poderá estar relacionado com sintomas derivados da ansiedade que se confundem com patologia cardíaca ou um aumento da segurança e diminuição da ansiedade aquando da toma da medicação.

4.4. Ataques de pânico

Os quadros ansiosos podem prejudicar o funcionamento e o prognóstico dos doentes com patologias cardiovasculares, É possível que tal associação ocorra indirectamente, em função da alta comorbilidade do transtorno de pânico com a depressão ou pelo aumento dos níveis de *stress* devido a ansiedade. Há evidência que sugere que a presença de ataques de pânico em doentes com patologia cardíaca pode provocar uma perfusão sanguínea deficitária, podendo levar a isquemia miocárdica. [105]

De acordo com Frasure-Smith *et al* (2008) (citado por Sardinha *et al*, 2009) [105] os sintomas depressivos nos pacientes que sofrem ataques de pânico são também um factor preditivo significativo de novos eventos cardiovasculares (*odds ratio* = 2, 85).

Por outro lado, pacientes que sofreram um evento cardiovascular agudo podem vir a constituir um grupo de risco para ataque de pânico devido a crenças desproporcionais sobre os seus sintomas físicos. Pode-se definir ansiedade cardíaca como um medo excessivo relacionado à interpretação de que manifestações cardíacas normais podem ser perigosas, o que pode gerar sintomas tais como dor ou desconforto torácico, mesmo na ausência de uma condição cardiovascular maligna. [105]

4.5. Trabalho

Num estudo citado por Dimsdale (2008) [1] e publicado por, Bosma *et al*, 1998 observou-se que o risco de recidiva de doença coronária em homens que tinham um desequilíbrio entre o esforço e a recompensa no trabalho estava aumentado 2,15 vezes. Aqueles indivíduos competitivos, muito comprometidos com o trabalho mas sem perspectiva de melhoria na carreira eram os que tinham maior risco. No mesmo sentido, uma coorte prospectiva, na qual se examinaram 972 pacientes com EAM que retornaram ao trabalho, demonstrou que o excesso de exigência e a baixa latitude de decisão era preditor independente de DCV recorrente num modelo de multivariáveis ajustado a 26 factores confundidores possíveis (*hazard ratio* de 2,00). [123]

4.6. Vida conjugal

Numa coorte do estudo de Stockholm foram seguidas mulheres durante cinco anos e verificou-se que o *stress* matrimonial estava associada a um risco 2,9 vezes superior de recorrência de eventos cardiovasculares enquanto que o *stress* no trabalho não era preditor de eventos coronários nestas mulheres. [109]

Como mencionado anteriormente, as associações da satisfação com o casamento, felicidade e discussões matrimoniais com a mortalidade cardiovascular ou global não foram estatisticamente significativa quer nos homens, quer nas mulheres previamente saudáveis. No entanto, a insatisfação com o casamento, infelicidade e discussões matrimoniais, podem piorar o prognóstico cardiovascular em pacientes com doença cardiovascular prévia. [109, 110]

5. Cardiomiopatia induzida pelo *stress* (agudo)

5.1. O que é a Cardiomiopatia deTako-tsubo (CTT)?

Classificada pela "American Heart Association" como cardiomiopatia primária adquirida e designada de cardiomiopatia induzida pelo *stress* é também conhecida como síndrome/cardiomiopatia de Takotsubo ou *apical ballooning* ou *broken heart syndrome* ou *ampulla cardiomyopathy*, constituindo uma entidade nosológica própria e uma causa rara de aneurisma ventricular esquerdo agudo, na ausência de doença coronária significativa. [124] A cardiomiopatia induzida pelo *stress* é uma cardiopatia de carácter reversível relacionada com o *stress* físico ou psíquico, predominando em mulheres na pós-menopausa e que mimetiza

muitas vezes uma SCA, podendo até culminar em choque cardiogénico. Caracteriza-se por dor torácica, alterações de isquemia no ECG, modificações da contractilidade segmentar médioapical e libertação limitada de marcadores de necrose miocárdio na ausência de doença coronária obstrutiva. Esta recebeu a designação de Tako-tsubo, pelos autores, devido á forma peculiar que o ventrículo esquerdo adquire, no ventriculograma, no final da sístole comparando-a ao típico vaso (termo em japonês "Tsubo") usado na pesca do polvo (termo em japonês "Tako").

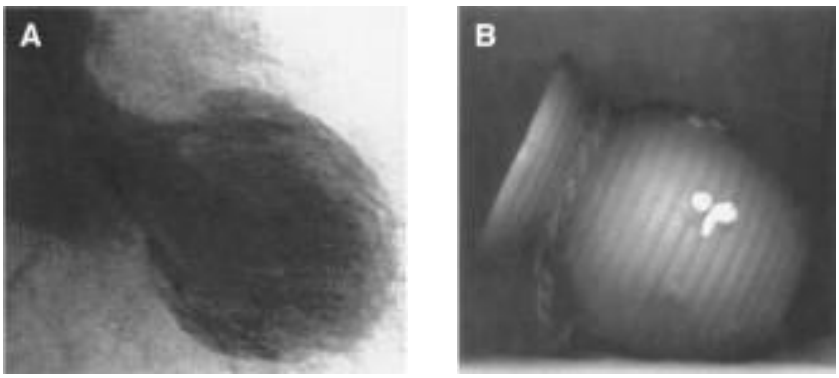


Figura 5. (A) Ventrículo esquerdo com o aspecto de *apical ballooning na ventriculografia; (B)* Armadilha de *octopus* retirado de Prasad *et al,* 2009. [125]

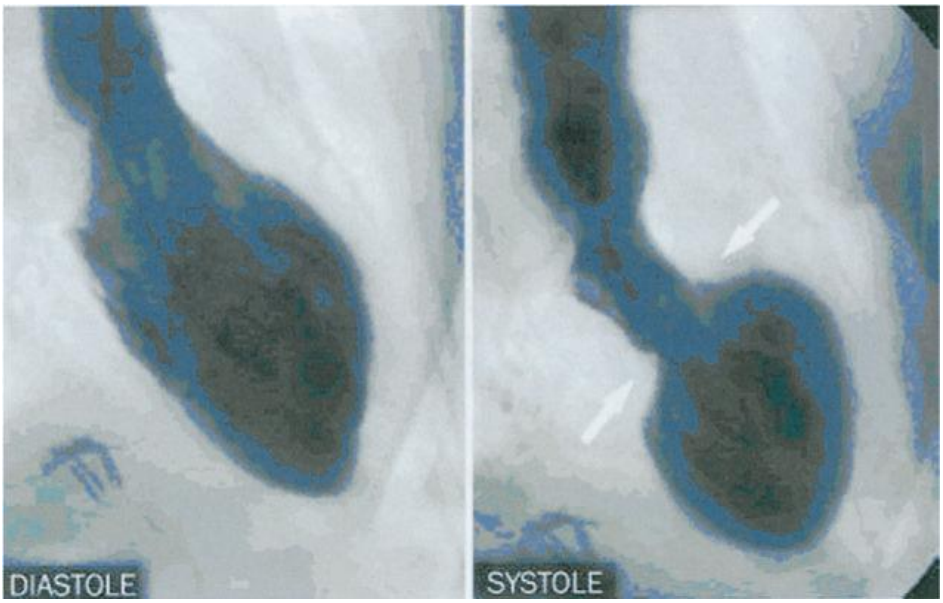


Figura 6. **Ventriculografia esquerda na cardiomiopatia de** ***stress.*** Ventriculografia esquerda na diástole (esquerda) e na sístole (direita) na incidência oblíqua anterior direita.No fim da sístole o ventrículo esquerdo adquire uma morfologia distinta com a sua porção basal contraída e e com dilatação apical. Retirado de Dismdale (2008) [1]

Esta patologia foi descrita na literatura mundial apenas em 1991, estando por isso relativamente pouco estudada até ao momento.

5.2 Epidemiologia

A exacta prevalência da CTT na população global ainda não está estabelecida. Considerava-se que a CTT estaria restrita apenas á população japonesa. No entanto, com o surgir da primeira série de casos descrita na Europa em 2003 o interesse nesta patologia tornou-se crescente e foram surgindo, por todo o mundo, mais séries de casos da CTT que incluíam por sua vez maior número de pacientes.

De todos os dados publicados na literatura pode afirmar-se que globalmente a Síndrome Takotsubo atinge cerca de 1,97% dos indivíduos diagnosticados com SCA, 88,8% dos casos ocorrem em mulheres com uma média de idades compreendidas entre os 58 e os 77 anos. Apenas 2,7% das doentes têm uma idade inferior a 50 anos.

