

**Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde**

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA E
ENDOTELIAL E A SUA RELAÇÃO COM A MEMÓRIA
EMOCIONAL EM SUJEITOS COM DEPRESSÃO MAIOR**

Ronald Gerardo García Gómez

Brasília
- 2009 -

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA E
ENDOTELIAL E A SUA RELAÇÃO COM A MEMÓRIA
EMOCIONAL EM SUJEITOS COM DEPRESSÃO MAIOR**

Doutorando: Ronald G. García Gómez
Orientador: Prof. Dr. Carlos A. Tomaz

*Tese de doutorado apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília como requisito para a
obtenção do título de Doutor em Ciências da
Saúde*

Brasília
Setembro de 2009

Este trabalho é dedicado à

Esperanza, Johanna, Carlos, Patricia e Daniela: minha Família

AGRADECIMENTOS

Ao **Professor Doutor Carlos Alberto Bezerra Tomaz** pela paciência, confiança, bondade e inspiração com que orientou esta minha tese e pelo estímulo e exigência para a conclusão do trabalho.

Ao **Professor Doutor Patricio López-Jaramillo** por sua contribuição intensa na minha formação como científico e pessoa.

Ao **Professor Doutor Carlos Morillo Zarate** por sua colaboração e orientação na análise dos resultados.

Aos **Professores Doutores Valdir e Clótilde** pela sua amizade e orientação

Aos Colegas da Fundación Cardiovascular de Colombia: **Juan Guillermo, William, Angelica, Silvia e Laura** pelo apoio e intensa contribuição na realização de este trabalho.

Aos amigos: **Carlos, Carolina, Sebastián, Maria Carolina, Paola, Victoria, Liudy, Angela, Natalia, Virginie, Elisa, Martha, Corina, Polliana, Soha** por muitos dias felizes.

Ao **Doutor Carlos Luengas e Enf. Cristina Villamizar** pela realização dos exames de função endotelial do presente estudo.

À minha mãe **Esperanza** pela dedicação, esforço, amor e compreensão em todas as etapas da minha vida.

Aos meus irmãos **Carlos e Patricia** e minha sobrinha **Daniela** por seu amor e incondicionalidade.

À minha esposa, amiga, namorada, **Joha** por ser a razão da minha vida e a minha companheira para um novo mundo.

Devo também agradecer às entidades que contribuíram com seu apoio econômico e logístico para a realização do presente estudo. Estas entidades são: a Fundación Cardiovascular de Colombia na pessoa do Dr. Victor Raúl Castillo, Diretor executivo, o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e o Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y Tecnología (COLCIENCIAS).

SUMÁRIO

RESUMO	xiii
ABSTRACT	xv
1. INTRODUÇÃO	1
2. MARCO TEÓRICO	4
2.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR.....	4
2.2 RELAÇÃO ENTRE DEPRESSÃO MAIOR E DOENÇA CARDIOVASCULAR....	10
2.2.1 EPIDEMIOLOGIA.....	10
2.2.2 MECANISMOS BIOLÓGICOS.....	12
2.2.2.1 DEPRESSÃO MAIOR E O EIXO HIPOTÁLAMO-HIPOFISE-ADRENAL.....	14
2.2.2.2 DEPRESSÃO MAIOR E SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO.....	17
2.2.2.3 BASES NEUROFISIOLOGICAS DA DISFUNÇÃO AUTONÔMICA E NEUROENDOCRINA NA DEPRESSÃO MAIOR.....	21
2.2.2.4 DEPRESSÃO MAIOR, FUNÇÃO ENDOTELIAL E ÓXIDO NÍTRICO.....	25
2.3 MEMÓRIA EMOCIONAL, SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E DEPRESSÃO MAIOR.....	31
2.3.1 ASPECTOS GERAIS DA MEMÓRIA.....	31
2.3.2 MEMÓRIA EMOCIONAL.....	34
2.3.3 DEPRESSÃO MAIOR E MEMÓRIA EMOCIONAL.....	38
3. OBJETIVOS	41
4. MATERIAIS E METODOS	41
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	41
4.2 SUJEITOS.....	42
4.3 PROCEDIMENTOS.....	43

4.3.1 FASE 1: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL E FUNÇÃO AUTÔNOMICA CARDIOVASCULAR.....	44
Vasodilatação mediada pelo fluxo.....	44
Determinação de nitritos/nitratos plasmáticos.....	45
Avaliação da função autonômica cardiovascular em repouso e durante estresse ortostático.....	46
Avaliação da função autonômica cardiovascular em resposta a estresse psicológico.....	49
4.3.2 FASE 2: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO- NORADRENÉRGICO DURANTE A APRESENTAÇÃO DO TESTE AUDITIVO- VISUAL DE MEMÓRIA EMOCIONAL.....	52
4.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	55
4.5 PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS.....	56
5. RESULTADOS.....	58
Variáveis demográficas.....	58
Avaliação da função endotelial.....	60
Avaliação da função autonômica em repouso.....	65
Avaliação da função autonômica durante estresse ortostático.....	67
Avaliação da função autonômica em resposta a estresse psicológico.....	72
Análise de correlação entre função autonômica e função endotelial.....	83
Memória emocional.....	86
6. DISCUSSÃO.....	95
Oxido nítrico e função endotelial.....	95
Função autonômica cardiovascular.....	100
Relação entre oxido nítrico e função autonômica cardiovascular.....	104

Memória emocional e sistema noradrenérgico.....	106
7. CONCLUSÕES.....	109
8. FUTURAS DIRETRIZES.....	110
9. REFERÊNCIAS.....	111
10. ANEXOS.....	150

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema da relação entre depressão e doença cardiovascular.....	13
Figura 2. Interação entre a hiperatividade do eixo hipotálamo–hipófise– adrenal e o aumento do risco cardiovascular na depressão maior.....	16
Figura 3. Papel da rede autonômica central na disfunção autonômica cardiovascular de sujeitos com depressão maior.....	24
Figura 4. Clasificação da memória. Adaptada de Tomaz & Costa (2000).....	32
Figura 5. Estresse ortostático (tilt table test).....	47
Figura 6. Teste de valsalva.....	48
Figura 7. Teste de stroop.....	50
Figura 8. Teste de simulação de falar em público (Speech).....	51
Figura 9. Valores de vasodilatação mediada pelo fluxo (A) e hiperemia reativa (B) em pacientes com transtorno depressivo maior em comparação com controles pareados por gênero e idade.....	60
Figura 10. Valores de nitritos/nitratos plasmáticos em pacientes com transtorno depressivo maior em comparação com controles pareados por gênero e idade.....	61
Figura 11. Correlação entre o escore da escala de Zung para sintomatologia depressiva e os níveis plasmáticos de nitritos/nitratos nos pacientes incluídos no estudo.....	62
Figura 12. Valores de vasodilatação mediada pelo fluxo (A), hiperemia reativa (B) e nitritos/nitratos plasmáticos (C) em homens com transtorno depressivo maior em comparação com controles pareados por gênero e idade.....	63
Figura 13. Valores de vasodilatação mediada pelo fluxo (A), hiperemia reativa (B) e nitritos/nitratos plasmáticos (C) em mulheres com transtorno depressivo maior em comparação com controles pareados por gênero e idade.....	64

Figura 14. Medidas de variabilidade da frequência cardíaca durante repouso em sujeitos com transtorno depressivo maior em comparação com controles pareados por gênero e idade.....	65
Figura 15. Medidas de variabilidade da frequência cardíaca durante estresse ortostático em homens com transtorno depressivo maior em comparação com controles pareados por gênero e idade.....	69
Figura 16. Medidas de variabilidade da frequência cardíaca durante estresse ortostático em mulheres com transtorno depressivo maior em comparação com controles pareados por gênero e idade.....	70
Figura 17. Comparação das mudanças do balanço simpato-vagal durante o estresse ortostático entre homens e mulheres com TDM.....	71
Figura 18. Média +/- erro padrão do índice RMSSD registrado durante cada período do teste de Stroop por grupo e gênero.....	75
Figura 19. Média +/- erro padrão do índice HF registrado durante cada período do teste de Stroop por grupo e gênero.....	75
Figura 20. Média +/- erro padrão da razão LF/HF registrada durante cada período do teste de Stroop por grupo e gênero.....	76
Figura 21. Média +/- erro padrão do índice pNN50 registrado durante cada período do teste de Stroop por grupo e gênero.....	77
Figura 22. Média +/- erro padrão do índice LF registrado durante cada período do teste de Stroop por grupo e gênero.....	77
Figura 23. Média +/- erro padrão do índice RMSSD registrado durante cada período do teste de simulação de falar em público (Speech) por grupo e gênero.....	80
Figura 24. Média +/- erro padrão da razão LF/HF registrada durante cada período do teste de simulação de falar em público (Speech) por grupo e gênero.....	80

Figura 25. Média +/- erro padrão do índice LF registrado durante cada período do teste de simulação de falar em público (Speech) por grupo e gênero.....	81
Figura 26. Média +/- erro padrão do índice HF registrado durante cada período do teste de simulação de falar em público (Speech) por grupo e gênero	81
Figura 27. Média +/- erro padrão do índice pNN50 registrado durante cada período do teste de simulação de falar em público (Speech) por grupo e gênero.....	82
Figura 28. Média +/- erro padrão do valor emocional atribuído à apresentação de diapositivos por grupo e versão da estória.....	86
Figura 29. Média de acertos \pm erro padrão para cada fase da estória por grupo e versão emocional.....	87
Figura 30. Percentagem de mudança dos níveis de noradrenalina após a apresentação do teste de memória emocional por grupo e versão emocional da estória.....	89
Figura 31. Percentagem de mudança dos níveis de adrenalina após a apresentação do teste de memória emocional por grupo e versão emocional da estória.....	90
Figura 32. Percentagem de mudança dos níveis de cortisol após a apresentação do teste de memória emocional por grupo e versão emocional da estória.....	91
Figura 33. Média +/- erro padrão do índice RMSSD registrado durante o teste de memória emocional por grupo e versão da estória.....	92
Figura 34. Média +/- erro padrão do índice pNN50 registrado durante o teste de memória emocional por grupo e versão da estória.....	93
Figura 35. Média +/- erro padrão do índice LF registrado durante o teste de memória emocional por grupo e versão da estória.....	93
Figura 36. Média +/- erro padrão do índice HF registrado durante o teste de memória emocional por grupo e versão da estória.....	94

Figura 37. Média +/- erro padrão da razão LF/HF registrada durante o teste de memória emocional por grupo e versão da estória.....	94
--	----

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Critérios para episódio depressivo maior (EDM).....	5
Tabela 2. Lista de procedimentos do estudo.....	43
Tabela 3. Características clínicas e demográficas de pacientes e controles.....	58
Tabela 4. Características clínicas e demográficas dos sujeitos incluídos segundo o gênero.....	59
Tabela 5. Medidas de variabilidade da frequência cardíaca em repouso nos sujeitos incluídos segundo o gênero.....	66
Tabela 6. Medidas de variabilidade da frequência cardíaca durante estresse ortostático nos sujeitos incluídos.....	67
Tabela 7. Medidas de variabilidade da frequência cardíaca durante o teste de Stroop nos sujeitos incluídos.....	73
Tabela 8. Medidas de variabilidade da frequência cardíaca durante o teste de simulação de falar em público (Speech) nos sujeitos incluídos.....	79
Tabela 9. Coeficientes de correlação entre variáveis de função autonômica e função endotelial em sujeitos com depressão maior incluídos no estudo.....	84
Tabela 10. Coeficientes de correlação entre variáveis de função autonômica e função endotelial em sujeitos com depressão maior incluídos no estudo, segundo o gênero.....	85
Tabela 11. Concentrações plasmáticas de catecolaminas e cortisol no período basal e após a aplicação do teste de memória emocional por gênero e versão emocional da estória.....	88

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ADMA	Dimetil arginina assimétrica
BH4	Tetrahidrobiopterina
BRScp	Baroreflexo arterial por coerência e fase
CRF	Fator liberador da corticotrofina
DCV	Doenças cardiovasculares
DDAH	Enzima dimetilarginina aminohidrolase
eNOS	Óxido nítrico sintetase endotelial
FSC	Fluxo sangüíneo cerebral
GCs	Glicocorticóides
GMPc	monofosfato de guanosina cíclico
HF	Componente de alta freqüência da variabilidade da freqüência cardíaca
HHA	Eixo hipotálamo- hipófise- glândula adrenal
HNE	(E)-4-hidroxi-2-nonenal
IL-6	Interleucina-6
IMAO	Inibidores da monoaminoxidase
iNOS	Óxido nítrico sintetase induzível
ISRS	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade do colesterol
LF	Componente de baixa freqüência da variabilidade da freqüência cardíaca
LF/HF	Balanço simpato-vagal

L-NAME	L-nitro arginina metil-éster
L-NMMA	NG-monometil-L-arginina
NADPH	fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
nNOS	Óxido nítrico sintetase neuronal
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintetases
NTS	Núcleo do trato solitário
O₂⁻	Radical superóxido
ONOO-	Peroxinitrito
PET	Tomografia por emissão de pósitron
pNN50	Porcentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos RR que são maiores de 50 ms
PVN	Núcleo paraventricular do hipotálamo
RMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais sucessivos
RR	Intervalo entre duas ondas R do sinal eletrocardiográfico
RVLM	Região ventrolateral rostral medular
TDM	Transtorno depressivo maior
TNF-α	Fator de necrose tumoral-alfa
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VMF	Vasodilatação mediada pelo fluxo

RESUMO

Os resultados de diversos estudos epidemiológicos têm revelado que a depressão maior está associada a um risco cardiovascular aumentado. Os mecanismos fisiopatológicos desta associação ainda não têm sido esclarecidos, porém, tem sido proposto que uma função autonômica alterada, assim como a presença de disfunção endotelial poderiam contribuir ao aumento do risco cardiovascular em sujeitos deprimidos. Adicionalmente, a disfunção autonômica cardíaca tem sido associada com uma memória incrementada para eventos com conteúdo emocional negativo, o que afeta o prognóstico destes pacientes. Os resultados de diferentes estudos sobre estas variáveis têm sido contraditórios. O objetivo deste estudo foi avaliar a função endotelial, a atividade autonômica cardíaca e a sua relação com a memória emocional em sujeitos com um primeiro episódio de depressão maior que não estivessem recebendo medicações antidepressivas em comparação com controles saudáveis. Foram incluídos 50 pacientes deprimidos e 50 controles pareados por sexo e idade. A função endotelial foi avaliada mediante a determinação das concentrações plasmáticas de nitritos/nitratos e a vasodilatação mediada pelo fluxo. A função autonômica cardíaca foi determinada mediante o cálculo dos índices da variabilidade da frequência cardíaca durante estresse ortostático passivo e estresse psicológico (Stroop, simulação de falar em público). Finalmente, foi aplicada uma apresentação de slides de uma história com duas versões (emocional vs neutra) a todos os sujeitos para avaliar a influência da emoção na memória e sua relação com a função autonômica cardíaca e as concentrações plasmáticas de cortisol, noradrenalina e adrenalina. Não foram encontradas diferenças na vasodilatação mediada pelo fluxo, porém, os pacientes deprimidos apresentaram uma menor concentração plasmática de nitritos/nitratos. Além disso, foi observado um maior balanço simpato-vagal em homens deprimidos, assim como uma variabilidade da frequência cardíaca diminuída durante estresse ortostático e os testes psicológicos. Essas diferenças não foram observadas em mulheres deprimidas. As concentrações de nitritos/nitratos estiveram negativamente correlacionadas com o balanço simpato-vagal em homens deprimidos. Os pacientes deprimidos, expostos à versão emocional do teste de memória, apresentaram uma maior evocação dos elementos emocionais da história. Eles também apresentaram percentagens de mudança de cortisol e adrenalina significativamente aumentados

após a apresentação dos slides. Os resultados do presente estudo mostram que, apesar de concentrações diminuídas de nitritos/nitratos, não foram encontradas diferenças na função endotelial vascular em pacientes deprimidos em comparação com sujeitos controles. Os resultados também sugerem uma relação dependente do gênero entre depressão maior e disfunção autonômica cardíaca, e uma relação entre uma atividade aumentada do sistema adrenérgico e a facilitação da memória com conteúdo emocional.