5.3 Patogénese

Esta síndrome é tipicamente desencadeada por uma doença médica aguda ou por um *stress* intenso físico ou psíquico, como por exemplo, morte de familiares ou amigos particularmente se inesperada, abusos domésticos, discussões intensas, diagnósticos médicos "catastróficos", perdas financeiras ou no jogo, desastres naturais. [126]

No entanto, mesmo após uma história clínica cuidada esse evento pode não estar presente em aproximadamente 20% dos pacientes pelo que a ausência de tal evento não pode servir para excluir a CTT. A sustentar a ideia da existência de um evento precedente, estão vários estudos, de onde se destaca um que refere aumento da incidência da CTT após um sismo de grande intensidade na região de Niagata no Japão.

A sua patogénese não é conhecida. Apesar da apresentação clínica simular um enfarte agudo do miocárdio (EAM) habitualmente com supradesnivelamento do segmento ST, a arteriografia coronária não mostra lesões coronárias críticas ou importantes e apenas uma minoria de doentes revela espasmo coronário no teste de provocação com a acetilcolina. [126]

Os mecanismos postulados para a sua patogénese incluem excesso de catecolaminas, vasoespasmo coronário e miocardite. O excesso de catecolaminas pode levar a disfunção transitória do ventrículo esquerdo via disfunção ou espasmo da microcirculação ou mesmo causar obstrução médio-ventricular e potencial disfunção apical. Estudos posteriores vieram confirmar que o espasmo da artéria descendente anterior não poderia ser responsável pelo mau desempenho ventricular na síndrome Takotsubo [126, 127], uma vez que a presença de

espasmo coronário, nesta síndrome, é mais esporádico que uniforme. [127] As catecolaminas também podem actuar directamente com acção tóxica no miocárdio. [128]

No **Quadro II**, encontra-se, de uma forma sintetizada, os resultados de vários estudos realizados sobre a cardiomiopatia induzida pelo *stress*. Podemos ainda verificar que, no que diz respeito ao factor desencadeante, em 273 doentes, 32% vivenciaram situações de *stress* emocional e 37% vivenciaram situações de *stress* físico, momentos antes de apresentarem sintomas que os levassem a recorrer ao serviço hospitalar, onde viria a ser diagnosticada a CTT.

Quadro II. Dados demográficos e factores desencadeantes, registados nos vários estudos referenciados.

Referência	Número de doentes (mulheres)	Média de idades (intervalo)	Factores desencadeantes	
			***Stress* emocional**	***Stress físico***
Wittstein *et al.*(2005) [129]	19 (18)	58 (27-87)	19 (100%)	NR
Sharkey *et al.*(2005) [130]	22(20)	65 (32-89)	19 (86%)	7 (39%)
Inoue *et al.*(2005)[131]	18 (11)	76 (60-86)	2 (11%)	7 (39%)
Ibanez *et al.* (2005) [132]	11 (9)	72 (41-84)	3 (27%)	3 (27%)
Akashi *et al.*(2004)[133]	10 (9)	73 (57-85)	1 (10%)	5 (50%)
Bybee *et al.*(2004)[124]	16 (11)	71 (52-88)	6 (38%)	7 (44)
Kurisu *et al.*(2004)[134]	30(28)	70 (55-83)	5 (17%)	5 (17)
Matsuoka *et al.*(2003)[135]	10 (9)	68 (59-83)	3 (30%)	7 (70%)
Desmet *et al.*(2003) [136]	1 3 (1 2)	62 (45- 81)	3 (23%)	6 (46%)
Ito *et al.*(2003)[137]	10(7)	63 (56-83)	3 (30%)	4 (40%)
Abe *et al.*(2003) [127]	17 (14)	74 (54-91)	3 (17.6%)	6 (35.4%)
Tsuchihashi *et al.*(2001)[126]	88 (76)	67 (10-88)	18 (20%)	40 (45%)
Kawai et al.(2000)[138]	9 (9)	66 (53-82)	2 (22%)	3 (33%)
TOTAL	273 (233)	68	87 (32%)	100 (37%)

NR- não referenciado. Retirado e adaptado de Rajesh *et al,* 2006.

No estudo de Gianni *et al* (2006) [139] as concentrações plasmáticas de NA encontravam-se elevadas em 26 doentes dos 35 doentes estudados (74%). As concentrações plasmáticas de catecolaminas quantificadas na fase aguda encontram-se marcadamente elevadas quando comparadas com doentes admitidos com EAM em classe Killip III/IV, situações estas de edema agudo do pulmão/choque cardiogénico também de elevado "*stress* vital". No estudo realizado por Wittstein et al (2005) em 13 doentes a concentração plasmática média de AD foi de 1264 pg/mL nos doentes com CTT versus 376 pg/mL nos doentes com EAM e para a NA de 2284 pg/mL nos doentes com CTT versus 1100 pg/mL nos doentes com EAM.

5.4 Diagnóstico

Torna-se importante considerar a cardiomiopatia de *stress* como um possível diagnóstico em todas as mulheres, na pós-menopausa, que dão entrada no serviço de urgência com sintomatologia semelhante à de uma SCA, e que tenham sido sujeitas a *stress* físico ou emocional, e conjuntamente manifestem alterações no ECG discrepantes em relação ao grau de elevação dos marcadores biológicos cardíacos.

Ao realizar a ventriculografia do ventrículo esquerdo ou ecocardiograma, constata-se habitualmente uma hipocinésia/acinésia dos segmentos apicais e uma hipercinésia dos segmentos basais do ventrículo, que originam o *apical ballooning*. Esta conformação do ventrículo esquerdo é o que distingue esta patologia das restantes do foro vasoespástico, como a Síndrome X e a Angina de Prinzmetal, pelo facto de não serem evidenciadas alterações aquando da realização da coronáriografia. Ultimamente tem sido descrita uma variante, em que a acinesia é médio-ventricular.

No **Quadro III** apresentam-se os critérios de diagnóstico de acordo com diferentes autores, não havendo ainda um consenso mundial.

Quadro III. Diferentes Critérios de Diagnóstico para a CTT/Síndrome Takotsubo.

Critérios de Diagnósticos	Kawai *et al.* (2007)[140] (Guidelines Japonesas)	Bybee *et al.* (2004)[124]	Gaibazzi *et al.* (2009)[141]
Acinésia ou discinésia transitórias dos segmentos médios ou apicais do ventrículo esquerdo	Sim	Sim	Sim
Ausência de doença coronária obstrutiva ou de ruptura aguda de placa de ateroma	Sim	Sim	
Elevação do segmento ST de novo ou inversão da onda T no ECG	Sim	Sim	Sim
Ausência de traumatismo craniano significativo recente, hemorragia intra-craniana, feocromocitoma, miocardite ou miocardiopatia hipertrófica.	Sim	Sim	Sim
Envolvimento do ventrículo direito	Sim		
Obstrução dinâmica do ventrículo esquerdo	Sim		
Ocorrência de um *stress* significativo antes do evento e a RMN cardíaca no seu módulo de "*late Gadolinium enhancement*" não documentar necrose miocárdica.			Sim

5.5 Complicações e prognóstico

A mortalidade intra-hospitalar varia entre 0 e 8%. Tipicamente, os doentes que sobrevivem ao episódio agudo recuperam totalmente a função do VE entre 1 a 4 semanas. [142, 143]

Num estudo que envolveu 22 doentes, todos sobreviveram à primeira agudização da doença, dos quais dois pacientes tiveram uma segunda crise da doença despoletada por *stress* psicológico, num período de três e dez meses após , encontrando-se um dos doentes sob efeito de aspirina, estatinas, β-bloqueadores e IECAs. Podemos concluir que apesar de os indivíduos se encontrarem sob terapêutica preventiva, existe possibilidade de ocorrência de novo episódio da Síndrome Takotsubo. A recorrência estudada da CTT demonstrou que esta varia entre 3,1% e 11,4%.

No entanto, nos casos descritos em que o diagnóstico foi precoce e correctamente estabelecido, o prognóstico revelou-se bastante favorável.

5.6 Estudo de Caso

Doentes do Serviço de Cardiologia do Hospital de São João do Porto

Este é um estudo observacional e retrospectivo que teve como objectivo principal conhecer a realidade demográfica, clínica, diagnóstica e electrocardiográfica dos indivíduos com cardiomiopatia induzida pelo *stress* que foram internados e/ou seguidos no serviço de Cardiologia do Hospital S. João EPE entre os anos de 2004 e 2009. Teve ainda como outro objectivo, comparar esses com casos de CTT com os casos de EAM da parede anterior com supradesnivelamento de ST e distinguir as diferenças entre essas entidades mimetizadoras. Este estudo foi autorizado pela Comissão de Ética deste hospital.