Palavras Chave: Depressão maior, sistema nervoso autônomo, óxido nítrico, endotélio, memória emocional.

ABSTRACT

Findings from several epidemiological studies have revealed that major depression is associated with an increased cardiovascular risk. The pathophysiological mechanisms of this association remain unclear, although it has been proposed that impaired cardiovascular autonomic function and endothelial dysfunction could be potential contributors. On addition, cardiac autonomic dysfunction has been proposed to be the responsible mechanism for an enhanced mood-congruent memory in depressed subjects affecting the prognosis of these patients. The results of different studies evaluating these variables in healthy depressed patients are contradictory. The aim of this study was to evaluate the endothelial function, cardiac autonomic activity and its relationship with emotional memory in naive-treatment patients with a first episode of major depression compared with healthy controls. Fifty depressive patients and fifty age- and gender matched controls were included in the study. Endothelial function was assessed by determination of plasma concentrations of nitrites/nitrates and flow mediated vasodilation. Cardiac autonomic function was determined by the measurement of heart rate variability indexes during passive orthostatic tilt and psychological stress (stroop, speech). Finally, a paradigm consisting in a slide presentation of stories with two versions (emotional vs neutral) was applied to all the subjects to evaluate the influence of emotion on memory and its relation with cardiac autonomic function and plasma concentrations of cortisol, noradrenaline and adrenaline. No differences were found in flow mediated vasodilation, however, depressed subjects presented a lower plasma concentration of nitrites/nitrates, furthermore, depressed men had a higher sympathovagal balance during passive orthostatic test and psychological tests, as well as low heart rate variability compared to healthy controls, whereas no differences were observed in depressed women. Nitrites/nitrates concentrations were negatively related with sympathovagal balance in depressed men. Depressed patients exposed to the emotional version of the memory paradigm presented an enhanced recall of the emotional elements of the story. They also presented increased percentual changes in adrenaline and cortisol concentrations after the slide presentation. The results of the present study show that despite lower plasma concentrations of nitrite and nitrate, there are no differences in vascular endothelial function in depressed subjects compared to controls. The results also suggest a

gender-dependent relationship of major depression with cardiac autonomic dysfunction and a relationship of an increased activation of the adrenergic system with an enhanced declarative memory for emotional content.

Keywords: Major depression, autonomic nervous system, nitric oxide, endothelium, emotional memory.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é a doença mental com maior prevalência na atualidade. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde, a depressão é a quarta causa de incapacidade no mundo inteiro (USTÛN et al., 2004). O TDM é uma doença pouco reconhecida, mal diagnosticada e mal tratada. Estudos realizados nos Estados Unidos têm mostrado que 16.2% da população sofre depressão maior em algum momento da vida, dos quais, um terço recebe atenção médica especializada, pela alteração de seu ambiente familiar, ocupacional e social (OHAYON, 2007; STRINE et al., 2008). Nos países em desenvolvimento, este transtorno constitui um dos problemas de saúde de maior importância, com cifras de prevalência similares a aquelas dos países desenvolvidos, mas com menores taxas de tratamento (DEMYTTENAERE et al. 2004).

Na Colômbia, o estudo nacional de saúde mental e consumo de substâncias, feito em 2003, mostrou que a prevalência de depressão clínica era de 16%, com uma maior frequência em mulheres em comparação aos homens. Além disso, a população entre 14-44 anos de idade foi considerada como aquela com o maior risco de suicídio (4.5%) (MINISTERIO DE LA PROTECCION SOCIAL, 2003). A presença do conflito de violência civil foi considerada como o maior contribuinte para a presença de distúrbios de humor e estresse pós-traumático na população colombiana.

Estima-se que a doença cardíaca isquêmica seja a primeira causa de mortalidade na Colômbia, constituindo um problema social e econômico que, conjugado com os problemas de saúde mental, converte-se no principal fator prejudicial para a saúde pública do país. Durante as últimas três décadas, foi observado um incremento na incidência da doença cardíaca na população colombiana. Assim, a taxa de mortalidade por doença coronariana, em sujeitos entre 20 e 84 anos, aumentou de 75.9/100.000 habitantes no período de 1980-1984, a 97.3/100.000 habitantes no período de 1990-1996, um incremento aproximado de 2.4% por ano (LOPEZ-JARAMILLO et al., 2001a; RODRIGUEZ et al., 2006; SOCIEDAD COLOMBIANA DE CARDIOLOGIA, 2008).

A depressão maior tem sido associada fortemente a uma maior ocorrência de doenças cardiovasculares (DCV) (WULSIN; SINGAL, 2003; FRASURE-SMITH; LESPERANCE, 2006; NICHOLSON et al., 2006; GROMOVA et al., 2007; VAN DER KOOY et al., 2007, GLASSMAN, 2008). Apesar de controvertidas opiniões nos últimos anos, é cada vez mais consensual que os distúrbios de humor depressivo possam modificar, mais cedo ou mais tarde, a história natural das DCV (VAN MELLE et al., 2004). As investigações experimentais em animais e os estudos epidemiológicos e clínicos em humanos apontam para essa evidência médica (IRANI, 2005). A Depressão pode predispor à hipertensão arterial, aterosclerose coronariana, arritmias, infarto de miocárdio, acidente vascular cerebral, falha cardíaca e morte súbita (ALBONI et al., 2008; CARDOSO et al., 2008; LIEBETRAU et al. 2008; PATTEN et al., 2009). Hoje, sabe-se que a depressão é um fator de risco cardiovascular independente (GOLDSTEIN, 2006).

O TDM também tem sido proposto como um fator de risco independente para a recorrência de eventos cardíacos em sujeitos com doença cardiovascular estabelecida (CARNEY et al.; 2009). A depressão maior é uma condição comórbida comum na doença cardíaca coronariana. Aproximadamente, 15 a 20% dos sujeitos diagnosticados com infarto agudo de miocárdio têm critérios para TDM (THOMBS et al., 2006). A depressão está associada com um risco aumentado de mortalidade em pacientes com doença cardíaca. Por exemplo, o TDM está associado com um incremento de 2 vezes no risco de mortalidade nos primeiros 2 anos depois de um infarto agudo de miocárdio (BARTH et al., 2004; VAN MELLE et al., 2004). Aliás, o valor prognóstico da depressão é comparável com a disfunção ventricular esquerda e com o número de infartos prévios (FRASURE-SMITH; LESPERANCE, 2006).

Além disso, o uso de medicamentos antidepressivos pode diminuir o risco de eventos recorrentes em sujeitos com doença cardíaca estabelecida (LICHTMAN et al., 2008). Alguns estudos com tratamentos como os inibidores da recaptação da serotonina ou com terapia cognitiva, têm mostrado efeitos benéficos sobre o prognóstico cardiovascular de pacientes com TDM (GLASSMAN et al., 2002; LETT et al., 2005; TAYLOR et al., 2005). Porém, o uso de outros medicamentos, como os

antidepressivos tricíclicos, está associado com efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular e com o prognóstico de pacientes deprimidos com co-morbidade cardíaca (GLASSMAN et al., 1993).

Apesar da grande quantidade de evidência epidemiológica que suporta a relação entre depressão e DCV, os mecanismos biológicos desta conexão não têm sido totalmente esclarecidos (GRIPPO; JOHNSON, 2009). Diversas explicações potenciais têm sido postuladas para explicar o maior risco cardiovascular de sujeitos com depressão maior, entre as quais se encontram a presença de hiperatividade do sistema nervoso simpático e disfunção endotelial (KITZLEROVA; ANDERS, 2007; PINTO et al., 2008). Porém, os resultados de estudos clínicos avaliando estes sistemas são conflitantes, e não existe, na atualidade, consenso sobre a presença destas alterações em depressão maior. A falta de reprodutibilidade nos estudos de função autonômica e endotelial é atribuída principalmente à utilização de metodologias deficientes, inclusão de um número insuficiente de sujeitos, diagnóstico inadequado da depressão maior e à utilização de técnicas não confiáveis, entre outras (LOPEZ-JARAMILLO et al., 2006; GARCIA et al., 2007a).

Além dos efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular, a presença de hiperatividade do sistema nervoso simpático-noradrenérgico tem sido identificada como um mecanismo facilitador da memória emocional (VAN STEGEREN, 2008) e poderia ser um dos fatores responsáveis das alterações da memória observadas em sujeitos deprimidos, especificamente a presença de uma consolidação e evocação incrementada para eventos com conteúdo emocional negativo, o qual contribui para a manutenção da sintomatologia depressiva e a falta de resposta à medicamentos antidepressivos (OKADA et al. 2003; ROZENTHAL et al., 2004).

A caracterização do funcionamento do sistema autônomo cardiovascular e endotelial e a definição do seu papel no risco cardiovascular aumentado e as alterações cognitivas de pacientes com depressão maior é de grande importância, já que poderia permitir no futuro, dispor de novas e melhores ferramentas preventivas a favor da população afetada por esta doença.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Nas descrições clínicas de estados emocionais, o termo humor refere-se a um estado emocional constante que dura semanas ou mais, enquanto que o termo “afeto” refere-se ao estado emocional imediato ou momentâneo de uma pessoa. O distúrbio de humor mais comum, a depressão maior, foi descrita no quinto século a.C. por Hipócrates. Na visão hipocrática, imaginava-se que os estados emocionais dependiam do balanço de quatro humores - sangue, flegma, bile amarela e bile preta. Acreditava-se que um excesso de bile preta causasse depressão (KANDEL, 2002).

O TDM é uma patologia que está caracterizada pela apresentação de um ou mais episódios depressivos maiores, sem estória de episódios de mania ou hipomania. Quando não tratado, um episódio de depressão dura em geral de 4 a 12 meses. Esses episódios caracterizam-se por um humor desagradável (disfórico) que está presente na maior parte do dia, assim como por uma intensa angústia mental, por uma incapacidade de vivenciar o prazer (anedonia), e por uma perda generalizada de interesse no mundo. O diagnóstico de TDM requer o cumprimento de critérios clínicos descritos pelo “Manual de Estatística para o Diagnóstico de Doenças Mentais”, em sua quarta versão revisada (DSM-IV-TR) da Associação Americana de Psiquiatria (Tabela 1) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000). Os sintomas devem persistir por, pelo menos, 2 semanas consecutivas. O episódio deve ser acompanhado por sofrimento ou prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo. Outros sintomas comuns, não necessários para o diagnóstico, incluem constipação, salivação reduzida e variação diurna na gravidade dos sintomas, que são geralmente piores pela manhã. Além dos critérios de inclusão, há critérios de exclusão; a esquizofrenia ou outros distúrbios neurológicos, por exemplo, precisam ser excluídos. Distúrbios de humor produzidos por enfermidade médica ou pelo uso de substâncias, também não são incluídos dentro desta classificação. Se os critérios para TDM são cumpridos, as seguintes especificações podem ser usadas para descrever o estado clínico atual do episódio e as características sintomáticas

do paciente: leve, moderado, grave com sintomas psicóticos, crônico com sintomas catatônicos, com sintomas melancólicos, com sintomas atípicos ou de início no pós-parto.

Tabela 1. Critérios para Episódio Depressivo Maior (EDM)

-
- A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante um período de 2 semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer.
- B. Critérios Maiores
- a. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros.
 - b. Anedonia: Interesse ou prazer acentuadamente diminuídos por todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias.
- Critérios Menores:
 - a. Perda ou ganho significativo de peso (mais do 5% do peso corporal em 1 mês). Diminuição ou aumento do apetite.
 - b. Insônia ou hipersonia quase todos os dias.
 - c. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias.
 - d. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
 - e. Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada.
 - f. Capacidade diminuída de pensar ou de concentrar-se, ou indecisão.
 - g. Pensamentos de morte recorrente, ideação suicida.
- C. Os sintomas não satisfazem os critérios para um episódio misto.
- D. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
- E. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., um medicamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipotireoidismo).
-

A depressão é um dos transtornos com maior prevalência na população geral. Estima-se que 16% da população sofre depressão maior em algum momento da vida, com uma maior frequência em mulheres em comparação aos homens (KESSLER et al., 2003). Embora algumas pessoas apresentem apenas um único episódio na vida, geralmente a doença é recorrente. Aproximadamente, 70% dos pacientes que tiveram um episódio depressivo maior terão, ao menos, mais um (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000). A idade média de início do TDM é de aproximadamente 30 anos, mas o primeiro episódio pode ocorrer em praticamente qualquer idade (HASIN et al., 2005).