Metodologia

Procedeu-se a colheita e análise retrospectiva de dados demográficos, clínicos, bioquímicos, das complicações, dos resultados electrocardiográficos, ecocardiográficos e obtidos no cateterismo cardíaco na fase aguda da doença.

Optou-se por circunscrever o tamanho da amostra dos casos de EAM da parede anterior com elevação de ST aos doentes admitidos sequencialmente no período compreendido entre Janeiro e Julho de 2008, apenas por razões de ordem logística (facilidade de acesso aos dados e exiguidade de tempo útil para proceder à pesquisa de dados de todos os casos ocorridos no período de 2004 a 2009.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: idades compreendidas entre 18 e 85 anos de idade e que cumprissem os critérios de Bybee *et al.* (2004) [124] para cardiomiopatia induzida pelo *stress* e que portanto tivessem: alterações do ECG (elevação de ST ou ondas T invertidas) na fase aguda da sintomatologia; realizado cateterismo na fase aguda que tenha revelado ausência de doença coronária significativa; presença de concentrações plasmáticas elevadas dos marcadores de necrose miocárdica; ventriculografia e/ou ecocardiografia com demonstração de acinésia ou discinésia transitórias dos segmentos apicais e médio-ventriculares associados com alterações regionais da motilidade parietal que se estendessem para além da distribuição do fluxo sanguíneo na dependência de um único vaso coronário epicárdico.

Relativamente aos casos de EAM da parede anterior usaram-se como critérios de inclusão os critérios propostos pela Sociedade Europeia de Cardiologia para o diagnóstico de enfarte (todos cumpridos e observáveis nos processos clínicos) e os seguintes critérios de

supradesnivelamento de ST: supradesnivelamento do segmento ST desde o ponto J de ≥ 0,2 mV nas derivações pré-cordiais V2 e V3 e ≥ 0,1 mV nas restantes.

Foram excluídos deste estudo todos os doentes que não cumprissem os critérios de inclusão previamente enunciados.

A amostra de doentes com cardiomiopatia de *stress* (objectivo principal deste trabalho) foi constituída por seis doentes todos do género feminino, e a amostra de doentes com EAM da parede anterior com elevação de ST foi constituída por 34 doentes

Análise Estatística

Os resultados são apresentados como média ± desvio padrão (DP) ou média ± SEM (erro padrão da média), para as variáveis quantitativas. Para analisar variáveis contínuas usou-se o teste de *t* de Student e para as variáveis categóricas usou-se o teste do Qui-quadrado. Foram consideradas diferenças significativas valores de $p < 0,05$.

Resultados

a) **Análise conjunta dos 6 casos de cardiomiopatia de *stress***

De forma a tornar mais fácil a comparação das características dos doentes apresentados, conjugaram-se os dados na Quadro IV.

A média de idade foi de 63,8 ± 13,3 anos (média ± DP). Todas as mulheres tinham pelo menos um factor de risco cardiovascular conhecido: 83% delas eram hipertensas e 50% tinham dislipidemia. Nesta série de 6 casos só foi possível apurar um factor *stressante* e despoletador da síndrome em 50% dos casos. A dor torácica esteve presente como manifestação clínica inicial em todas as doentes (tinham todas características compatíveis com isquemia miocárdica como causa subjacente). Verificou-se elevação do segmento ST com predomínio nas derivações pré-cordiais em cinco casos e particularmente envolvida a derivação V4 (o que apontaria para o envolvimento da artéria coronária descendente anterior). Em todos os casos foram documentadas alterações da cinética dos segmentos apicais (compatíveis com CTT) e disfunção sistólica moderada ou severa.

Quadro IV. Características demográficas, clínicas, laboratoriais e imagiológicas dos doentes com CTT.

Doente		1	2	3	4	5	6
Género		Feminino	Feminino	Feminino	Feminino	Feminino	Feminino
Idade (anos)		74	53	84	65	58	49
Factores de risco cardiovasculares		Dislipidémia	HTA Obesidade	HTA	HTA, Dislipidémia	HTA, Dislipidémia, Menopausa cirúrgica(49 anos)	HTA
Sintomas iniciais		Dor torácica	Dispneia; Dor torácica	Dor torácica e lipotimia	Dor torácica	Náuseas, vómitos, cólicas abdominais, Dor torácica	Dor torácica
Factor Desencadeante		-------	*Stress* emocional	-------	Stress emocional	-------	*Stress* emocional
Marcadores necrose miocárdica	Mioglobina	-------	Normal	Elevada	Elevada	-------	-------
	CK	Elevada	Elevada	-------	-------	Elevada	Elevada
	CK-MB	Elevada	Normal	Elevada	Elevada	Normal	Elevada
	Troponina I	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada
ECG		Supra ST (V2 e V3)	Supra ST e inversão onda T (V3 a V5)	Supra ST (V2 a V5)	Supra ST (V2 a V5)	Supra ST com inversão onda T (V1 a V3)	Supra ST (V1 a V3)
Ecocardiograma	Função Ventricular esquerda; Compromisso	Moderada	Moderada	Grave	Moderada a severa	Moderada	Moderada
	Motilidade segmentar	Acinésia apical e septal	Hipocinésia apical	Acinésia apical	Acinesia apical e septo	Hipercinésia basal e Hipocinésia apical	Acinesia apical
Coronariografia		Normal	Estenose ligeira da DA	Normal	Estenose ligeira da Cx	Normal	Normal

		(40%)		(40%)		
RMN cardíaca	-------	-------	Ausência de necrose	-------	-------	-------
Tempo de internamento	7 dias	5 dias	*35 dias	2 dias	2 dias	8 dias

Cx: artéria coronária circunflexa; DA: artéria coronária descendente anterior; supra: elevação do segmento ST.

*Internamento de 35 dias por terem surgido complicações: derrame pericárdico sem sinais de tamponamento cardíaco ou ruptura cardíaca de parede livre; bloqueio aurículo-ventricular do 3º grau (implantação de pacemaker provisório durante 2 dias); paragem cardíaca; ventilação mecânica durante 6 dias; choque cardiogénico (suporte com aminas: noradrenalina, dopamina, dobutamina); infecção respiratória nosocomial.

No **Quadro V** pode ver-se os valores das concentrações máximas de três marcadores de necrose miocárdica. O aumento verificado nas concentrações plasmáticas dos três marcadores referenciados pode considerar-se ligeiro e muito discrepante com o grau de compromisso da função sistólica do VE observado.

Quadro V. Concentração plasmática máxima (C_{max}) dos marcadores de necrose miocárdica.

Doente	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**Média ± DP**
CK (U/L)	320	216	-	-	224	218	**244,5 ± 50,5 ***
CK-MB (ng/mL)	37	8,7	20	8,9	5,6	6,23	**14,4 ± 12,2**
Troponina (ng/ml)	**8,98**	**1,5**	**6,34**	**5,83**	**0,342**	**0,428**	**3,9 ± 3,6**

CK: normal até 170 U/L; CK-MB: normal até 6 ng/mL; Cmax: concentração plasmática máxima; Troponina I: normal até 0,03 ng/mL.

* n=4

b) Cardiomiopatia de *stress versus* enfarte agudo do miocárdio da parede anterior com elevação do segmento ST

Foram incluídos no presente estudo retrospectivo e observacional, para além dos 6 casos já descritos, um total de 34 doentes com EAMST, que realizaram ECG de 12 derivações, cateterismo cardíaco e ecocardiograma transtorácico, no mesmo centro de investigação clinico-laboratorial (Serviço de Cardiologia, Hospital São João EPE). Este estudo incluíu, como já mencionado, doentes admitidos entre Janeiro de 2008 a Julho de 2008 inclusivé.

Demografia e factores de risco cardiovascular

No Quadro VI pode ver-se os dados demográficos e os factores de risco cardiovascular referentes aos doentes com CTT e EAM da parede anterior com elevação de ST. Não há diferença significativa das idades das mulheres com aquelas duas entidades nosológicas (p=0,10).

Quadro VI. **Dados demográficos e factores de risco cardiovasculares.**

	EAM parede anterior COM elevação de ST (n=34)	**Cardiomiopatia de *stress* (n=6)**	
Idade (anos)			
Média ± DP	58,2 ± 11,5	63,8 ± 13,3	P=0,27 (a)
Mínima	38	49	
Máxima	80	84	
Género			
Masculino (n)	N=27	-	
Idade (anos)	59,9 ± 11,0		
Feminino (n)	n=7	n=6	P=0,10(1)
Idade (anos)	51,3 ± 11,6	63,8 ± 13,3	
Factores de risco cardiovascular n (%)			
Diabetes mellitus	10 (29,4%)	0	
HTA	16 (47,1%)	5 (83%)	
Tabagismo	18 (52,9%)	0	
Dislipidemia	14 (41,2%)	3 (50%)	
Número de FRCV por doente			
1	9 (26,5%)	3 (50%)	
2	14 (41,2%)	3 (50%)	
3	7 (20,6%)	0	

4	0	0
Sem FRCV	4	0

(a) Teste *t* de Student.

Electrocardiografia

Bybee *et al* (2007) [144] publicaram valores de sensibilidade e especificidade para o critério electrocardiográfico esST <1,75mm em V2 + esST <2,5mm em V3 de 67% e 94%, respectivamente.

Quadro VII. Critério electrocardiográfico e elevação do segmento ST no EAM da parede anterior e na cardiomiopatia de *stress*.

esST <1,75mm em V2 e esST <2,5mm em V3	**EAM parede anterior COM elevação de ST (n=34)**	**Cardiomiopatia de *stress* (n=4)**
Sim	2 (5,9%)	3 (75%)
Não	32 (94,1%)	1 (25%)

Cardiomiopatia de *stress* (n=4): só foi possível analisar os ECG na admissão do SU em apenas 4 dos 6 casos. esST: elevação do segmento ST;

Teste do Qui Quadrado p= 0,0001

Neste estudo o critério proposto por Bybee *et al* (2007) [144] que a verificar-se permitirá o diagnóstico a favor de CTT foi positivo em 75% dos casos de CTT (limitação muito importante do estudo o facto do número de casos ser demasiado pequeno) e em apenas 5,9% dos casos de EAM.

Angiografia coronária

No Quadro VIII pode ver-se que em 79% dos casos de EAMST na parede anterior a artéria descendente anterior tinha uma estenose superior a 70% e em 62% dos casos encontrava-se mesmo ocluída. Em nenhum dos casos com o diagnóstico de CTT (todos com elevação de ST em V2, V3 e V4 que aponta para o possível envolvimento da artéria descendente anterior) se verificou doença coronária significativa (estenose superior a 70%).

Quadro VIII. Dados da angiografia coronária (realizada na fase aguda).

	EAM parede anterior COM elevação de ST (n=34)	**Cardiomiopatia de *stress* (n=6)**
DA ocluída	21	**0**
DA estenose> 70% (mas não ocluída)	6	**0**
Outras artérias coronárias (não DA)	6	**0**
Sem doença coronária significativa (<70% estenose)	**1**	6 **(2 casos com estenose de 40% na DA)**

DA: artéria coronária descendente anterior;

No **Quadro IX** pode ver-se os dados relativos à função sistólica do VE e aos marcadores de necrose miocárdica na fase aguda. Como se pode constatar a disfunção sistólica esteve presente em 83% dos doentes com EAM e em 100% dos doentes com CTT. A disfunção sistólica do VE do grau moderado ou severo verificou-se em 75% dos doentes com EAM e em 100% dos doentes com CTT. Apesar da disfunção moderada ou severa ser mais frequente nos doentes com CTT (na fase aguda) as concentrações plasmáticas dos marcadores de necrose miocárdica foram significativamente e mais baixas nos doentes com CTT.

Quadro IX.Função sistólica do VE e marcadores de necrose miocárdica na fase agudo

	EAM parede anterior COM elevação de ST (n=24)	Cardiomiopatia de *stress* (n=6)	
Função sistólica VE (Ecocardiografia)			
Normal	2 (8,3%)	0	
Compromisso Ligeiro	3 (12,5%)	0	
Compromisso Moderado	6 (25,0%)	4 (67%)	
Compromisso Severo	13 (54,2%)	2 (33%)	
Marcadores de necrose miocárdica			
CK-MB C_{max} (ng/mL) (média ± SEM)	217,9 ± 37,0	14,4 ± 5,0	p=0,01 (1)
Troponina I C_{max} (ng/mL) (média ± SEM)	81,2 ± 15,7	3,9 ± 1,5	P=0,02 (1)

No grupo dos doentes com EAM da parede anterior com elevação de ST houve seis casos que tiveram disfunção sistólica do VE moderada e no grupo dos doentes com CTT 4 casos. Na figura 7 pode ver-se que a diferença nas Cmax da troponina é significativa (p=0,03) quando se compara a função sistólica do VE igualmente comprometida (grau moderado; avaliação por ecocardiografia 2-D) nas duas populações de doentes estudados. Verifica-se portanto uma discrepância significativa entre um indicador indirecto da área de necrose miocárdica (troponina) e o grau de compromisso da função sistólica do VE. É sabido desde longa data que quanto mais elevado o valor da troponina maior a área de necrose e portanto mais miocárdio perdido e maior compromisso da função sistólica e pior prognóstico para o doente.

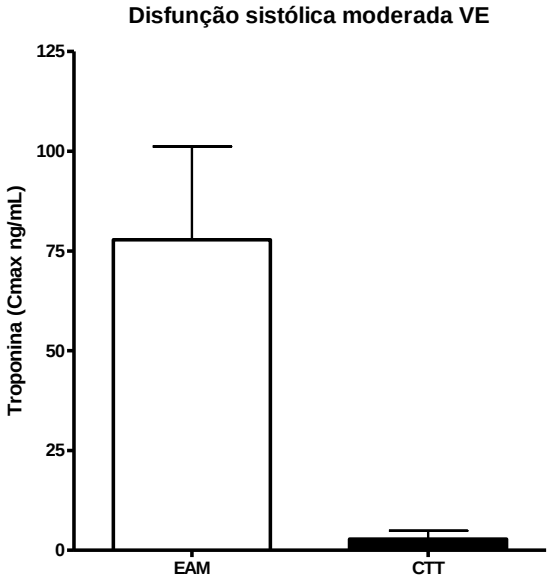


Figura 7. Concentrações plasmáticas máximas de troponina nos doentes com EAM da parede anterior com elevação de ST e nos doentes com Cardiomiopatia de *stress* (CTT) em que se registou disfunção sistólica do VE de grau moderado na fase aguda. P=0,03 (teste *t* de Student)

Limitações do estudo

A recolha dos dados foi retrospectiva e referente apenas aos doentes internados no Serviço de Cardiologia. Não foi pesquisada a hipótese de cardiomiopatia de *stress* nos serviços de Cirurgia e de Cuidados Intensivos do mesmo hospital o que traria certamente um acréscimo importante a este estudo. Tal constituiu certamente um viés de informação. As duas populações de doentes estudados foram admitidas em tempos diferentes e portanto pode existir outra fonte de enviesamento na análise dos dados (registos diferentes, operadores de ecocardiógrafos e ecocardiógrafos diferentes).

A avaliação qualitativa da função sistólica do VE através de ecocardiografia confere ao estudo um alto grau de subjectividade, uma vez que esta avaliação depende da experiência do observador e do próprio equipamento utilizado, tendo sido realizadas avaliações por observadores distintos, usando aparelhos diferentes e em períodos temporais diversos. Assim, reconhecemos que a avaliação quantitativa da função sistólica e da cinética segmentar (tão importante para caracterizar os doentes com cardiomiopatia de *stress*) poderá proporcionar resultados mais seguros e possivelmente distintos dos apresentados.

Também não foi possível saber a altura exacta em que foi realizada a avaliação electrocardiográfica na fase aguda, o que limita as comparações efectuadas uma vez que podemos estar a comparar avaliações realizadas com tempos de evolução díspares.

O número "reduzido" de casos de cardiomiopatia de *stress* também obsta a uma comparação mais fundamentada com os casos de EAMST da parede anterior, um dos grandes mimetizadores da CTT (ou vice versa).

Discussão

Na pesquisa efectuada, considerando as limitações referidas, foi possível identificar apenas seis casos no período compreendido entre 2004-2009 com critérios definitivos de cardiomiopatia de *stress* propostos por Bybee *et al.* (2004) [124]. Durante um período de sete meses (Janeiro a Julho de 2008), no mesmo Serviço de Cardiologia foi possível fazer o diagnóstico definitivo de 179 SCA (AI, n=31; EAMST, n=86; EAMST da parede anterior, n=34 e da parede inferior, n=28). Com estes números, e apesar do viés anunciado, é possível afirmar que a CTT é muito pouco frequente (cerca de um caso por ano) e que o seu grande mimetizador (pela apresentação clínica, electrocardiográfica e analítica semelhantes), o EAMST, foi motivo de internamento de uma média de cinco doentes por mês no período temporal referido. Esta muito baixa frequência da CTT como diagnóstico definitivo e causa de

internamento está de acordo com o publicado por outros autores, como por exemplo, Pilgrim *e Wyss* (2008) [145]. Aqueles autores numa revisão sistemática estimaram a prevalência da CTT num valor que variou entre os 0,7 e os 2,5%, num registo de 9521 indivíduos em que se suspeitou de uma SCA.