O objetivo do tratamento do TDM é a redução e eliminação dos sintomas depressivos e a restauração do funcionamento psico-social do indivíduo. Existem diferentes fases no tratamento do TDM, incluindo uma primeira fase aguda, com uma duração de 6 semanas, dirigida à redução e eliminação dos sintomas depressivos. Uma segunda fase do tratamento tem como objetivo a prevenção de recorrências, por meio de psicoterapias, e continuação da terapia farmacológica, até 26 semanas após alcançar a remissão dos sintomas. A fase final do tratamento contempla a prevenção de futuros episódios depressivos, identificando fatores desencadeantes e marcadores clínicos da doença (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000b; VALLEJO RUILOBA, 2007). O TDM, tratado com um agente farmacológico adequado, tem uma resposta inicial de melhora de 70%. Se necessário, é possível adicionar um outro medicamento anti-depressivo para obter uma resposta favorável nos 90% dos pacientes. Quanto ao risco de recorrência, têm sido relatadas taxas de 50% após um primeiro episódio, e de 90%, após de ter apresentado três episódios depressivos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1993; NIERENBERG et al., 2003).

Muito se tem pesquisado na tentativa de compreender a etiologia da depressão maior e aprimorar seu tratamento. As drogas efetivas no tratamento da depressão agem primariamente nos sistemas serotoninérgico e noradrenérgico do encéfalo. Por este motivo, foi proposta a hipótese de que a depressão pode ser o resultado de uma deficiência de aminas biogênicas, particularmente noradrenalina, dopamina e serotonina (KALIA, 2005). Os primeiros antidepressivos utilizados foram os inibidores da monoaminoxidase (IMAO), os quais destroem a enzima que

desativa a noradrenalina. Mediante a inibição desta enzima, os IMAO aumentam as concentrações de noradrenalina nas fendas sinápticas cerebrais. Posteriormente, foram desenvolvidos os antidepressivos tricíclicos, que aumentam a transmissão de noradrenalina e serotonina na sinapse. Embora estes medicamentos apresentem avanços significativos no tratamento da depressão, eles causam uma grande variedade de efeitos adversos e consequências potencialmente letais se ocorre sobredose (CAPRIOTTI, 2006). Finalmente, a hipótese de deficiência serotoninérgica teve grande impulso com o desenvolvimento dos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), os quais maximizam a transmissão sináptica de serotonina pela inibição da recaptação do transmissor ou de sua degradação. Tem sido observado que todos os ISRS testados são efetivos contra a depressão (CIPRIANI, 2003). Outras evidências que têm reforçado a hipótese das monoaminas na fisiopatologia da depressão são: a- drogas, como a reserpina, que depletam esses neurotransmissores, são capazes de induzir sintomatologia depressiva; b- precursores da serotonina como o L-triptofano e 5-hidroxi-triptofano apresentam efeito antidepressivo; c- a privação aguda de triptofano causa recidiva em 80% dos pacientes deprimidos tratados com sucesso com os antidepressivos da classe dos ISRS; d- existe diminuição nos níveis de serotonina e metabólitos de serotonina no tecido cerebral, assim como no líquido cefalorraquídeo de pacientes com depressão, sem tratamento (PRYOR; SULSER, 1991).

Apesar da importância das monoaminas na fisiopatologia da depressão, a hipótese das aminas biogênicas ainda não tem sido plenamente aceita, especialmente devido ao fato que os antidepressivos aumentam de imediato as monoaminas no sistema nervoso, porém seu efeito clínico só ocorre algumas semanas depois (KALIA, 2005). Esta inconsistência pode ser explicada pelo fato que os agentes antidepressivos afetam outros processos além da recaptação e da acumulação de serotonina. Além de seus efeitos bioquímicos sobre a recaptação, tanto os IMAO quanto os antidepressivos tricíclicos produzem, com certo retardo, um aumento duradouro na sensibilidade de receptores serotoninérgicos. Por outro lado, os ISRS produzem uma redução, retardada, na sensibilidade de auto-receptores inibitórios 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B} presentes em várias células serotoninérgicas, levando a um aumento na liberação de serotonina. Ambas as ações levam a um lento aumento na efetividade da transmissão sináptica serotoninérgica (HADDJERI et al, 1998;

DREVETS, 2008). Outro mecanismo neurofarmacológico dos antidepressivos que poderia explicar as diferenças entre o aumento imediato das monoaminas e a ocorrência de efeitos clínicos, semanas depois, é o incremento na expressão do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e outros fatores neurotróficos-neuroprotetores no hipocampo e córtex pré-frontal (SANTARELLI et al, 2003). O BDNF inibe mecanismos apoptóticos e é necessário para a sobrevivência das células do sistema nervoso central (RICCIO et al, 1999). Tem sido proposto que alterações neste fator contribuem para as reduções no número de células e para a atrofia profunda observadas em algumas regiões cerebrais de sujeitos deprimidos (MANJI et al, 2001). Diversos relatos têm mostrado que a administração crônica de antidepressivos incrementa a expressão dos genes que codificam o BDNF (DUMAN et al, 2000), e tem sido hipotetizado que mediante esta ação, estes medicamentos induzem a regeneração de axônios de neurônios catecolaminérgicos no córtex cerebral, aumento na plasticidade sináptica hipocampal e redução da atrofia dos neurônios piramidais induzida pelo estresse (JACOBS et al, 2000; MALBERG et al, 2000).

Além da hipótese das aminas biogênicas, tem sido postulado que a depressão maior poderia ser o resultado de alterações estruturais em diversas regiões cerebrais. Alguns transtornos neurológicos e condições médicas associadas com sintomatologia depressiva como, por exemplo, transtornos endócrinos (síndrome de Cushing), enfermidades degenerativas dos gânglios basais (Doença de Huntington ou de Wilson), epilepsia do lobo temporal, e lesões estruturais (tumores, infartos) que afetam o corpo estriado, lobo frontal ou córtex mesiotemporal, fornecem alguns indícios sobre os sistemas neurobiológicos afetados na depressão maior (DREVETS; TODD, 2005). Estudos com ressonância magnética (MRI) têm definido uma possível anormalidade anatômica no córtex pré-frontal, ventral ao joelho do corpo caloso (córtex subgenua), que é afetado nos casos familiares de depressão unipolar e bipolar (DREVETS, 2000; CORYELL et al, 2005). Essa região do córtex pré-frontal apresenta conexões extensas com outras regiões envolvidas no comportamento emocional, como a amígdala, o hipotálamo lateral, o nucleus accumbens, e os sistemas noradrenérgicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos do tronco encefálico (DREVETS et al., 2008). Adicionalmente, tem sido observada uma redução da matéria cinzenta do córtex frontal dorso-lateral,

hipocampo e corpo estriado (DREVETS et al., 2004). Postula-se, esquematicamente, que a disfunção nos gânglios da base envolva as alterações motoras; que a disfunção no córtex pré-frontal e hipocampo respondam pelo prejuízo cognitivo; e que a disfunção hipotalâmica seja a causa das alterações de sono, apetite, comportamento sexual, endocrinológicas, imunológicas e cronobiológicas na depressão (LAFER et al., 1998). Estudos post-mortem complementários têm mostrado diminuição no número de células gliais e do tamanho neuronal no córtex pré-frontal ventral, córtex orbital, córtex frontal dorso-lateral e amígdala de sujeitos com depressão maior (RAJKOWSKA, 2000; URANOVA et al, 2004; HAMIDI et al, 2004). A marcada redução das células gliais, nestas regiões, é de particular importância devido a que a glia participa na regulação das concentrações sinápticas de glutamato, na homeostasis energética do sistema nervoso central e na liberação de fatores tróficos envolvidos no desenvolvimento de redes neuronais (COYLE; SCHWARCZ, 2000; ULLIAN et al, 2001). Portanto, essas anormalidades na função glial poderiam desencadear alterações da plasticidade estrutural em sujeitos com depressão maior.

Tem sido demonstrado que as regiões cerebrais com alterações estruturais em sujeitos com depressão maior possuem também múltiplas alterações do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e do metabolismo da glicose (DREVETS et al, 2008). Estudos utilizando tomografia por emissão de pósitron (PET), em sujeitos com depressão maior, sem tratamento medicamentoso, têm revelado que o FSC e o metabolismo da glicose estão incrementados na amígdala, córtex orbital e tálamo medial, enquanto que se encontram diminuídos no córtex pré-frontal dorso-lateral e no córtex subgenuar, em comparação com sujeitos controle (DREVETS, 2000). Durante o tratamento antidepressivo, o FSC e o metabolismo da amígdala diminuem, sendo compatível com a evidência de que a administração de medicamentos antidepressivos tem efeitos inibitórios na função da amígdala em animais de experimentação (DREVETS, 2000).

2.2 RELAÇÃO ENTRE DEPRESSÃO MAIOR E DOENÇA CARDIOVASCULAR

2.2.1 EPIDEMIOLOGIA

A depressão maior está fortemente associada a uma maior morbidade e mortalidade de origem cardiovascular (ANDA et al., 1993; FRASURE-SMITH et al., 1993; CARNEY et al., 1995; FRASURE-SMITH et al., 1995; BAREFOOT et al., 1996a; BAREFOOT; SCHROLL, 1996b; ARIYO et al., 2000; O'CONNOR et al., 2000; WULSIN; SINGAL, 2003; ROSENGREN et al., 2004; VAN MELLE et al., 2004; GROMOVA et al., 2007; VAN DER KOOY et al., 2007, GLASSMAN, 2008). Essa associação tem sido identificada em sujeitos deprimidos, com e sem doença cardíaca subjacente, e é independente do uso de medicamentos antidepressivos (CARNEY et al., 2002). A depressão também está associada com conhecidos fatores de risco cardiovascular. A incidência de hipertensão arterial é maior em populações com sintomas depressivos, em comparação com sujeitos saudáveis (PATTEN et al., 2009). Igualmente, uma maior prevalência de diabetes mellitus, resistência à insulina e obesidade visceral, foi observada em sujeitos com depressão (WEBER-HAMANN et al., 2002; TIMONEN et al., 2005; KNOL et al., 2006; GOLDEN et al., 2007). A associação de sintomas depressivos, com dislipidemia, está em controvérsia com alguns estudos que exibem hipercolesterolemia (OXENKRUG et al., 1983; NAKAO; YANO, 2004) ou níveis baixos de colesterol (JOW, 2006). Além disso, algumas condutas associadas ao risco cardiovascular, como o tabagismo e o sedentarismo, também são encontradas com maior frequência em sujeitos deprimidos (PENNINX et al., 2000; WIESBECK et al., 2008).

Devido a esses achados, foi proposto que os sujeitos com TDM estão expostos a um maior risco cardiovascular por causa de suas condutas não saudáveis e da maior incidência dos fatores mencionados, porém, na maioria dos estudos realizados, o TDM é um preditor significativo de eventos cardíacos, mesmo depois do ajuste dos fatores de risco tradicionais (GOLDSTEIN, 2006).

A relação com maior significância é aquela encontrada entre TDM e doença coronariana. O maior risco dos sujeitos com TDM para desenvolver arteriosclerose coronariana foi descrito em diversos estudos populacionais (ANDA et al., 1993;

PRATT et al., 1996; BAREFOOT et al., 1996b; HIPPISEY-COX et al., 1998; ARIYO et al., 2000; SCHULZ et al., 2000; RUGULIES, 2002; WULSIN; SINGAL, 2003; FRASURE-SMITH; LESPERANCE, 2006; NICHOLSON et al., 2006; HERBST et al., 2007). Pratt et al (1996), em um estudo prospectivo realizado em 1551 pessoas sem DCV, com um seguimento de 14 anos, encontraram que o antecedente de TDM aumentava o risco de apresentar um infarto agudo do miocárdio, em 4.54 vezes (IC 95 % 1.65-12.44), em comparação com sujeitos não deprimidos. Essa associação foi independente de outros fatores de risco cardiovascular conhecidos. Em um estudo similar, realizado em uma coorte de 2832 adultos, com idades entre 45 e 77 anos, Anda et al (1993) encontraram, após um seguimento de 12.4 anos, uma relação significativa entre ânimo depressivo, sintomas de desesperança de moderada a severa intensidade e uma maior incidência de doença cardíaca isquêmica fatal e não fatal. Nesse estudo, 11.1% dos participantes apresentaram humor depressivo, 10.8% desesperança moderada e 2.9% desesperança severa. Depois de um ajuste realizado por variáveis demográficas e fatores de risco tradicionais, o humor depressivo e a desesperança moderada e severa estiveram relacionados com um risco de sofrer doença cardíaca isquêmica fatal de 1.5 (IC 95% 1.0-2.3), 1.6 (IC 95% 1.0-2.5) e 2.1 (IC 95% 1.1-3.9) respectivamente. Previamente, Barefoot et al (1996b), em um estudo prospectivo realizado durante 27 anos de seguimento, em uma amostra comunitária de homens e mulheres dinamarqueses, reportaram uma relação similar entre a severidade dos sintomas depressivos e o aumento do risco de apresentar um infarto agudo do miocárdio. Uma recente meta-análise (WULSIN; SINGAL, 2003), que incluiu a revisão de 10 estudos de coorte realizados em sujeitos com depressão, sem outras enfermidades concomitantes e com um seguimento maior de 4 anos, concluiu que a depressão apresenta um risco relativo global de 1.64 (IC 95% 1.41-1.90) para doença coronariana. Essa relação foi independente da presença de outros fatores de risco tradicionais, como diabetes mellitus e hipertensão.

O TDM é também um fator de risco independente, para a recorrência de eventos cardíacos, em sujeitos com DCV estabelecida (HANCE et al., 1996; GLASSMAN; SHAPIRO, 1998; LESPERANCE et al., 2000; BUSH et al., 2001; CONNERNEY et al. 2001; JIANG et al., 2001; SAUR et al., 2001; LESPERANCE et al., 2002; BLUMENTHAL et al., 2003; BURG et al., 2003; CARNEY et al. 2003;

FREEDLAND et al., 2003; PIGNAY-DEMARIA et al., 2003; BARTH et al., 2004; VAN MELLE et al., 2004; GRACE et al., 2005; CARNEY et al.; 2009). A depressão maior é uma condição comórbida comum, na doença coronariana. Assim, 15 a 20% dos sujeitos diagnosticados com infarto agudo de miocárdio têm critérios para TDM (THOMBS et al., 2006), sendo sua prevalência similar em sujeitos hospitalizados por insuficiência cardíaca (CARDOSO et al., 2008). Comparados com sujeitos não deprimidos, os pacientes com TDM estão expostos a um risco 76% maior de morte por eventos cardiovasculares, dois anos depois do diagnóstico de doença coronariana. Esse risco é independente de outros fatores, como severidade inicial da doença ou tratamento recebido (BARTH et al., 2004). Grace et al (2005) encontraram, em pacientes com síndrome coronariano agudo, que a depressão maior tem um efeito independente sobre a mortalidade aos 2 e 5 anos depois da ocorrência do evento. Em uma avaliação prospectiva de 750 pacientes, foi determinado que o TDM incrementa o risco de mortalidade em 1.90 vezes (IC 95% 1.12-3.24) aos 2 anos e 1.54 vezes (IC 95% 1.04-2.24) aos 5 anos. Esse efeito continuou sendo observado depois do controle estatístico por outros fatores, como a disfunção ventricular esquerda (clase Killip) e tabagismo. Aliás, o prognóstico em pacientes deprimidos se encontra diretamente relacionado com a severidade dos sintomas no momento do evento cardiovascular (LESPERANCE et al., 2002; GUMP, 2008). Um incremento do risco similar foi observado em pacientes com insuficiência cardíaca (JIANG et al., 2001; FRIEDMANN et al., 2006) e em pacientes com doença coronariana depois de uma intervenção cirúrgica (PIGNAY-DEMARIA et al., 2003; TULLY et al., 2008).

2.2.2 MECANISMOS BIOLÓGICOS.

Apesar da grande quantidade de evidência que suporta a associação entre depressão maior e doença cardiovascular, os mecanismos biológicos desta conexão não têm sido totalmente esclarecidos (GRIPPO; JOHNSON, 2009). A associação verificada entre depressão e as alterações cardiovasculares não é unidirecional. A depressão pode influenciar a função cardiovascular, e as DCV podem afetar também o estado emocional de um paciente. A depressão induzida pela DCV pode ser o resultado da influência de fatores psicológicos (por ex., mudanças no estilo de vida, mudanças nas relações sociais, pensamentos de morte, etc.) ou de fatores

fisiológicos (por ex., fatores hormonais liberados durante o estado da patologia cardiovascular). Uma combinação desses fatores pode ser a responsável pela associação encontrada entre os distúrbios de humor e as DCV (JOYNT et al., 2003; PLANTE, 2005) (Fig. 1).

Múltiplos mecanismos pelos quais a depressão maior pode predispor à doença cardiovascular têm sido propostos. Estes incluem, atividade aumentada do eixo hipotálamo- hipófise- glândula adrenal (HHA) (MUSSELMAN et al., 1998; CORYELL et al., 2006), alterações no funcionamento do sistema nervoso autônomo (GARCIA et al., 2007a), incremento na agregabilidade plaquetária (MUSSELMAN et al. 1996), e alterações na função endotelial (LOPEZ-JARAMILLO et al., 2006; PINTO et al., 2008) entre outros.

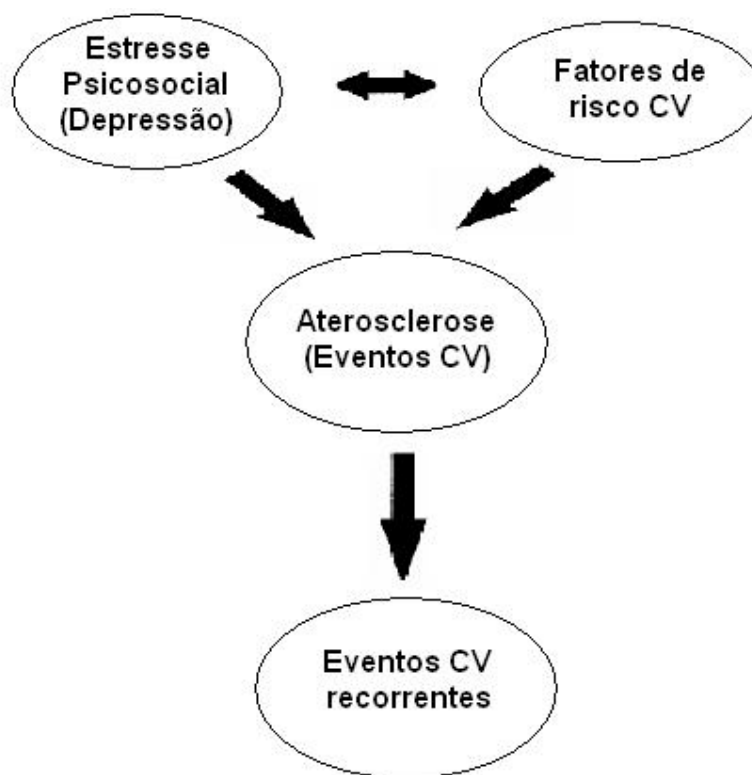


Figura. 1 Esquema da relação entre Depressão e Doença Cardiovascular.

2.2.2.1 DEPRESSÃO MAIOR E O EIXO HIPOTÁLAMO- HIPÓFISE- ADRENAL

O eixo HHA é um sistema envolvido nas respostas fisiológicas ao estresse. Em resposta aos estímulos estressantes, os neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) secretam o fator liberador da corticotrofina (CRF) para o sistema hipofisário. O CRF é transportado à hipófise anterior, onde promove a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que controla a secreção de cortisol e, junto com o sistema nervoso simpático, a liberação de catecolaminas (Fig. 2). Os glicocorticóides (GCs) adrenais modulam a atividade do eixo HHA mediante retroalimentação à hipófise, hipocampo, amígdala e hipotálamo. O CRF age também como neurotransmissor no sistema nervoso central, coordenando as respostas imunes, endócrinas, autonômicas e comportamentais ao estresse (ARBORELIUS et al., 1999).

O TDM está associado com uma hiperatividade do eixo HHA (PLOTSKY et al., 1998; ARBORELIUS et al., 1999). Esta atividade é refletida em: concentrações elevadas de CRF no líquido cefalorraquídeo, resposta diminuída da ACTH à administração de CRF, não supressão da secreção de cortisol em resposta a dexametasona, hipercortisolemia, crescimento glandular hipofisário e adrenal e aumento no número de neurônios CRF- hipotalâmicos no tecido post-mortem de pacientes deprimidos, quando comparados com os sujeitos controle (RAADSHEER et al., 1994). A hiperatividade do eixo HHA pode ser um dos fatores chaves na patogênese das DCV, em sujeitos com TDM (ROSMOND; BJÖRNTORP, 2000) (Fig. 2). As concentrações elevadas de cortisol promovem transtornos do metabolismo dos lípidos como hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, e, adicionalmente, aceleram o dano à camada íntima da artéria e células endoteliais vasculares e o desenvolvimento de aterosclerose, hipertensão e síndrome metabólica (VOGELZANGS et al., 2007). Recentemente, também foi observado que a hipercortisolemia é um indicador de mortalidade em sujeitos com aterosclerose coronariana e depressão maior (JOKINEN; NORDSTRÖM, 2008).

A hiperatividade do eixo HHA leva secundariamente a uma atividade exagerada do sistema simpatoadrenal, através de vias regulatórias centrais. O CRF estimula o fluxo simpático, mediante conexões extrahipotálâmicas a vários

componentes centrais do sistema nervoso autônomo (BROWN et al., 1982). A hiperatividade do sistema simpatoadrenal tem sido documentada no TDM por uma elevação dos níveis plasmáticos e urinários de noradrenalina e seus metabólitos (ROY et al., 1988; LIGHT et al., 1998, GOLD et al., 2005). As elevadas concentrações de catecolaminas contribuem para o aumento do risco cardiovascular em sujeitos com TDM. Assim, a noradrenalina e adrenalina agem nos receptores β -adrenérgicos cardíacos, aumentando a frequência cardíaca e a contratilidade do músculo cardíaco em sujeitos com TDM (LECHIN et al., 1995). As elevações da frequência cardíaca e da pressão arterial estão associadas, diretamente, com um aumento do risco de morte súbita, isquemia do miocárdio, arritmias e insuficiência cardíaca (PALATINI, 1999).

Os níveis aumentados de catecolaminas observados na depressão maior aumentam também a agregação plaquetária, incrementando o risco de trombose coronária e de isquemia do miocárdio (ANFOSSI; TOVATI, 1996; BRUCE; MUSSELMAN, 2005; ZIEGELSTEIN et al., 2007; PARAKH et al., 2008). Musselman et al (1996) encontraram que pacientes com depressão exibiam uma ativação plaquetária 41% maior, em comparação com sujeitos controle. Além disso, Laghrissi-Thode et al (1997) informaram altas concentrações de fator plaquetário 4 (PF4) e β tromboglobulina (BTG), os quais são derivados da ativação plaquetária. Estudos realizados com a administração de paroxetina (MUSSELMAN et al., 2000; POLLOCK et al., 2000) mostraram que essas alterações na atividade plaquetária podem ser revertidas com o tratamento antidepressivo contínuo. Por último, a hiperatividade do sistema noradrenérgico exerce também um efeito inibitório sobre a síntese de eicosanoides vasculares, bloqueando as ações de prostaglandinas e leucotrienos sobre a inibição da agregação plaquetária e sobre a permeabilidade e contratilidade vascular, o que pode contribuir para o aumento do risco cardiovascular no TDM (ANFOSSI; TOVATI, 1996; GERRITSEN, 1996).

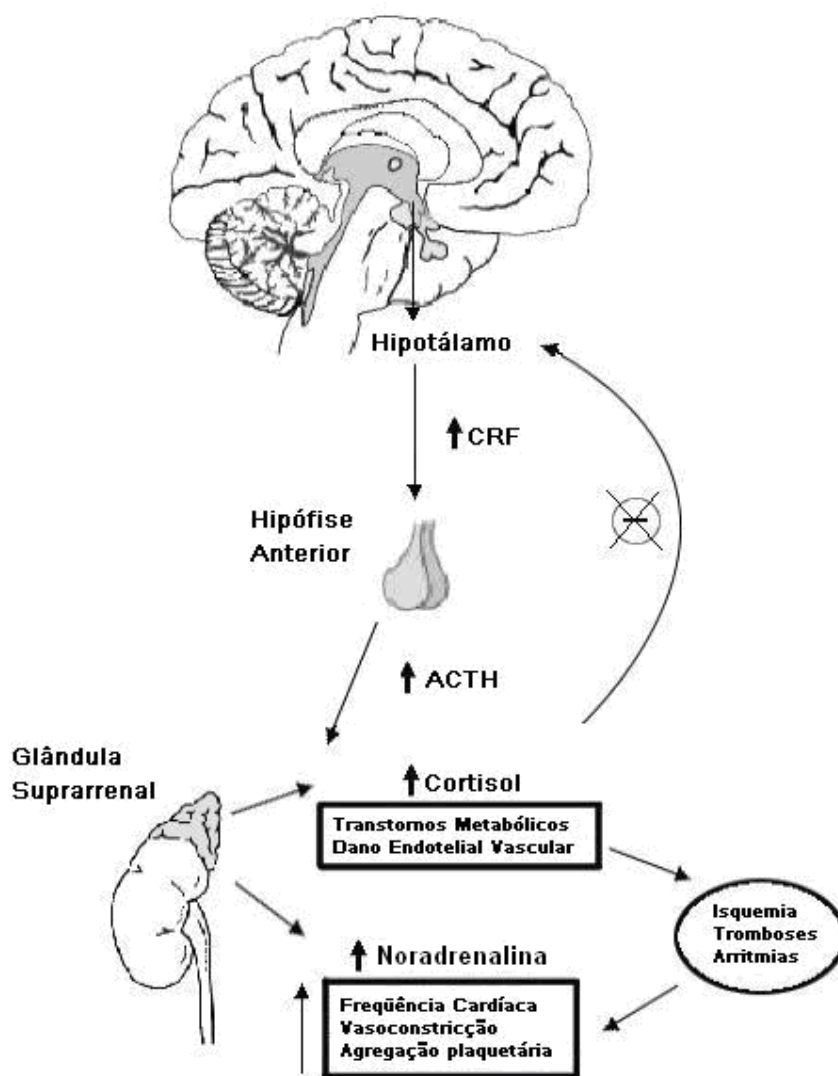


Figura 2. Interação entre a hiperatividade do eixo hipotálamo–hipófise– adrenal e o aumento do risco cardiovascular na depressão maior. CRF: fator de liberação de corticotropina, ACTH: hormônio adenocorticotrófico (Extraído de Garcia RG, et al. Rev Neuro, 2007, 44:225-233).

2.2.2.2 DEPRESSÃO MAIOR E SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

A regulação do sistema nervoso autônomo está determinada pelo balanço dinâmico entre o sistema nervoso simpático e parassimpático, em resposta aos estímulos externos. Uma rigidez deste sistema está associada a uma maior morbidade e mortalidade (PENG et al. 1994, THAYER; STERNBERG, 2006). Um estado de alarme ou estresse prolongado por emoções negativas, como na depressão maior, pode colocar uma demanda excessiva de energia no sistema, causando disfunção.

Entre os sintomas clínicos que sugerem a existência de disfunção autonômica na depressão maior, encontram-se as alterações no sono, apetite, temperatura, desejo sexual, sudoração excessiva e as parestesias gastrointestinais (DAVIDSON; TURBULL et al., 1986; BICAKOVA-ROCHER et al., 1996). O exame clínico dessa sintomatologia pode resultar difícil e subjetivo. Porém, têm sido desenvolvidas diversas baterias de provas e procedimentos para a detecção de disfunção autonômica, de uma forma mais confiável e reproduzível, como a avaliação da função sudomotora, a função pupilar e do sistema nervoso autônomo cardiovascular (LOPEZ-PAJARO, 2003; HILZ; DUTSCH et al., 2006).