Neste estudo pudemos constatar que a apresentação clínica mais frequente foi a dor torácica e que como factor desencadeante desta patologia temos o *stress* emocional em três dos seis casos descritos, os restante não denotavam nenhum factor desencadeante. A sustentar a ideia da existência de um evento precedente, como em três casos do presente trabalho, estão vários estudos, de onde se destaca um que refere aumento da incidência da CTT (e também de morte súbita relacionada com esta síndrome) após a ocorrência de uma série de três sismos de grande intensidade (e cerca de 90 réplicas na semana seguinte) na região de Niiagata no Japão, em Outubro de 2004. [146] Naquele estudo verificaram-se 25 casos de CTT nas 4 semanas que se seguiram aos sismos comparativamente com apenas 1 caso ocorrido nas 4 semanas que antecederam os sismos e nenhum caso em 2003 e 1 caso em 2002 ($p < 0,01$).

O electrocardiograma de admissão revelou na maior parte dos casos supradesnivelamento do segmento ST na parede anterior. Os marcadores miocárdicos encontram-se elevados na grande maioria dos casos com valores da CK-MB global e significativamente mais elevados nos doentes com EAM do que nos doentes com CTT (217,9 ± 37,0 *versus* 14,4 ± 5,0; p=0,01) o mesmo verificado para os valores da troponina I (81,2 ± 15,7 *versus* 3,9 ± 1,5; p=0,02). Mesmo quando se compara apenas os indicadores de necrose miocárdica nos doentes com o mesmo grau de disfunção sistólica (moderada) do VE de ambos os grupos (EAMST da parede anterior e CTT) pudemos verificar que a elevação da troponina era significativamente maior nos doentes com EAM (77,8 ± 23,4 versus 2,81 ± 2,1; p=0,03) do que nos doentes com CTT. Isto é compatível com uma grande discrepância entre o compromisso da função do VE e o grau de necrose expectável pelo grau de elevação da troponina, descrito por vários autores, dentro dos quais Parodi *et al*, (2007). [147]

O ecocardiograma foi revelador, maioritariamente, de acinésia da parede apical e septal, e um dos casos apresenta acinesia da parede lateral. No que se refere ao cateterismo, todas as doentes possuíam as artérias coronárias sem doença significativa, isto é, sem estenoses coronárias superiores a 50% (quatro doentes sem estenoses e duas com estenoses de 40%). Na maioria (cinco) das doentes houve restabelecimento de todos os parâmetros alterados num prazo máximo de oito dias e num mínimo de um dia. Uma delas esteve internada 35 dias

devido a várias complicações também descritas na CTT, por exemplo, por Pilgrim e Wyss, (2008) [145] (derrame pericárdico sem sinais de tamponamento cardíaco ou de ruptura cardíaca de parede livre; bloqueio aurículo-ventricular do 3º grau e implantação de pacemaker provisório durante dois dias; paragem cardíaca; ventilação mecânica durante seis dias; choque cardiogénico com necessidade de suporte com noradrenalina, dopamina e dobutamina); infecção respiratória nosocomial).

Neste trabalho, os doentes com EAM da parede anterior com elevação de ST e os doentes com CTT tiveram a mesma forma de apresentação clínica, electrocardiográfica e aumento das concentrações plasmáticas dos marcadores de necrose miocárdica (com as diferenças salientadas previamente). Diferiram no tipo, grau de lesão e extensão da doença coronária aterosclerótica como subjamente publicado (ausência de doença coronária na CTT e doença coronária significativa em 72% dos doentes com EAM). O grau de disfunção sistólica do VE na fase aguda não foi substancialmente diferente.

Conclusão do estudo de caso

A Síndrome Takotsubo é, portanto, uma entidade rara, que poderá no entanto ser subestimada, pelo que deve ser considerada no diagnóstico diferencial do EAM. Apesar do carácter transitório, na fase aguda pode atingir proporções de gravidade. É ainda necessária uma maior investigação de forma a melhor caracterizar esta nova entidade.

Conclusão

A doença coronária continua a ser uma patologia de grande impacto a nível Mundial, com taxas de mortalidade e morbilidade elevadas. Sendo assim, importa conhecer e saber lidar com todos os factores precipitantes e agravantes desta doença, inclusive os factores psicossociais.

Compreende-se que não seja fácil a medição desse tipo de factores, tendo em conta a sua variabilidade de acordo com a duração da resposta emocional, a altura de vida do acontecimento e a causa deste e das características do sujeito (idade, inteligência, exposição anterior ao trauma e disfunção psiquiátrica pré-existente). Apesar dessas limitações tem surgido cada vez mais evidência da relação entre factores psicossociais, stress e doença coronária e actualmente já não se contesta a importância do *stress* mental agudo como

precipitante de eventos cardíacos nem do *stress* crónico como factor iniciador de patologia aterosclerótica e cardiovascular. De facto, o stress agudo ou crónico, consiste num desafio orgânico de relevo, activando respostas biológicas endógenas que se podem associar a uma maior progressão/progressão mais rápida do processo aterosclerótico e a uma maior incidência de eventos coronários.

O conhecimento crescente sobre a fisiopatologia do *stress* permite-nos entender a sua relação com os factores de risco cardiovasculares mais comuns, as suas consequências físicas, emocionais e comportamentais e abre portas a intervenções terapêuticas/psicoterapêuticas baseadas em evidência.

Globalmente, podemos verificar a existência de uma relação entre factores de *stress* abordados ao longo deste trabalho e doença coronária.

Nas situações de *stress* agudo aqui expostas, verificamos que nos terramotos e outras catástrofes naturais, a maioria dos estudos revela um aumento do número de mortes e de eventos cardiovasculares (nomeadamente EAM) e ainda alterações que predispõem a esses eventos (aumento da PA, aumento da FC, aumento da viscosidade sanguínea). Nas situações de catástrofes criadas pelo Homem, como a guerra e o terrorismo, a colheita de dados para estudos é, obviamente, dificultada, sendo a qualidade dos dados variável. Apesar disso os estudos existentes indicam também um aumento relevante da mortalidade cardiovascular. O "11 de Setembro de 2001", foi uma catástrofe que marcou o Mundo – qualquer um de nós se recorda da situação e local aonde nos encontrávamos quando tivemos conhecimento desta situação. Na população de Nova Iorque, reflectiu-se com aumento de taquiarritmias, não ocorrendo, de imediato, aumento do número de mortes cardíacas nem de eventos cardiovasculares, mas ao que tudo indica, permaneceram sequelas no agravamento e incidência de doença cardiovascular, nos anos seguintes. Não será preciso ir-se a situações tão extremas, pois situações usuais, como visualização de jogos de futebol, sobretudo relativos a campeonatos importantes (mundiais ou europeus) e em jogos decisivos associam-se a um aumento de eventos coronários e morte por esta causa.

Relativamente aos factores de *stress* crónicos analisados, vimos que a depressão ou sintomas depressivos, um dos factores mais estudados, aumenta o risco de doença coronária, não havendo ainda um consenso sobre uma relação "dose-resposta" e sendo também necessários mais estudos sobre a depressão major de modo a compreender se diferentes tipos de depressão têm maior ou menor efeito cardiovascular. Esta doença é mais frequente entre

pacientes que sofreram eventos coronários, e agrava o prognóstico e o risco de insuficiência cardíaca nestes pacientes.

Actualmente já não se considera tão importante a personalidade tipo A no risco cardiovascular como se considera a hostilidade e raiva, pois essas últimas associam-se, de modo geral, a maior risco de evento coronário e de mortalidade cardíaca, quer em pessoas saudáveis quer em pacientes com doença coronária.

A ansiedade também está relacionada com o aumento do risco coronário, sobretudo nos homens, sendo essa relação mais fraca nas mulheres. Está é uma emoção muito frequente após enfarte do miocárdio ou após intervenção cardíaca, mais vezes relatada por mulheres e associa-se, em geral, a pior prognóstico e recorrência de eventos coronários, pior qualidade de vida e maior risco de complicações intra-hospitalares. Apesar disso, alguns estudos falam num papel protector da ansiedade, possivelmente relacionado com maior adesão terapêutica, mas este tópico ainda é controverso. A síndrome de stress pós-traumático, mais prevalente nas mulheres e em militares, estabelece, de acordo com a evidência mais recente, uma relação de "dose-resposta" entre os sintomas dessa síndrome e o risco de evento coronário. No caso dos ataques de pânico, verificam-se algumas alterações hemodinâmicas (como aumento da frequência cardíaca) que poderão predispor a patologia cardíaca, mas ainda não existe prova de causalidade. Por outro lado os pacientes com doença cardíaca de base poderão ser grupo de risco para ataques de pânico, pela crença que têm sintomas cardíacos, mesmo sem doença.