A maioria dos resultados obtidos em estudos fisiológicos de avaliação da função autonômica, em sujeitos com depressão maior, suportam a hipótese de uma atividade aumentada do sistema nervoso simpático correlacionada com o aumento dos níveis de catecolaminas plasmáticas e urinárias (VEITH et al., 1994; GUINJOAN et al., 1995; KRITTAYAPHONG et al., 1997; LIGHT et al., 1998; STEIN et al., 2000; CARNEY et al., 2005a; GOLD et al., 2005). Guinjoan et al (1995), em um estudo realizado em pacientes deprimidos, sem patologia cardiovascular, encontraram uma amplitude da resposta simpática cutânea significativamente aumentada em comparação com controles saudáveis, durante o ortostatismo e na realização do teste de exercício isométrico (*handgrip*), sugerindo uma atividade simpática incrementada nesses sujeitos. Em contraste, em estudos da função pupilar, os resultados não são conclusivos, com algumas pesquisas mostrando alterações na pupilometria de pacientes deprimidos em resposta ao reflexo pupilar à luz, após receber tratamento antidepressivo, mas sem alterações em sujeitos deprimidos, sem intervenção

farmacológica (BAR et al., 2004). Os resultados da avaliação da função pupilar e sudomotora tem sido útil no estudo da relação entre DCV e TDM, porém, uma maior quantidade de informação pode ser extraída com o estudo específico da função autonômica cardiovascular, principalmente mediante a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

O estudo da VFC representa um método útil, econômico, sensível e não invasivo na valoração da função autonômica cardíaca (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 1996; MONTANO et al., 2009). A variabilidade do ritmo cardíaco está determinada pelo efeito modulatório do sistema nervoso autônomo sobre o marcapasso cardíaco, como resposta às flutuações hemodinâmicas e a outras perturbações fisiológicas. A VFC permite determinar o balanço entre a atividade simpática e parassimpática no controle do ritmo cardíaco. Uma VFC diminuída está determinada por um tônus parassimpático diminuído e/ou uma hiperatividade do sistema nervoso simpático (ACHARYA et al., 2006). Em sujeitos saudáveis, é comum encontrar um alto grau de VFC, enquanto que esta variabilidade se encontra diminuída em pacientes com doença coronariana severa, insuficiência cardíaca e infarto agudo do miocárdio (CHATTIPAKORN et al., 2007). Uma VFC diminuída está relacionada também com uma maior mortalidade em pacientes com um infarto agudo do miocárdio recente (BALANESCU et al., 2004; CARPEGGIANI et al., 2004; KIVINIEMI et al., 2007), doença coronária estável (BJORKANDER et al., 2008) e insuficiência cardíaca (SMILDE et al., 2009).

A VFC é valorada usualmente mediante dois tipos de técnicas, a análise em domínio de tempo e a análise em domínio de frequência. Para obter as variáveis de VFC em domínio de tempo, são frequentemente utilizados registros eletrocardiográficos de longos períodos de tempo (e.g. 24 h). Neste método, são calculadas medidas estatísticas como a média, a variância e o desvio padrão dos intervalos entre ondas R sucessivas de um sinal eletrocardiográfico (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 1996). Por outro lado, as variáveis em domínio de frequência são obtidas por métodos geométricos, mediante a análise espectral de registros eletrocardiográficos de longo e de curto prazo. As principais variáveis calculadas são o poder de baixa frequência (LF 0.04-0.15 Hz) e de alta frequência (HF 0.15-0.4 Hz). O componente HF corresponde à arritmia sinusal respiratória e

reflete principalmente a função cardíaca vagal, enquanto que o componente LF é influenciado pela regulação da pressão arterial mediada por barorreceptores e reflete tanto a atividade simpática como a parassimpática (MONTANO et al., 2009). Para a realização de uma determinação adequada da VFC é recomendável a análise de um sinal eletrocardiográfico com uma duração mínima de 5 minutos, tomada em decúbito supino. Outras provas necessárias para a determinação do balanço simpato-vagal cardíaco são a análise da VFC durante o ortostatismo e em resposta à respiração profunda, ou durante mudanças da pressão intratorácica (manobra de Valsalva) (LOPEZ-PAJARO, 2003).

Múltiplos estudos têm demonstrado uma associação significativa entre depressão e uma baixa VFC em pacientes com doença coronariana estável ou infarto agudo do miocárdio (KRITTAYAPHONG et al., 1997; STEIN et al., 2000; CARNEY et al., 2005a), sugerindo que as alterações na regulação autonômica cardíaca podem contribuir ao risco incrementado de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes deprimidos, depois de um infarto do miocárdio. Stein et al (STEIN et al., 2000) avaliaram, em 40 pacientes com doença coronariana estável e depressão, a VFC, mediante monitorização eletrocardiográfica ambulatoria de 24 horas e encontraram aumento na frequência cardíaca e diminuição nos índices de VFC, naqueles sujeitos com depressão de moderada a severa intensidade, em comparação com sujeitos com patologia coronariana sem depressão. Esta associação não atingiu significância estatística nos pacientes com depressão leve. Previamente, Krittayaphong et al (KRITTAYAPHONG et al.,1997) tinham demonstrado uma correlação inversa entre a severidade da depressão e a VFC, em sujeitos com doença coronariana. Pacientes com pontuações altas na escala “Minnesota Multiphasic Personality Inventory-Depression (MMPI-D)” mostraram uma menor VFC, em comparação com sujeitos com pontuações baixas, sugerindo a existência de uma relação direta entre a intensidade dos sintomas depressivos e o grau de disfunção autonômica. Resultados semelhantes foram observados em pacientes com infarto agudo do miocárdio, independentemente da idade e do gênero dos sujeitos estudados. Uma baixa VFC está associada também com uma maior taxa de mortalidade pós-infarto (CARNEY et al., 2005a). Em um estudo realizado em 311 sujeitos deprimidos e com infarto recente do miocárdio, e comparados com 367 pacientes enfartados e não deprimidos, durante um período de seguimento de

30 meses, foi observado um risco de 2.8 (IC 95% 1.4-5.4) vezes maior de mortalidade nos pacientes deprimidos, em comparação com aqueles sem sintomatologia depressiva, com uma proporção de risco atribuível a uma baixa VFC de 0.27 (IC 95%, 0.23-0.31) (CARNEY et al., 2005b).

Os resultados de VFC, encontrados em estudos de pacientes com depressão maior e doença cardiovascular, estabelecem uma relação entre estas variáveis, porém, uma dificuldade na interpretação desses dados é que a redução na VFC é uma consequência freqüente do infarto agudo de miocárdio, independentemente do humor depressivo. Assim, a sintomatologia depressiva e uma reduzida VFC podem ocorrer simultaneamente em sujeitos com DCV sem estar causalmente relacionadas. Deste modo, para confirmar a hipótese de que o TDM tem um impacto negativo e independente no sistema nervoso autônomo, é essencial o estudo da VFC em sujeitos deprimidos sem doença ou sem fatores de risco cardiovascular.

Existem varios estudos, demonstrando uma redução da VFC em pacientes com TDM e sem nenhuma doença cardiovascular (DALACK; ROOSE, 1990; MIYAKAWI; SALZMAN, 1991; LIGHT et al., 1998; AGELINK et al., 2002; VAN DER KOOY et al., 2006; UDUPA et al., 2007; LICHT et al., 2008). Porém, estes resultados são conflitantes em relação com outros estudos que não mostram diferenças na VFC em sujeitos com TDM, quando comparados com controles sadios (YERAGANI et al., 1991; GUINJOAN et al., 1995; TULEN et al., 1996; LEHOFER et al., 1997; VOLKERS et al., 2003; JINDAL et al., 2008). Uma possível explicação para a divergência desses resultados pode ter sido a inclusão de indivíduos deprimidos com transtornos de ansiedade comórbidos em alguns dos referidos estudos. Esta é uma importante consideração metodológica, porque tem sido demonstrado que a presença de ansiedade comórbida, em pacientes com TDM, está associada a um maior tônus simpático e redução do controle barorreflexo (TULEN et al. 1996; WATKINS et al., 1999). Assim, as alterações na VFC, presentes na depressão maior podem ter sido influenciadas pelos efeitos negativos da ansiedade na regulação autonômica cardíaca. A falta de resultados consistentes quanto à depressão maior e a VFC também poderia estar relacionada com outros fatores como a avaliação da VFC em indivíduos recebendo medicamentos antidepressivos, os quais podem alterar a função autonômica cardíaca (VAN ZYL et

al., 2008). Alguns fatores adicionais como a falta de critérios standardizados para a mensuração da VFC, deficiências no pareamento dos casos com os controles e as diferenças na distribuição da idade e do sexo entre as amostras avaliadas, podem ter influenciado também os resultados obtidos. Por fim, os estudos anteriores têm estudado a VFC, em condições de repouso, em sujeitos com depressão. É possível pensar que efeitos mais robustos e reproduzíveis podem ser encontrados durante estresse físico ou psicológico. O estresse físico ou psicológico pode refletir de uma maneira mais adequada, as dificuldades que enfrenta o sujeito com depressão durante a sua vida diária. A ativação do sistema nervoso simpático com a subsequente liberação de catecolaminas e de hormônios de estresse, e a redução da VFC em resposta aos estímulos de estresse da vida diária, podem ser os desencadeantes de um maior risco cardiovascular em sujeitos com TDM. Até o momento, poucos estudos têm avaliado a relação entre VFC e estresse psicológico em depressão maior, pelo qual o estudo da função autonômica cardíaca em resposta a testes de estresse em sujeitos com TDM e sem doença cardiovascular é justificado.

2.2.2.3 BASES NEUROFISIOLÓGICAS DA DISFUNÇÃO AUTONÔMICA E NEUROENDÓCRINA NA DEPRESSÃO MAIOR

Vários estudos têm sugerido que a atividade central serotoninérgica influi de uma maneira importante sobre o controle do sistema cardiovascular, especificamente na regulação da pressão arterial e da frequência cardíaca (MORGAN et al., 1988; FELDMAN; GALIANO, 1995). Em zonas envolvidas no controle autonômico cardiovascular (núcleo do trato solitário, área ventrolateral vasopressora e região hipotalâmica anterior preóptica), foi identificada uma densa população de neurônios serotoninérgicos (GRUBB; KARAS, 1998). As projeções ascendentes do núcleo do trato solitário (NTS) transmitem informação visceral aos núcleos superiores, estabelecendo conexões com a formação reticular, hipotálamo, amígdala, sistema límbico, córtex cerebral insular e somestésico. Estas estruturas constituem coletivamente a rede neuronal autonômica central, a qual é a encarregada de elaborar as respostas integradas de controle visceral, entre elas o controle da frequência cardíaca e da pressão arterial (NAVARRO, 2002).

A proposta de que a serotonina está envolvida na regulação central do sistema nervoso autônomo, está sustentada por experimentos realizados em animais, envolvendo especificamente receptores 5HT₁, no NTS. Nesses estudos, foi observado que a injeção intracerebral de serotonina e agonistas serotoninérgicos produziu uma diminuição abrupta da frequência cardíaca, da pressão arterial e da atividade simpática, nos animais expostos (FELDMAN; GALIANO, 1995). Aliás, quando a síntese de serotonina no sistema nervoso central de ratas foi bloqueada com p-clorofenilalanina, a fase hipotensiva, em resposta a uma hemorragia, foi anulada. É amplamente conhecido que esta fase hipotensiva é mediada por estímulos vagais, o que sugere que a serotonina tem um papel fundamental na regulação do tônus vagal (MORGAN et al., 1988). A atividade serotoninérgica central também tem sido implicada na gênese da resposta vagal exagerada, observada em pacientes com síncope vaso-vagal (DABIRE, 1991; GUZMAN et al., 2006). A manutenção do tônus vagal cardíaco, exercido pela serotonina, pode ser explicada pela sua ação direta sobre os receptores 5HT₁, diminuindo a pressão arterial e a frequência cardíaca, pela estimulação de terminais nervosos colinérgicos pós-ganglionares ou gânglios cardíacos vagais, via receptores 5HT₃, e por uma inibição pré-sináptica da atividade simpática (DABIRE et al., 1987; SAXENA; VILLALON, 1990; DABIRE, 1991; WU et al., 2005). Os dados encontrados, em estudos experimentais, sugerem a hipótese de que, em sujeitos com TDM, a redução crônica dos níveis centrais de serotonina pode levar à interrupção de seus efeitos inibitórios sobre áreas simpáticas centrais e a uma diminuição do tônus vagal cardíaco.

Outro componente da rede neuronal autonômica central, que está implicado na regulação do sistema cardiovascular, é o córtex pré-frontal (AMAT et al., 2005). Esta estrutura tem múltiplas conexões com áreas envolvidas no controle da função autonômica como o hipotálamo, o NTS, a substância periaquedutal, a medula ventrolateral, amígdala, giro cingulado anterior e giro parahipocampal. Estas áreas projetam-se para a coluna intermédio-lateral da medula espinhal, a qual inerva órgãos autonômicos periféricos (BARBAS et al., 2003). Tem sido proposto que o córtex pré-frontal exerce uma inibição tônica sobre os circuitos excitatórios simpáticos do tronco cerebral (AMAT et al., 2005). Em situações normais de

estresse, o córtex pré-frontal torna-se hipoativo, o que permite um predomínio do tônus simpático necessário para reações fisiológicas de alarme (THAYER; BROSSCHOT, 2005).

Como já foi comentado anteriormente, na depressão maior, estudos com imagens têm sugerido uma possível anormalidade anatômica no córtex pré-frontal ventral ao corpo caloso, associada a uma diminuição no tamanho e na atividade neuronal, enquanto que o tamanho e metabolismo da glicose na amígdala se encontram aumentados (DREVETS, 2000; DREVETS et al., 2008). Tomadas em conjunto, as anormalidades patológicas e funcionais cerebrais, descritas em depressão maior, indicam que o TDM está associado com a ativação de regiões, como a amígdala, que medeiam respostas emocionais e estresse. O aumento do metabolismo na amígdala tem uma correlação positiva com a severidade da sintomatologia depressiva, consistente com o papel desta estrutura na organização das manifestações autonômicas, neuroendócrinas e comportamentais de alguns tipos de respostas emocionais (DREVETS, 2001). A amígdala aumenta a liberação do fator liberador da corticotrofina no PVN, contribuindo ao aumento na concentração de GCs observado em sujeitos com depressão maior, em resposta ao estresse (HERMAN; CULLINAN, 1997; GOLD; CHROUSOS, 2002; McEWEN; MAGARINOS, 2001). Adicionalmente, a amígdala incrementa a atividade do locus ceruleus, hipotálamo lateral e da substância cinzenta periaqueductal, estimulando o sistema nervoso simpático (LEDOUX, 2003). Em contraste, algumas das regiões mediais do córtex pré-frontal, onde o metabolismo está diminuído durante a depressão maior, têm um papel essencial na redução das respostas autonômicas e endócrinas a ameaças ou estressores (DREVETS, 2001).

Assim, existem dados suficientes para estabelecer a hipótese que a alteração na função do córtex pré-frontal medial, associada a uma excessiva atividade da amígdala em sujeitos deprimidos, tem como consequência a perda dos processos inibitórios do córtex pré-frontal sobre o sistema nervoso simpático, o que desencadeia um desequilíbrio neuroendócrino e autonômico, e um maior risco de desenvolver transtornos cardiovasculares (Fig. 3).

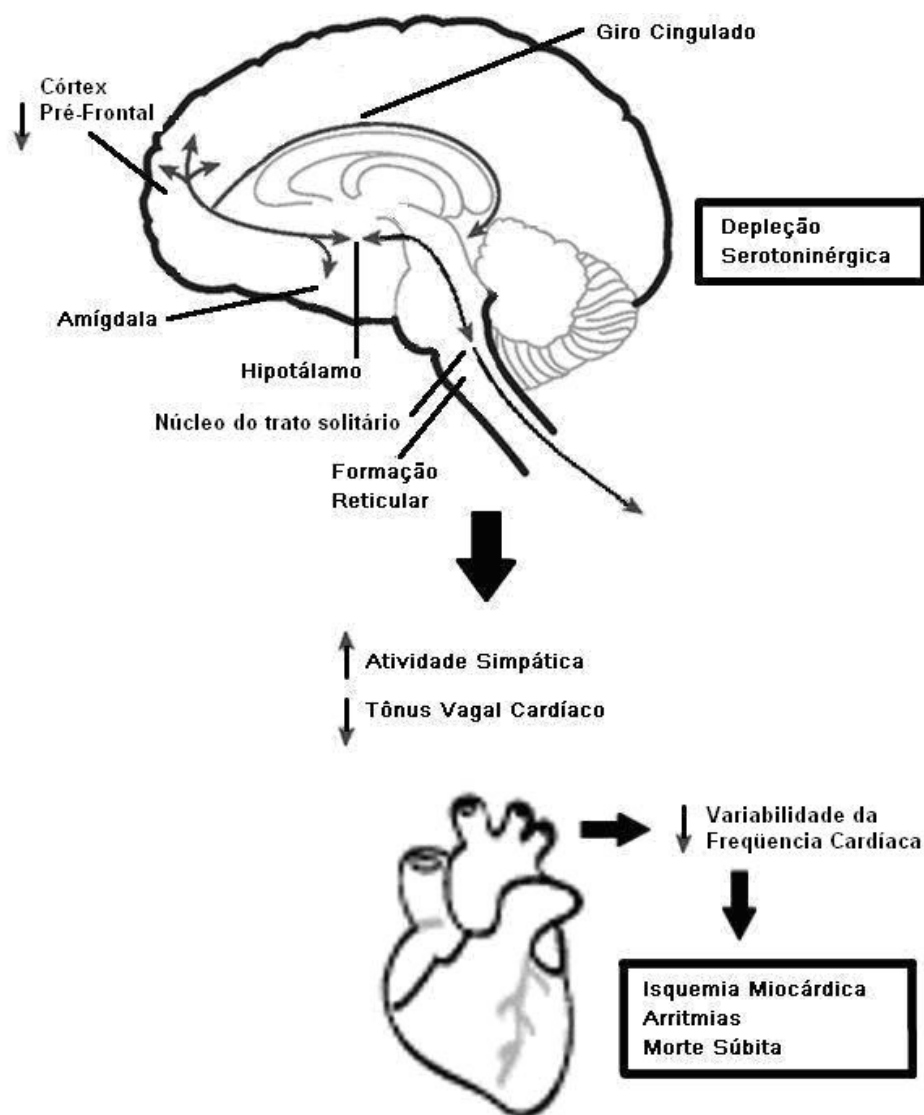


Figura 3. Papel da rede autonômica central na disfunção autonômica cardiovascular de sujeitos com depressão maior. (Extraído de: Garcia RG, et al. *Rev Neuro*, 2007, 44:225-233).

2.2.2.4 DEPRESSÃO MAIOR, FUNÇÃO ENDOTELIAL E ÓXIDO NÍTRICO.

O endotélio vascular é o responsável por manter um tônus vascular adequado, inibir o crescimento excessivo do músculo liso, e diminuir a adesão das células brancas e a agregação plaquetária por meio da produção de óxido nítrico (NO) (MONCADA et al., 1991). Fatores de risco cardiovascular, como a hipertensão arterial, diabetes, hipercolesterolemia e tabagismo estão associados com uma perda da biodisponibilidade de NO e, conseqüentemente, com disfunção endotelial (CENGEL; SAHINARSLAN, 2006). Uma função endotelial alterada é detectável muito antes do desenvolvimento de manifestações clínicas de lesões ateroscleróticas ou doenças cardiovasculares (CELERMAJER et al., 1992; CELERMAJER et al., 1996; GOODFELLOW et al., 1996, MUNZEL et al., 2008). Em estudos com animais, o estresse social compromete a função endotelial, incrementando o dano celular e reduzindo a disponibilidade de NO nas artérias (STRAWN et al., 1991). Tem sido descrito também que o NO desempenha um papel importante na regulação da neurotransmissão monoaminérgica (KISS, 2000), pelo que foi proposto que uma alteração na produção ou na disponibilidade de NO, pode ser um mecanismo fisiopatológico comum entre as DCV e os transtornos depressivos (LOPEZ-JARAMILLO et al., 2006).

O NO, um gás solúvel composto por um átomo de oxigênio e um átomo de azoto, é produzido a partir do aminoácido L-arginina por uma família de enzimas denominadas óxido nítrico sintetases (NOS), necessitando da presença de vários co-fatores como o oxigênio e o fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH). O NO é produzido por uma ampla variedade de tipos celulares, que incluem células epiteliais, nervosas, endoteliais e inflamatórias. Existem três isoformas de NOS, 2 denominadas constitutivas e dependentes do cálcio, que são a endotelial (eNOS) e a neuronal (nNOS), as quais sintetizam NO em condições normais, e a independente do cálcio (iNOS), que se expressa em resposta a estímulos inflamatórios ou infecciosos (LÓPEZ-JARAMILLO, 2001b). A síntese de NO no endotélio vascular é estimulada principalmente pela fricção produzida pelo fluxo sanguíneo sobre as células endoteliais, e em menor medida pela bradicinina e estrogênios, estímulos que abrem canais de cálcio, permitindo a entrada do íon e a ativação da eNOS. Ao ser sintetizado no endotélio, o NO, por ser uma molécula de

pequena dimensão e altamente lipossolúvel, difunde-se por meio de células musculares lisas e estimula a enzima guanilato ciclase e a produção da 3,5 monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). O GMPc aumenta a retomada de cálcio para dentro da célula por meio dos canais de cálcio. A proteína quinase dependente do GMPc, por sua vez, é ativada, levando à desfosforilação da miosina de cadeia leve, com conseqüente relaxamento muscular e vasodilatação (ROBERTS et al., 1999).

Diversos estudos têm exibido alterações em diferentes etapas da via L-arginina-NO em sujeitos com depressão maior. Por esta razão, tem sido proposto que a presença de uma biodisponibilidade diminuída de NO e conseqüentemente de disfunção endotelial, poderia ser um dos mecanismos que explicariam a associação do TDM com um maior risco cardiovascular (LOPEZ-JARAMILLO et al. 2006, PINTO et al., 2008). Estudos experimentais com animais encontraram que o estresse repetido diminui significativamente os níveis plasmáticos de L-arginina após 30 minutos de exposição, continuando suprimidos durante todo o período pós-estresse (3,5 h), o que diminuiria a produção endotelial de NO (MILAKOFSKY et al., 1993). Porém, em um estudo com seres humanos, não foram encontradas diferenças significativas nas concentrações sistêmicas de L-arginina entre pacientes com depressão maior e sujeitos controle (MAES et al., 1998). Dado que o NO é uma molécula muito lábil, a sua medição direta em amostras biológicas é complexa. Por esse motivo, é preferida a quantificação em fluidos biológicos das concentrações dos produtos finais de oxidação do NO, Nitritos/Nitratos, os quais refletem o nível de produção de NO (ARCHER, 1993). Alguns estudos têm relatado diminuição dos níveis plasmáticos de nitritos/nitratos em indivíduos com TDM (CHRAPKO et al., 2004; SELLEY, 2004). No entanto, outros autores encontraram concentrações aumentadas destes metabólitos em pacientes com sintomatologia depressiva em comparação com controles saudáveis (SUZUKI et al., 2001; KIM et al., 2006). Estes resultados conflitantes podem ser devidos em parte às diferenças na severidade da sintomatologia depressiva dos sujeitos incluídos, assim como às técnicas para a quantificação dos níveis de NO. Adicionalmente, os estudos mencionados incluíram sujeitos com uma idade maior de 30 anos ou que se encontravam recebendo tratamento antidepressivo. Isto constitui uma debilidade metodológica, dado que a presença de aterosclerose subclínica e os efeitos dos medicamentos

antidepressivos sobre a biodisponibilidade do NO, são fatores que poderiam ter distorcido as associações descritas entre depressão e a produção de NO endotelial (LARA et al., 2003; WAGNER et al., 2009).

Outro passo da via L-arginina-NO, que poderia estar afetado na depressão maior, é a disponibilidade dos cofatores necessários para a ativação da NOS no endotélio vascular, tal como a tetrahydrobiopterina (BH4), que é um ponto crítico na regulação da síntese de NO (JAFFREY; SNYDER, 1995). A BH4 é um cofator necessário para a adequada atividade da NOS, devido a sua união com o sítio heme na interfase entre os dois monômeros da enzima (RAMAN et al., 1998). Portanto, a união dos dímeros das NOS é dependente da BH4, desempenhando um papel importante na oxidação de L-arginina através do intermediário N-Hidroxi-L-arginina e a subsequente produção de NO (CHANNON et al., 2004). Uma deficiência nos níveis séricos de BH4 altera a bioquímica normal da eNOS, desestabilizando sua dimerização e gerando o desacoplamento da atividade catalítica desta enzima. Como um produto desta alteração, a síntese de NO diminui, o que explica a associação direta entre diversas doenças vasculares e os níveis reduzidos de BH4 (MEININGER et al., 2004; SHINOZAKI et al., 1999). Adicionalmente, a BH4 está implicada na hidroxilação do triptófano, tirosina e fenilalanina, um importante passo para a produção de dopamina, serotonina e noradrenalina, neurotransmissores envolvidos na gênese de diversos distúrbios do humor (ABOU-SALEH et al., 1995). Apesar desta evidência, um estudo realizado por Chrapko et al (2004) que incluiu quinze sujeitos com depressão maior e dezesseis sujeitos controle sem doenças cardiovasculares, não revelou diferenças significativas nos níveis plasmáticos de BH4 entre os grupos, enquanto que a concentração de nitritos/nitratos foi menor nos sujeitos deprimidos. Estes resultados indicam que, pelo menos em depressão maior, a BH4 não parece estar envolvida na diminuição da biodisponibilidade do NO ou no desenvolvimento de disfunção endotelial.

A síntese de NO pode ser afetada também por análogos endógenos da L-arginina, que bloqueiam competitivamente o sítio ativo da NOS. Os dois análogos endógenos de L-arginina, identificados como inibidores endógenos da NOS, são o NG-monometil-L-arginina (L-NMMA) e a dimetil arginina assimétrica (ADMA). Devido aos níveis plasmáticos de ADMA que são 10 vezes superiores aos da L-

NMMA, a ADMA é reconhecida como o maior inibidor de NOS nos seres humanos (VALLANCE et al., 1992). Os níveis de ADMA são regulados por sua hidrólise em L-citrulina e metilamina pela enzima dimetilarginina aminohidrolase (DDAH) (OGAWA et al., 1989). Têm sido relatados níveis aumentados de ADMA em condições patológicas como hipertensão arterial, resistência a insulina e hipercolesterolemia (SYDOW et al., 2005), assim como em pacientes com doença coronariana (VALKONEN et al., 2001), doença vascular periférica (STUHLINGER et al., 2003), síndrome metabólica (STUHLINGER et al., 2002) e pré-eclâmpsia (LUDMAN et al., 2001). Apesar da evidência que apóia um papel central da ADMA na fisiopatologia das doenças cardiovasculares, estudos recentes em população Latino-Americana, não têm encontrado diferenças nos níveis plasmáticos de ADMA em mulheres com pré-eclâmpsia, em comparação com grávidas saudáveis (MASS et al., 2004), nem em sujeitos com síndrome metabólica em comparação com sujeitos controle (GARCIA et al., 2007b). Estes resultados sugerem que a associação descrita entre ADMA e disfunção endotelial poderia ser dependente da etnia das populações estudadas.

Em um estudo realizado em 25 sujeitos deprimidos e 25 sujeitos controle, Selley (2004) encontrou maiores concentrações de ADMA associadas a uma diminuição na produção de NO em pacientes com depressão maior, sugerindo uma inativação da eNOS nestes sujeitos. Novamente, uma debilidade do estudo foi a inclusão de sujeitos com uma média de idade maior de 40 anos (46.1 ± 12.4), o qual limita a validade dos resultados, devido à provável presença de aterosclerose subclínica nesta amostra de pacientes. Porém, um achado interessante deste estudo foi a presença, em pacientes deprimidos, de altos níveis de (E)-4-hidroxi-2-nonenal (HNE), o qual é um produto final de peroxidação lipídica. A oxidação das lipoproteínas de baixa densidade do colesterol (LDL) tem um papel importante na patogênese da aterosclerose (STEINBERG; LEWIS, 1997). Tem sido observado que a LDL oxidada incrementa a produção de ADMA endotelial pela inibição da DDAH (ITO; TSAO, 1999).

Por outro lado, o estresse oxidativo, caracterizado pelo incremento na formação de espécies reativas de oxigênio como o superóxido, leva à inativação do NO e tem um efeito deletério sobre a função do endotélio vascular (LOPEZ-JARAMILLO, 2001c). Além da evidência que suporta a hipótese de um aumento do

estresse oxidativo no TDM, tem sido relatada uma redução dos mecanismos de defesa antioxidante, tais como a superóxido dismutase, em pacientes deprimidos, o que contribuiria para um maior grau de disfunção endotelial (LI et al., 2003).

Outro mecanismo que poderia estar envolvido na inativação do NO na depressão maior é a presença de um estado crônico de inflamação de baixo grau. Tem sido relatado, em diversos estudos, o aumento de fatores pró-inflamatórios tais como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6), em sujeitos deprimidos (VAN AMSTERDAM; OPPERHUIZEN, 1999; DOUGLAS et al., 2004; PIKE; IRWIN, 2006). Estas citocinas podem contribuir à modulação da via L-Arginina-NO no TDM. Tem sido demonstrado que o TNF- α diminui a formação de RNA mensageiro da eNOS, enquanto que induz a expressão de iNOS no endotélio vascular e células musculares lisas (MANN et al., 2003). A estimulação da iNOS pelo TNF- α tem como consequência a produção de micromoles de NO no endotélio vascular (MONCADA; HIGGS, 1993) que interagem com o radical superóxido (O_2^-) e formam altas quantidades de peroxinitrito ($ONOO^-$) (LÓPEZ-JARAMILLO, 2001c). O desequilíbrio entre o NO e as espécies reativas de oxigênio, produto desta reação, teria como resultado a alteração da função endotelial em sujeitos deprimidos.