Os cuidadores/prestadores de saúde, estão sujeitos a um stress constante e de facto verifica-se neste grupo um maior risco de hipertensão arterial e predisposição para formação de trombos, que aumentarão o risco de eventos coronários. Esta é uma área de interesse crescente e estudos futuros fornecerão dados mais consistentes.

No referente ao trabalho/profissão como factor de *stress*, vemos que, pessoas sujeitas a situação de maior tensão e sobretudo de isotensão (elevada solicitação e baixo controlo) têm de facto maior risco coronário. De igual modo, em pacientes com história de doença coronária, a situação de desequilíbrio entre esforço e recompensa na vida profissional aumenta o risco de recidiva.

A satisfação com a vida conjugal terá também influência no desenvolvimento da aterosclerose e consequentemente no risco cardiovascular. Observa-se em alguns estudos maior risco coronário em homens e mulheres não casados ou que se divorciam, para além de

maior risco de recorrência de eventos cardiovasculares associados também a insatisfação com o casamento, discussões matrimoniais e infelicidade, em pessoas com doença prévia.

A discriminação, é um factor que começa a ser estudado, não havendo, ao que parece, influência no desenvolvimento da aterosclerose. De qualquer forma serão necessários estudos que se debrucem sobre outros mecanismos como a instabilidade da placa aterosclerótica, stress hemodinâmico e activação neurohormonal até que se possa excluir esta relação.

Assim, também nesta revisão ficou patente a existência de uma relação entre *stress* e doença coronária, incitando a busca de novas intervenções terapêuticas, de modo a minimizar o risco.

Agradecimentos

Ao Professor Manuel Vaz da Silva.

Bibliografia

1. Dimsdale JE. Psychological stress and cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2008; 51(13):1237-1246.
2. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA 1992; 267: 1244–1252.
3. Cohen S, Kessler RC, Gordon LU. Measuring stress: A guide for health and social scientists. New York: Oxford University Press 1995.
4. Araújo CH, Vieira FLH, Lima EG. Work stress and arterial hypertension. Rev Bras Hipertens 2007; 14(2): 112-115.
5. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17e. Mcgraw- hill, 2008:1527-43.
6. Davidson KW. Emotional predictors and behavioral triggers of acute coronary syndrome. Clevel Clin J Med. 2008; 75(Suppl 2):S15-S19.
7. Zhang J, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States 1989 to 1998. Circulation 2001; 104:2158-63.
8. Miniño AM, Heron MP, Murphy SL, Kochanek KD. Deaths: Final data for 2004. National Vital Statistic Reports 2007; 55, Nº19.

9. Heart Disease and Stroke Statistical Update. American Heart Association 2007.
10. May TM, Horne BD, Carlquist JF, Sheng X, Joy E, Catinella AP. Depression After Coronary Artery Disease Is Associated With Heart Failure. J Am Coll Cardiol 2009; 53:1440–7.
11. Wilson PWF. Epidemiology and prognosis of coronary heart disease. Em: Uptodate 2010 (www.uptodate.com).
12. Reimer WS, Simoons ML, Boersma E, Gitt AK. Cardiovascular diseases in Europe, Euro Heart Survey 2006, European Society of Cardiology.
13. Instituto Nacional de Estatística; INE – DGS/MS; Em: www.pordata.pt)
14. Steptoe A, Brydon L. Emotional triggering of cardiac events.Neurosci Biobehav Rev. 2009 Feb; 33(2):63-70.
15. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: Circulation 2001; 104:2855.
16. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. Global burden of cardiovascular diseases: part I: Circulation 2001; 104:2746.
17. Tu JV, Nardi L, Fang J, et al. National trends in rates of death and hospital admissions related to acute myocardial infarction, heart failure and stroke, 1994-2004. CMAJ 2009; 180:1304.
18. Fox CS, Evans JC, Larson MG, et al. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. Circulation 2004; 110:522.
19. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. Circulation 2009; 119:1728.
20. Hardoon SL, Whincup PH, Lennon LT, et al. How much of the recent decline in the incidence of myocardial infarction in British men can be explained by changes in cardiovascular risk factors? Evidence from a prospective population-based study. Circulation 2008; 117:598.
21. Goyal A, Yusuf S. The burden of cardiovascular disease in the Indian subcontinent. Indian J Med Res 2006; 124:235.
22. Rodriguez T, Malvezzi M, Chatenoud L, et al. Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in the Americas: 1970-2000. Heart 2006; 92:453.
23. Critchley J, Liu J, Zhao D, et al. Explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999. Circulation 2004; 110:1236.

24. Donges K, Schiele R, Gitt A, et al. For the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) and Myocardial Infarction Registry (MIR) Study Groups. Incidence, determinants, and clinical course of reinfarction in-hospital after index acute myocardial infarction (results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction [MITRA], and Myocardial Infarction Registry [MIR]). Am J Cardiol 2001; 87:1039.
25. Timothy W, Smith E, Michael E. Cain Sudden cardiac death: Epidemiologic and financial worldwide perspectiveJ Interv Card Electrophysiol 2006; 17:199–203
26. Kannel WB, et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease – six year follow-up experience. Ann Intern Med 1961; 55: 33-50.
27. Grundy SM, et al. Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations. J Am Coll Cardiol 1999; 34:1348 –59.
28. Light KC, Girdler SS, Sherwood A, et al. High stress responsitivity predicts later blood pressure only in combination with positive family history and high life stress. Hypertension 1999; 33:1458-1464.
29. Williams RB. Blood Pressure Reactivity to Psychological Stress: A New Risk Factor for Coronary Disease? Hypertension 2006; 47; 329-330.
30. Wech GW, Jacobson AM, Weinger K. Aspectos psicossociais e diabetes tipo 2. Diabetes tipo 2: Princípios e Prática, 2ª edição (portuguesa).
31. Kyrou I, Chrousos GP, Tsigos C. Stress, Visceral Obesity, and Metabolic Complications Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006; 1083:77–110.
32. Salmon P. Effects of Physical Exercise on Anxiety, Depression and Sensitivity to stress: A Unifying Theory. Clinical Psychology Review 2001; 21:33–61.
33. Jon D. Kassel, Laura R. Stroud, Carol A. Paronis Smoking, Stress, and Negative Affect: Correlation, Causation, and Context Across Stages of Smoking. Psychological Bulletin Copyright 2003 by the American Psychological Association 2003; 129:270–304.
34. Rohrer JE, Stroebel RJ. Does moderate fruit and vegetable intake protect against frequent mental distress in adult primary care patients? J Altern Complement Med. 2009; 15(9):953-5.
35. Kalant H. Stress-related effects of ethanol in mammals. Critical Reviews in Biotechnology 1990; 9(4):265-272.
36. Tsigos C, Chrousos GP. The neuroendocrinology of the stress response. In: Hunt W, Zakhari S. Stress, Gender, and Alcohol-Seeking Behavior. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Research Monograph No. 29. Bethesda, MD: the Institute, 1995.

37. Eskay RL, Chautard T, Torda T, Hwang D. The effects of alcohol on selected regulatory aspects of the stress axis. In: Zakhari S, ed. Alcohol and the Endocrine System. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Research Monograph No. 23. Bethesda, MD: the Institute, 1993.
38. Brown SA, Vik PW, Patterson TL, Grant I, Schuckit MA. Stress, vulnerability, and adult alcohol relapse. Journal of Studies on Alcohol 1995; 56(5):538-545.
39. Figueredo, VM. The time has come for Physicians to Take Notice: The impact of Psychosocial Stressors on Heart. The American Journal of Medicine 2009; 122:704-712.
40. Vale S. Psychosocial stress and cardiovascular diseases. Postgrad Med J 2005; 81:429-435.
41. Everson-Rose SA, Lewis TT. Psychosocial factors and cardiovascular diseases. Annu Rev Public Health. 2005; 26:469-500.
42. Dimsdale JE, Irwin M, Keefe FJ, Stein MB. Stress and Psychiatry. In: Benjamin J, Sadock. Klapan& Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Virginia. 2004; 8th Edition. Lippincott Williams & Wilkins,2004; 2180-2195.
43. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. Circulation 1999; 99:2192-2217.
44. Bottiglieri T, Laundy M, Crellin R, et al. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69:228–32
45. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, et al. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. J Am Coll Cardiol 2005; 46:937.
46. Rackley CE, Weissman NJ. The role of plaque rupture in acute coronary syndromes. Em Uptodate 2009 (www.uptodate.com)
47. Narula J, Finn AV, Demaria AN. Picking plaques that pop. J Am Coll Cardiol 2005; 45:1970.
48. MacNeill BD, Jang IK, Bouma BE, et al. Focal and multi-focal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2004; 44:972.
49. Nakajima T, Schulte S, Warrington KJ, et al. T-cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. Circulation 2002; 105:570.
50. Laine P, Kaartinen M, Penttila A, et al. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. Circulation 1999; 99:361.
51. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. Circulation 2000; 101:1372.

52. Steptoe A, Brydon L. Psychosocial factors and coronary heart disease: the role of psychoneuroimmunological processes. In: Ader R. (Ed.). Psychoneuroimmunology. 2007. 945–974.
53. Khuseyinova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007; 27:15–26.
54. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. Circulation 2006; 114:1863–1872.
55. Chandola T, Britton A, Brunner E, et al. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? Eur Heart J. 2008; 29:640-648.
56. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, et al. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. Circulation 2003; 108:2993–9.
57. Nabi H, Singh-Manoux A, Shipley M, Gimeno D, Marmot MG, Kivimaki M. Do Psychological Factors Affect Inflammation and Incident Coronary Heart Disease: The Whitehall II Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008; 28:1398-1406.
58. Janszky I, Lekander M, Blom M, Georgiades A, Ahnve S. Self-ratedhealth and vital exhaustion, but not depression, is related to inflammation in women with coronary heart disease. Brain Behav Immun. 2005; 19:555–563.
59. Steptoe A, Kunz-Ebrecht SR, Owen N. Lack of association between depressive symptoms and markers of immune and vascular inflammation in middle-aged men and women. Psychol Med. 2003; 33:667– 674.
60. Schins A, Tulner D, Lousberg R, et al. Inflammatory markers in depressed post-myocardial infarction patients. J Psychiatr Res. 2005; 39:137–144.
61. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. J Am Coll Cardiol. 2005; 45(5):637-51.
62. Kubzansky LD, Koenen KC. Is posttraumatic stress disorder related to development of heart disease? Cleve Clin J Med. 2009; 76 Suppl 2:S60-5.
63. Esler M. Heart and Mind: Psychogenic Cardiovascular Disease. J Hypertens. 2009 Apr; 27(4):692-5.
64. Lichtman JH, Bigger JT Jr, Blumenthal JA, et al. American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Psychiatric Association. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from

the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. Circulation. 2008; 118(17):1768-75.

65. Nabi H, Kivimaki M, De Vogli R, Marmot MG, Singh-Manoux A. Whitehall II Prospective Cohort Study. BMJ. Positive and negative affect and risk of coronary heart disease: Whitehall II prospective cohort study. 2008 Jun 30; 337:a118.
66. Sherwood A, Hinderliter AL, Watkins LL, Waugh RA, Blumenthal JA. Impaired endothelial function in coronary heart disease patients with depressive symptomatology. J Am Coll Cardiol. 2005; 46:656–659.
67. Bedi US, Arora R. Cardiovascular Manifestations of Posttraumatic Stress Disorder. J Natl Med Assoc. 2007 Jun; 99(6):642-9.
68. Von Kanel R, Hepp U, Kraemer B, et al. Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. J Psychiatr Res 2006; 41:744–752.
69. Von Kanel R, Hepp U, Traber R, et al. Measures of endothelial dysfunction in plasma of patients with posttraumatic stress disorder. Psychiatry Res 2008; 158:363–373.
70. Suls J, Bunde J. Anger, anxiety, and depression as risk factors for cardiovascular disease: the problems and implications of overlapping affective dispositions. Psychol Bull 2005; 131:260–300.
71. Culic V, Eterovic D, Miric D, Meta-analysis of possible external triggers of acute myocardial infarction 2005. Int. J. Cardiol. 99: 1 – 8.
72. Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. N Engl J Med. 1996 Feb 15; 334(7):413-9.
73. Kloner RA. Natural and unnatural triggers of myocardial infarction. Prog Cardiovasc Dis. 2006 Jan-Feb; 48(4):285-300.
74. Kloner RA, Leor J, Poole WK, Perritt R. Population-based analysis of the effect of the Northridge Earthquake on cardiac death in Los Angeles County.Calif. J. Am. Coll. Cardiol. 1997; 30:1174–1180.
75. Suzuki S, Sakamoto S, Miki T, Matsuo T. Hanshin-Awaji earthquake and acute myocardial infarction. Lancet 1995; 345-981.
76. Tsuchida M, Kawashiri M, Teramoto R, et al. Impact of severe earthquake on the occurrence of acute coronary syndrome and stroke in a rural area of Japan: Experience from the Noto peninsula earthquake. Circ J 2009; 73: 1243 – 1247.
77. Hata S. Cardiovascular disease caused by earthquake-induced stress: psychological stress and cardiovascular disease. Circ J. 2009 Jul; 73(7):1195-6.

78. Wilbert-Lampen U, Leistner D, Greven S, et al. Cardiovascular events during World Cup soccer. N Engl J Med. 2008 Jan 31; 358(5):475-83.
79. Carroll D, Ebrahim S, Tilling K, Macleod J, Smith GD. Admissions for myocardial infarction and World Cup football: database survey. BMJ 2002; 325:1439-1442.
80. Feng J, Lenihan DJ, Johnson MM, Karri V, Reddy CV. Cardiac sequelae in Brooklyn after the September 11 terrorist attacks. Clin. Cardiol. 2006; 29:13–17.
81. Jiang W. Impacts of depression and emotional distress on cardiac disease. Cleve Clin J Med. 2008 Mar; 75 Suppl 2:S20-5.
82. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004 Sep 11-17; 364(9438):953-62.
83. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis. Am J Prev Med 2002; 23:51–61.
84. Steptoe A. Depression and the development of coronary heart disease. Em: Steptoe, A. (Ed.), Depression and Physical Illness. Cambridge University Press, Cambridge 2006; 53–86.
85. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. J Am Coll Cardiol. 2009 Mar 17; 53(11):936-46.
86. Friedman M, Rosenman RH. TypeA behavior pattern: its association with coronary heart disease. Ann. Clin. Res. 3:300–12Annu. Rev. Public. Health. 2005; 26:469-500.
87. Myrtek M. Meta-analyses of prospective studies on coronary heart disease, type A personality, and hostility. Int J Cardiol 2001; 79:245–51.
88. Moller J, Hallqvist J, Diderichsen F, Theorell T, Reuterwall C, Ahlbom A. Do episodes of anger trigger myocardial infarction? A case-crossover analysis in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). Psychosom. Med. 1999; 61:842–849.
89. Matthews KA, Gump BB, Harris KF, Haney TL, Barefoot JC. Hostile behaviors predict cardiovascular mortality among men enrolled in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Circulation 2004; 109:66–70.
90. Everson SA, Kauhanen J, Kaplan GA, Goldberg DE, Julkunen J, et al. 1997. Hostility and increased risk of mortality and acute myocardial infarction: the mediating role of behavioral risk factors. Am. J. Epidemiol. 146:142–52.
91. Raikkonen K, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K, Kuller LH. Trait anger and the metabolic syndrome predict progression of carotid atherosclerosis in healthy middle-aged women. Psychosom Med 2004; 66:903–8.

92. Matthews KA, Owens JF, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Jansen- McWilliams L. Are hostility and anxiety associated with carotid atherosclerosis in healthy postmenopausal women? Psychosom Med 1998; 60:633-8.
93. Pollitt RA, Daniel M, Kaufman JS, Lynch JW, Salonen JT, KaplanGA. Mediation and modification of the association between hopelessness, hostility, and progression of carotid atherosclerosis. J Behav Med 2005; 28:53– 64.
94. Merjonen P, Pulkki-Raback L, Puttonen S, et al. Anger is associated with subclinical atherosclerosis in low SES but not in higher SES men and women. The Cardiovascular Risk in Young Finns study. J Behav Med 2008; 31:35– 44.
95. Linden W, Phillips MJ, Leclerc J. Psychological treatment of cardiac patients: a meta-analysis. Eur Heart J 2007; 28:2972– 84.
96. Moser DK. The rust of life: impact of anxiety on cardiac patients. Am J Crit Care. 2007 Jul; 16(4):361-9.
97. Kubzansky LD, Kawachi I, Weiss ST, Sparrow D. Anxiety and coronary heart disease: a synthesis of epidemiological, psychological, and experimental evidence. Ann Behav Med 1998; 20:47–58.
98. Todaro JF, Shen BJ, Niaura R, Spiro A III, Ward KD. Effect of negative emotions on frequency of coronary heart disease (The Normative Aging Study). Am J Cardiol 2003; 92:901–906.
99. Shen BJ, Avivi YE, Todaro JF, et al. Anxiety characteristics independently and prospectively predict myocardial infarction in men the unique contribution of anxiety among psychologic factors. J Am Coll Cardiol 2008; 51:113-119.
100. Haines AP, Imeson JD, Meade TW. Phobic anxiety and ischaemic heart disease. Br. Med. J. 1987; 295:297–99
101. Cardiovascular Manifestations of Posttraumatic Stress Disorder Updesh Singh Bedi, MD and Rohit Arora, MD, FACC, FAHA, FACP, FSCAI. Journal of the National Medical Association 2007 June; 99.
102. Hoge CW, Castro CA, Messer SC, McGurk D, Cotting DI, Koffman RL. Combat duty in Iraq and Afghanistan, mental health problems, and barriers to care. N Engl J Med 2004; 351:13–22.
103. Kubzansky LD, Koenen KC, Spiro A, Vokonas PS, Sparrow D. Prospective study of post-traumatic stress disorder symptoms and coronary heart disease in the Normative Aging Study. Arch Gen Psychiatry 2007; 64:109–116.