Embora não exista um teste “gold standard” para a valoração da função endotelial, a utilização de ultra-sonografia bidimensional Doppler, para mensurar a vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF) da artéria braquial é o método mais amplamente estudado em cardiologia e o mais promissor para o diagnóstico clínico da disfunção endotelial (KORKMAZ; ONALAN, 2008). Em estudos com pacientes com doença isquêmica cardíaca tem sido demonstrado que a detecção de alterações da função endotelial na artéria braquial, mediante esta técnica, se correlaciona fortemente com a presença de disfunção endotelial coronariana, sugerindo que a alteração na vasodilatação dependente do endotélio é um processo generalizado na doença aterosclerótica (PLAYFORD; WATTS, 1998; TAKASE et al., 1998). Além disso, uma vasodilatação alterada da artéria braquial é evidente em sujeitos com fatores de risco cardiovascular, mesmo na ausência de doenças cardiovasculares (ACCINI et al., 2001).

Foi declarado que o estresse mental agudo pode produzir alterações transitórias da VMF, o qual pode ser devido a uma atividade aumentada do eixo HHA e a um aumento da concentração plasmática de catecolaminas (GUIADONI et al., 2000). Rajagopalan et al (2001), mediante a técnica de VMF, documentaram alterações da função endotelial em adultos com depressão maior e sem nenhum outro fator de risco cardiovascular. Por outro lado, Broadley et al (BROADLEY et al., 2002) encontraram que sujeitos com diagnóstico de TDM, sob tratamento com medicamentos antidepressivos, apresentaram alterações na função endotelial, apesar de uma resposta satisfatória na redução dos sintomas depressivos. Porém, de maneira semelhante ao ocorrido com os estudos de metabólitos do NO, os sujeitos incluídos nestas pesquisas tinham uma idade maior de 30 anos e estavam recebendo tratamento antidepressivo, o qual pode ter afetado significativamente os valores de VMF encontrados.

A maioria dos pacientes incluídos nos estudos mencionados tinha episódios depressivos recorrentes. Isto é de particular importância, devido ao fato que estudos recentes têm mostrado uma relação dose-resposta entre o número de episódios depressivos e o grau de alteração da função endotelial (WAGNER et al. 2006; WAGNER et al. 2008). Deste modo, os sujeitos com uma depressão recorrente seriam propensos a desenvolver disfunção endotelial devido a um maior tempo de exposição à sintomatologia depressiva. Não obstante, não tem sido esclarecido se indivíduos jovens com um único episódio de depressão maior experimentam alterações precoces da função vascular. O estudo deste tipo de pacientes seria relevante, já que até o momento não tem sido estabelecido se a alteração da função endotelial está diretamente relacionada com os mecanismos fisiopatológicos da depressão maior, ou se é simplesmente a consequência das comorbidades associadas a este distúrbio de humor. Adicionalmente, nenhum dos estudos realizados tem determinado se as alterações da função endotelial, observadas em sujeitos deprimidos, se encontram associadas com redução nos níveis dos metabólitos do NO, o qual seria essencial para prover uma evidência direta da alteração da via L-Arginina-NO em depressão maior.

2.3 MEMÓRIA EMOCIONAL, SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E DEPRESSÃO MAIOR

2.3.1 ASPECTOS GERAIS DA MEMÓRIA

A memória é uma das características fundamentais dos seres vivos, que nos permite adquirir, reter e utilizar informações e conhecimentos. A memória se relaciona de forma íntima com a aprendizagem, mas, além da aquisição de novas informações, a memória também inclui o processo de retenção de uma informação a curto e longo prazo (TULVING, 1987).

A partir de análises etológicas e neurobiológicas do comportamento, considera-se a existência de duas classes distintas da memória (Fig. 4). Uma classe chamada filogenética, que está presente em todos os seres vivos e que determina a característica de uma espécie. Este tipo de memória é transmitida geneticamente às gerações seguintes e representa o conjunto de adaptações de uma espécie ao seu meio ambiente. Outra classe é a denominada memória ontogenética, a qual é adquirida por cada indivíduo, através de experiências diárias, em um processo de aprendizagem e não é transferida geneticamente a outras gerações (TOMAZ; COSTA, 2001).

Dentro da memória ontogenética se encontram diferentes sistemas: memória de curto prazo, memória de longo prazo, e a memória operacional. A memória de curto prazo é um sistema de capacidade limitada que retém as informações por alguns segundos ou minutos, para que estas sejam utilizadas, descartadas ou mesmo organizadas para serem armazenadas. As informações repetidas na memória de curto prazo resultam em memórias de longo prazo pelo processo chamado consolidação da memória (TOMAZ, 1993).

A memória de longo prazo possui capacidade ilimitada de armazenamento e as informações ficam nela armazenadas por tempo também ilimitado (TOMAZ; COSTA, 2001). Recentemente, foi reconhecido um terceiro sistema de memória denominado memória operacional (working memory), a qual é a responsável pelo armazenamento temporário da informação para o desempenho de uma série de

tarefas cognitivas complexas, tais como a aprendizagem, a compreensão da linguagem e o raciocínio (BADDELEY 1992). Tem sido proposto que a memória operacional precisa do armazenamento e processamento contínuo da informação, o que seria a base dos processos do pensamento humano (BADDELEY 2003).

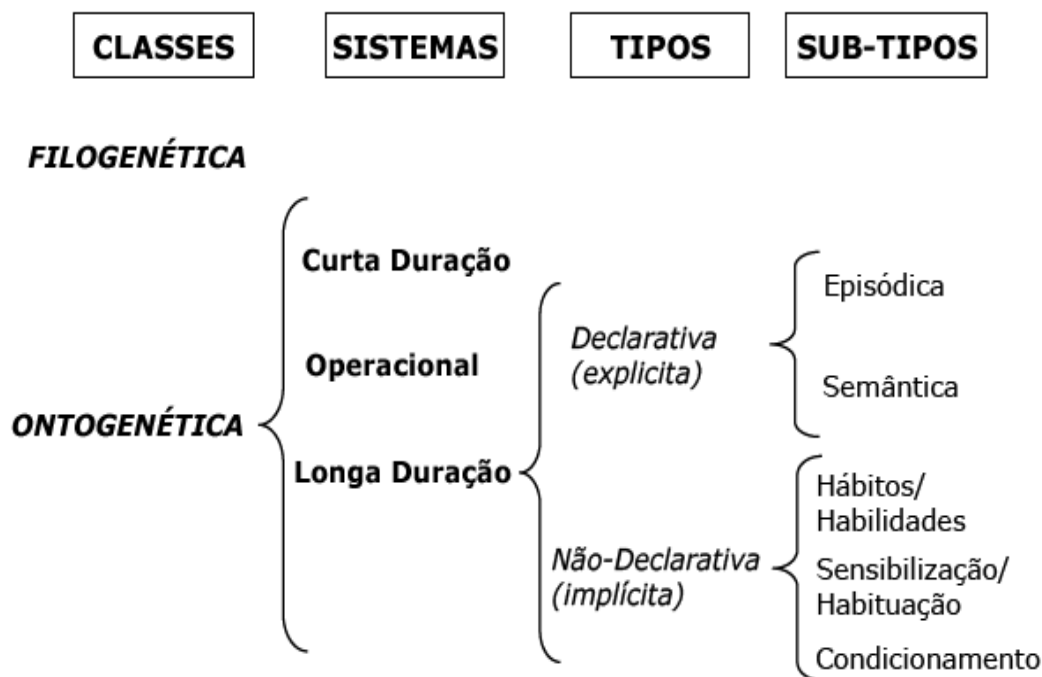


Figura 4. Classificação da memória. Adaptado de Tomaz & Costa (2000).

Dentro do sistema de memória de longo prazo são descritos dois tipos de memória, a memória explícita ou declarativa e a memória implícita ou não-declarativa. A memória não-declarativa recebe esse nome devido à incapacidade de verbalização das informações contidas neste tipo de memória. Esta classe de memória refere-se à retenção de competências gerais, habilidades ou comportamentos adquiridos por aprendizagem associativa (e.g. condicionamento) ou não associativa (e.g. habituação), que requerem atenção, mas não são directamente acessíveis à consciência e, portanto, pode ser vista como uma memória implícita, na medida em que o conhecimento só é acessível através da implementação de um processo ou operação, nos quais o conhecimento foi embebido (SCHACTER; GRAF, 1989; MILNER et al., 1998; TOMAZ; COSTA, 2000). Este tipo de memória é

adquirida gradualmente e melhora com a prática. Seu principal local de armazenamento encontra-se em estruturas subcorticais como o neoestriado (caudado e putâmen) (MORGADO, 2005).

A memória explícita ou declarativa representa a evocação consciente da informação e compreende dois subtipos de memória: a memória semântica que se refere a conhecimentos que independem do contexto, tais como conhecimentos aritméticos, geográficos e históricos, e o significado de palavras e conceitos; e a memória episódica que representa fatos ou eventos experimentados num contexto espacial e temporal específicos, incluindo informações autobiográficas. Ao contrário da memória implícita, este tipo de memória pode ser adquirida com poucos ensaios e é capaz de expressar-se em situações e modos diferentes. Tem sido sugerido que a aquisição da memória declarativa está relacionada com o sistema hipocampal e outras estruturas como o lobo temporal medial do cérebro, porém seu armazenamento definitivo radica em diferentes áreas do córtex cerebral (MORGADO, 2005).

A memória explícita é o resultado da aprendizagem relacional, a qual é uma forma de aprendizagem complexa e filogeneticamente nova, que consiste em analisar, comparar e contrastar diferentes tipos de informação. Um bom exemplo é a aprendizagem, que permite a orientação de um indivíduo no espaço circundante. Num estudo realizado por Maguire et al (1998), utilizando neuroimagens PET, foi encontrado que quando um sujeito percorria as ruas de uma cidade, em um jogo de realidade virtual, activava-se o hipocampo direito, o que indica o envolvimento desta estrutura na aprendizagem relacional. A participação do hipocampo nestes processos tem sido amplamente confirmada, especialmente no famoso caso do paciente epiléptico HM, cuja excisão bilateral do hipocampo em 1953 provocou uma grave amnésia retrógrada, específica para aprendizagens relacionais, deixando intacta a memória implícita. Assím, este sujeito podia ler todos os dias o mesmo jornal como se fosse novo, o que indica que o hipocampo está especialmente relacionado com a consolidação da memória explícita, ou seja, com a sua transferência desde a memória de curto prazo à memória de longo prazo (DEWEER et al., 2001).

A formação de memórias no sistema de longo prazo é um processo que se leva a cabo em diferentes fases: aquisição/codificação, consolidação e evocação. O processo de aquisição refere-se à entrada de um evento através dos sistemas sensoriais; essa informação é traduzida em diversos sistemas neurais e é armazenada no sistema de memória de curto prazo, processo conhecido como codificação. Evento é definido como qualquer coisa que possa ser memorizada, tais como: objeto, som, acontecimentos, pensamentos, emoções, comportamentos, etc. Alguns desses eventos podem ser esquecidos imediatamente, outros podem ser armazenados por um curto período de tempo e poucos podem permanecer na memória por um período mais longo, podendo ficar nela por um tempo prolongado ou até mesmo durante a vida toda (LENT, 2004). Quando um evento é memorizado por um tempo prolongado, diz-se que ocorreu um processo de consolidação. A consolidação é um processo gradativo que pode ser modulado mediante mecanismos físicos, químicos, ou cognitivos por meio de ativação de circuitos neurais diferentes (MCGAUGH, 2000). Esta modulação pode levar à melhora ou prejuízo do processo de consolidação. Um bom exemplo, é a consolidação de memórias de eventos emocionais, as quais são influenciadas pela atividade de hormônios de estresse liberados em resposta ao conteúdo ou contexto da informação (PRADA et al., 2007). Por fim, existe o processo de evocação ou lembrança. Esse processo ocorre quando temos acesso às informações que foram armazenadas anteriormente na memória. Essas informações armazenadas são utilizadas mentalmente através da cognição, emoção ou através do comportamento (LENT, 2004).

2.3.2 MEMÓRIA EMOCIONAL

Tem sido amplamente demonstrada a influência da emoção nos processos mnemônicos (CAHILL et al., 1994; CAHILL; MCGAUGH, 1995; CAHILL, 1999; MCGAUGH, 2000; FRANK; TOMAZ, 2000; BOTELHO et al., 2004; PRADA et al., 2007). A memória de eventos emocionantes possui uma qualidade especial, que os torna mais resistentes ao esquecimento, e que está associada aos mecanismos de defesa e sobrevivência (LABAR; CABEZA, 2006). Tem sido demonstrado que o alerta emocional influencia a retenção da memória declarativa de longo prazo, e que

o mecanismo subjacente a este fenômeno é o aumento do estado de ativação fisiológica e cognitiva, causada pelo estímulo (CAHILL et al., 1994). As características particulares de um evento emocional tendem a ser lembradas com maior ou menor facilidade, dependendo do nível de alerta, o qual descreve a intensidade da experiência e abrange desde situações totalmente calmas até situações altamente excitantes ou perturbadoras, e a valência, que se refere à qualidade de induzir uma sensação apetitiva ou aversiva (KENSINGER, 2004).

Sistemas cerebrais e hormonais ativados pelo alerta emocional regulam o armazenamento de memória de longo prazo (CAHILL; MCGAUGH, 1998). Hormônios de estresse liberados em resposta a um estímulo emocional intenso, como a adrenalina ou o cortisol, têm sido descritos como moduladores endógenos da consolidação da memória com conteúdo emotivo (CAHILL; MCGAUGH, 1998). Estes hormônios interagem com processos cognitivos e afetivos, a fim de facilitar a adaptação (MCEWEN, 1998; DE KLOET et al., 2005; HERBERT et al., 2006).

O processo de manter a estabilidade do organismo através da mudança tem sido denominado “alostasis”, que é benéfico no curto prazo, mas pode, no longo prazo, representar um ônus significativo sobre o sistema (MCEWEN, 2000; MCEWEN, 2003).