104. Kubzansky LD, Koenen KC, Jones C, Eaton WW. A prospective study of posttraumatic stress disorder symptoms and coronary heart disease in women. Health Psychol. 2009 Jan; 28(1):125-30.

105. Sardinha A, Nardi AE, Zin WA. Ataques de pânico são realmente inofensivos? O impacto cardiovascular do transtorno do pânico. Ver Bras Psiquiatr. 2009; 31 (1):57-62.

106. Eller NH, Netterstrom B, Gyntelberg F, et al. Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: a systematic review. Cardiol Rev. 2009 Mar-Apr; 17(2):83-97.

107. Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome. Br Med J 2006; 332, 521-524.

108. Harburg E, Julius M, Kaciroti N, et al. Expressive/suppressive angercoping responses, gender, and types of mortality: a 17-year follow-up (Tecumseh, Michigan, 1971-1988). Psychosom Med. 2003; 65:588- 597.

109. Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: the Stockholm female coronary risk study. JAMA 2000; 284:3008 –14.

110. Coyne JC, Rohrbaugh MJ, Shoham V, Sonnega JS, Nicklas JM, Cranford JA. Prognostic importance of marital quality for survival of congestive heart failure. Am J Cardiol 2001; 88:526 –9.

111. Eaker DE, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB, Benjamin EJ. Marital Status, Marital Strain, and Risk of Coronary Heart Disease or Total Mortality: The Framingham Offspring Study. Psychosomatic Medicine 2007 69:509–513

112. Gallo LC, Troxel WM, Kuller LH, et al. Marital status, marital quality, and atherosclerotic burden in postmenopausal women. Psychosom Med 2003; 65:952-962.

113. Albert MA, Ravenell J, Glynn RJ, Khera A, Halevy N, de Lemos JA. Cardiovascular risk indicators and perceived race/ethnic discrimination in the Dallas Heart Study. Am Heart J. 2008 Dec; 156(6):1103-9.

114. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. Circulation 2002; 105:1049-1053.

115. Van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. Psychosom Med. 2004 Nov-Dec; 66(6):814-22.

116. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ.Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence,intervention effects, and associations with clinical outcomes. J AmColl Cardiol 2006; 48:1527–1537.

117. Angerer P, Siebert U, Kothny W, et al. Impact of social support, cynical hostility and anger expression on progression of coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2000;36:1781-1788.

118. Hemingway H, Marmot M. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. Br. Med. J. 1999; 318:1460–67

119. De Jong MJ, Chung ML, Roser LP, et al. A five-country comparisonof anxiety early after acute myocardial infarction. Eur J Cardiovasc Nurs 2004; 3:129-134.

120. Moser DK, Dracup K, Doering LV, et al. Sex difference in anxiety early after acute myocardial infarction: an international perspective. Psychosom Med 2003; 65:511-516.

121. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and other psychological risks following myocardial infarction. Arch. Gen. Psychiatry 2003; 60:627–36.

122. Kuhl EA, Fauerbach JA, Bush DE, Ziegelstein RC. Relation of anxiety and adherence to risk-reducing recommendations following myocardial infarction. Am J Cardiol. 2009 Jun 15; 103(12):1629-34

123. Aboa-Éboulé C, Brisson C, Maunsell E et al. Job Strain and Risk of Acute Recurrent Coronary Heart Disease Events. *JAMA.* 2007;298:1652-1660.

124. Bybee KA, Prasad A, Barsness G, et al. Clinical characteristics, outcomes, and impaired myocardial microcirculation in patients with transient left ventricular apical ballooning syndrome: a case-series from a U.S. medical center. Am J Cardiol 2004; 94:343-6.

125. Prasad A, Madhavan M, Chareonthaitawee P. Cardiac sympathetic activity in stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy Nat Rev Cardiol 2009; 6, 430-434.

126. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. Angina Pectoris – Myocardial Infarction Investigations in Japan. J Am Coll Cardiol 2001; 38:11-8.

127. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, et al. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. J Am Coll Cardiol 2003; 41:737-42.

128. Nef HM, Mollmann H, Troidl C, et al. Expression profiling of cardiac genes in Tako-Tsubo cardiomyopathy: Insight into a new cardic entity. J Mol Cell Cardiology 2008; 44:395-404

129. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. N Engl J Med 2005; 352:539-48.

130. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. Circulation 2005; 111:472-9.

131. Inoue M, Shimizu M, Ino H, et al. Differentiation Between Patients With Takotsubo Cardiomyopathy and Those With Anterior Acute Myocardial Infarction. Circ J 2005; 69:89-94

132. Ibanez B, Navarro F, Cordoba M, et al. Tako-Tsubo transient left ventricular apical ballooning: is intravascular ultrasound the key to resolve the enigma? Heart 2005; 91:102-4.

133. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Musha H, Sasaka K. 123I-MIBG Myocardial Scintigraphy in Patients with "Takotsubo" Cardiomyopathy. J Nucl Med 2004; 45:1121-7

134. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Time course of electrocardiographic changes in patients with Tako-Tsubo syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. CircJ 2004; 68:77-81.

135. Matsuoka K, Okubo S, Fujii E, et al. Evaluation of the arrhythmogenecity of stress-induced "Takotsubo cardiomyopathy" from the time course of the 12-lead surface electrocardiogram. Am J Cardiol 2003; 92:230-3

136. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. Heart 2003; 89:1027-31.

137. Ito K, Sugihara H, Katoh S, Azuma A, Nakagawa M.Assessment of Takotsubo (ampulla) cardiomyopathy using 99mTc-tetrofosmin myocardial SPECT-comparison with acute coronary syndrome. Ann Nucl Med. 2003;17(2):115-22.

138. Kawai S, Suzuki H, Yamaguchi H et al. Ampulla cardiomyopathy "Takotsubo" cardiomyopathy–reversible left ventricular dysfunction: with ST segment elevation. Jpn Circ J 2000; 64:156-9.

139. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a sistematic review. Eur Heart J. 2006; 27:1523-9

140. Kawai S, Kitabatake A, Tomoike H. Takotsubo Cardiomyopathy Study Group. Guidelines for Diagnosis of Takotsubo (Ampulla)Cardiomyopathy. Circ J 2007; 71:990-2.

141. Gaibazzi N, Ugo F, Vignali L, Zoni A, Reverberi C, Gherli T. Tako-Tsubo cardiomyopathy with coronary artery stenosis: A case-series challenging the original definition. Int J Cardiol 2009; 133:205-12.

142. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, et al. Tako-Tsubo–like left ventricular dysfunction with ST segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. Am Heart J 2002; 143: 448-55.

143. Reeder GS, Prasad A. Stress induced (takotsubo) cardiomyopathy. Em: UpToDate, Basow,DS(Ed),UpToDate, Waltham, MA 2009.

144. Bybee K, Motiei A, Syed I, et al. Electrocardiography cannot reliably differentiation of transient left ventricular apical ballooning syndrome from anterior ST-segment elevation myocardial infarction. J Electrocardiol 2007; 40:38e1-6.

145. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. Int J Cardiol 2008; 124, 283-292.

146. Sato M, Fujita S, Saito A, et al. Increased incidence of transient left ventricular apical ballooning (so-called 'Takotsubo' cardiomyopathy) after the mid-Niigata Prefecture earthquake. Circ J 2006; 70:947-53.

147. Parodi G, Del Pace S, Carrabba N, et al. Incidence, clinical findings, and outcome of women with left ventricular apical ballooning syndrome. Am J Cardiol 2007; 99:182-5.