A primeira resposta à situação emocional é orquestrada pelo sistema nervoso simpático. Esta resposta é iniciada pelo hipotálamo, ativando neurônios na medula espinhal, os quais enviam o sinal para a medula adrenal. Isso resulta em uma rápida liberação de adrenalina e noradrenalina, que conduz ao incremento da frequência cardíaca, frequência respiratória e sudorese (DE KLOET et al., 2005). A adrenalina e noradrenalina não podem passar facilmente a barreira hematoencefálica, mas podem estimular o nervo vago, o que provoca um aumento do tônus noradrenérgico no cérebro por sua ação em regiões do tronco cerebral (lócus coeruleus e NTS). Estas regiões estimulam várias áreas cerebrais, especialmente a amígdala (ROOZENDAAL et al., 2006a). Uma segunda resposta mais lenta é orquestrada pelo eixo HHA. Como já foi descrito, o eixo HHA está envolvido nas respostas fisiológicas ao estresse. Em contraste com as catecolaminas, os GCs podem passar a barreira hematoencefálica. No cérebro os

GCs podem agir através de dos receptores intracelulares diferentes (receptores tipo I ou mineralocorticóide (MR) e tipo II ou glucocorticóide (GC)), que diferem na sua distribuição e afinidade (JOELS, 2001; HERBERT et al., 2006). Os GCs podem influenciar a excitabilidade e plasticidade neuronal, assim como a remodelação dendrítica e neurogênese (MCEWEN, 2003; DE KLOET et al., 2005; HERBERT et al., 2006). Além disso, vários sistemas neurotransmissores como o colinérgico, noradrenérgico, serotoninérgico e dopaminérgico são influenciados pelos GCs (JOELS, 2001; MCEWEN, 2003; CHARNEY, 2004; HERBERT et al., 2006).

Décadas de pesquisa com animais têm caracterizado os efeitos benéficos dos hormônios de estresse sobre a consolidação da memória (ROOZENDAAL, 2000; VAN STEGEREN, 2008). A aplicação de adrenalina e seus agonistas, durante a fase de codificação ou imediatamente após uma sessão de treinamento em animais, estimula a consolidação da memória de uma forma dose-dependente. Pelo contrário, a administração de antagonistas β -adrenérgicos leva à diminuição do desempenho mnemônico (MCGAUGH, 2004).

Os efeitos da noradrenalina na memória emocional de longo prazo, em humanos, têm sido pesquisados em diversos estudos. O propranolol, um bloqueador beta adrenérgico que atravessa facilmente a barreira hematoencefálica tem sido usado predominantemente para estudar o efeito da noradrenalina na memória em humanos. Um dos primeiros estudos em humanos que examinou a relação entre noradrenalina e memória, desde uma perspectiva neurobiológica, foi de Cahill et al. (1994). Eles ajustaram um conjunto de slides, utilizado como estímulo em um estudo anterior (HEUER; REISBERG, 1990), e mostraram aos indivíduos o mesmo conjunto de slides, sendo a narrativa acompanhante diferente (emocional versus neutra). A versão emocional ou neutra da história foi mostrada aos participantes depois de receber um β -bloqueador com ação central e periférica (propranolol-40 mg) ou placebo. No estudo foi encontrado que a administração do β -bloqueador atenuou os efeitos positivos do alerta emocional na consolidação da memória declarativa. Por outro lado, em outros experimentos, a administração de agonistas de receptores β -adrenérgicos (por exemplo, yohimbina), promoveu a memória emocional (O'CARROLL et al., 1999; CAHILL; AKIRE, 2003a). Estes achados evidenciaram o

papel facilitador do sistema nervoso simpático-noradrenérgico na consolidação de eventos com conteúdo emocional.

A administração aguda de GCs, ou a liberação endógena de cortisol induzida pelo estresse durante a fase de codificação, incrementa também a aprendizagem e a memória emocional (BUCHANAN; LOVALLO, 2001; CAHILL et al., 2003b; JELICIC et al., 2004; ZORAWSKI et al., 2005). Em estudos com humanos foi observado que o tratamento pré-treino (BUCHANAN; LOVALLO, 2001; KUHLMANN; WOLF, 2006) ou pós-treino (CAHILL et al., 2003b; BECKNER et al., 2006) com GCs melhora a consolidação de eventos emocionais, assim como a sua evocação dias a semanas depois. O impacto do cortisol é maior para estímulos com alto nível de alerta (BUCHANAN; LOVALLO, 2001; CAHILL et al., 2003b, KUHLMANN; WOLF, 2006), porém alguns estudos têm encontrado efeitos semelhantes para material com conteúdo emocional e neutro (ABERCROMBIE et al., 2003).

Há fortes evidências de que a amígdala é primordial na modulação da memória emocional de longo prazo (MCGAUGH, 2000). Em estudos de pacientes com doença de Urbach-Wiethe, com dano simétrico bilateral da região da amígdala, foram observadas alterações na percepção, codificação e consolidação de eventos emocionais, especialmente aqueles com uma valência aversiva (MARKOWITSCH et al., 1994; HAMANN; ADOLPHS, 1999; ANDERSON; PHELPS, 2001). Adicionalmente, em alguns estudos, foi observado um bloqueio dos efeitos positivos da adrenalina e de GCs na memória, depois de uma lesão da amígdala (MCGAUGH et al., 1996; ROOZENDAAL; MCGAUGH, 1996), sugerindo um papel central desta estrutura na modulação da memória emocional pelo sistema nervoso simpático e hormônios de estresse. Esta hipótese tem sido confirmada por experimentos com animais, usando infusões de antagonistas de receptores β -adrenérgicos no núcleo basolateral da amígdala, que têm mostrado bloquear os efeitos facilitadores da noradrenalina na memória emocional (CAHILL et al., 1994). De forma semelhante, a estimulação do sistema central noradrenérgico com agentes farmacológicos ou mediante estimulação do nervo vago leva á melhora na consolidação da memória emocional (SOUTHWICK et al., 2002; GHACIBEH et al., 2006).

Finalmente, têm sido observadas diferenças dependentes do gênero nos substratos neurais da memória emocional. Em estudos de neuroimagens foi observada uma atividade aumentada da amígdala direita em homens associada com consolidação da memória emocional, enquanto que em mulheres essa correlação foi observada com a amígdala esquerda (CAHILL, 2003c; FRANK; TOMAZ, 2003; CAHILL, 2006; GASBARRI et al., 2006). Uma resposta diferencial entre os gêneros foi também observada quando foram avaliados os efeitos dos antagonistas de receptores β -adrenérgicos na memória emocional (CAHILL; VAN STEGEREN, 2003d). Estes resultados sugerem que podem existir diferenças na experiência subjetiva da emoção, manifestações periféricas resultantes da experiência emocional e/ou nos substratos neurais da codificação dos eventos emocionais entre ambos os gêneros.

2.3.2 DEPRESSÃO MAIOR E MEMÓRIA EMOCIONAL

Na atualidade, existe consenso em relação à presença de alterações cognitivas em sujeitos com depressão maior. Várias são as queixas neurocognitivas presentes durante o estado depressivo, incluindo redução das habilidades atenta e mnêmica e lentidão do pensamento (PURCELL et al., 1997). A depressão maior e o transtorno misto ansioso e depressivo encontram-se associados com maiores prejuízos da função cognitiva, em comparação com a distímia ou depressão menor (AIRAKSINEN et al., 2004). Assim mesmo, o grau de déficit cognitivo tem uma correlação direta com o número de episódios depressivos, o que poderia ser uma indicação de sensibilização para os efeitos da depressão e disfunção cerebral progressiva em sujeitos com depressão recorrente (SHAH et al., 1998; FOSSATI et al., 2002). Um pobre desempenho executivo tem sido associado a um aumento do risco de recaída e a uma baixa resposta ao tratamento farmacológico na depressão maior (OKADA et al., 2003).

A memória episódica parece ser o aspecto do funcionamento cognitivo mais vulnerável aos efeitos negativos da depressão (ILSLEY et al., 1995; SWEENEY et al., 2000; AIRAKSINEN et al., 2004). O processamento da memória episódica com conteúdo emocional tem importância desde o ponto de vista evolutivo, já que

outorga uma alta prioridade à informação relevante para a sobrevivência do indivíduo. Este processo é adaptativo em condições normais, mas torna-se mal-adaptativo em sujeitos com doenças psiquiátricas (DOLAN, 2002; WOLF; 2008). Tem sido postulado que os efeitos da emoção sobre a memória compreendem uma relação curvilínea, não linear. Segundo esta relação, o aumento dos níveis de estresse ou alertamento emocional contribuiria para melhoria da memória até certo patamar. Passando deste ponto, os efeitos prejudiciais se intensificariam, provocando uma piora nas lembranças, possivelmente relacionada à sua fragmentação (QUEVEDO et al., 2003). Os sujeitos com depressão maior apresentam um desempenho alterado em relação à memória de informação neutra (BURT et al., 1995), porém, tendem a exibir uma memória incrementada para eventos com conteúdo emocional, especificamente emoções negativas, em comparação com sujeitos sadios (LEPPANEN, 2006; HERTEL; MAHAN, 2008). Este fenômeno é conhecido como *memória congruente com o humor* e pode ser definido como a tendência de codificar ou recordar materiais quando os sujeitos se encontram em um estado afetivo consistente com a valência desses conteúdos (PERGHER et al., 2006). Em relação à memória congruente com o humor, pode-se concluir que, em geral, seus efeitos ocorrem sob influência da maior parte dos estados de humor, porém, na depressão maior, seus efeitos parecem ser ainda maiores (MATT et al., 1992). Tem sido relatado que estas alterações mnêmicas contribuem para a gênese e manutenção do TDM (MATT et al., 1992; WATKINS, 2002).

Os sujeitos com depressão maior experimentam uma situação crônica de estresse que pode trazer, como consequência, a alteração funcional e morfológica dos substratos neurais envolvidos na memória emocional (TAFET; SMOLOVICH, 2004; HERBERT et al., 2006). Esta hipótese está baseada em múltiplos experimentos com animais, que sugerem que o estresse crônico pode desencadear a retração dos dendritos da região CA3 do hipocampo, o que tem sido chamado de “atrofia dendrítica” (MCEWEN, 2003; HERBERT et al., 2006). Uma retração dendrítica semelhante, induzida pelo estresse, ocorre no córtex pré-frontal medial (RADLEY; MORRISON, 2005; LISTON et al., 2006). Em contraste, a amígdala torna-se hipertrófica em condições de estresse crônico, com um incremento da

arborização dendrítica no núcleo basolateral (VYAS et al., 2002; MCEWEN 2003; SAPOLSKY, 2003; RADLEY; MORRISON, 2005).

Tem sido relatado que o estresse crônico pode reduzir também a neurogênese no giro denteado, a qual é uma das poucas regiões do cérebro com produção de novos neurônios durante a idade adulta (GOULD et al., 2000; MCEWEN, 2003; JOELS et al., 2004; HERBERT et al., 2006). Essas alterações estruturais têm sido relacionadas com déficits mnemônicos específicos. Assim, em animais submetidos a estresse crônico, foram observadas deficiências na memória espacial e na memória operacional (LYONS et al., 2000; HERBERT et al., 2006; LISTON et al., 2006), enquanto que foi encontrado um reforçamento do condicionamento do medo (CONRAD et al., 1999). Deste modo, sob condições de estresse crônico, os tipos de memória mediados pelo hipocampo e pelo córtex pré-frontal encontram-se alterados, enquanto que a aprendizagem e memória emocional mediadas pela amígdala são facilitadas.

Em estudos realizados com humanos, com depressão maior, existem resultados concordantes com os efeitos do estresse crônico na estrutura cerebral descritos em experiências com animais. Estudos de neuroimagens têm exibido reduções no volume e na atividade do hipocampo e córtex pré-frontal (DREVETS, 2000). Pelo contrário, tem sido evidenciado um reforçamento da conectividade inter-hemisférica da amígdala (IRWIN et al., 2004), assim como um aumento do metabolismo de glicose (DREVETS et al., 2002) e uma resposta exagerada da amígdala aos estímulos emocionais (SHELIN et al., 2001; SIEGLE et al., 2002). Tem sido proposto que este hipermetabolismo amigdaliano serviria como um amplificador emocional que estaria relacionado com ruminções intrusivas e ajudaria a distorcer os sinais de estressores relativamente menores em sujeitos deprimidos (ROZENTHAL et al., 2004). Segundo isto, a hiperatividade da amígdala observada no TDM seria responsável pelas alterações da memória emocional observadas nesta patologia.

3. OBJETIVO GERAL

- Determinar a presença de alterações do perfil autonômico cardiovascular, função endotelial e a sua relação com a memória emocional em sujeitos com depressão maior.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estabelecer o estado da função autonômica cardiovascular, em sujeitos com TDM, em condições de repouso e em resposta a testes de estresse psicológico.
- Avaliar o estado da função endotelial vascular, em sujeitos com TDM, em condições de repouso.
- Determinar a relação entre o estado da função endotelial e a função autonômica cardiovascular em sujeitos com TDM.
- Avaliar o desempenho de sujeitos com TDM no teste de memória emocional, em comparação com sujeitos controle.
- Determinar a possível existência de correlação entre VFC, os níveis de noradrenalina, adrenalina e cortisol plasmáticos com o desempenho de sujeitos com TDM em um teste de memória emocional.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo quase-experimental de caso-controle, com avaliação da função autonômica cardiovascular, função endotelial e memória emocional, em pacientes com diagnóstico de primeiro episódio de TDM e em sujeitos controle pareados por sexo, idade e escolaridade.

4.2 SUJEITOS

Foi calculado um tamanho da amostra de 50 sujeitos por grupo, baseado em uma diferença mínima esperada de 4% nos valores da VMF entre sujeitos deprimidos e controles (ACCINI et al., 2001). Foi assumido um erro tipo I de 0,05, com um poder de 80% e um desvio padrão de 5%. Os sujeitos foram recrutados entre fevereiro de 2006 e setembro de 2007 da consulta ambulatorial do Hospital Psiquiátrico de Bucaramanga, consulta psicológica da Universidade Industrial de Santander e consulta ambulatorial psiquiátrica do Hospital Local do Norte de Bucaramanga. Foram incluídos 50 sujeitos, de ambos os sexos, com escala psicométrica de Zung positiva (pontuação >50) para sintomas depressivos (ANEXO A) (ZUNG, 1965). Esta escala foi previamente validada na população Colombiana (CAMPO-ARIAS et al., 2005). O diagnóstico de primeiro episódio de TDM, nestes pacientes, foi confirmado por um médico psiquiatra, mediante a aplicação de uma entrevista estruturada do DSM-IV-TR (FIRST et al., 1999). Adicionalmente, foram recrutados 50 sujeitos controle pareados por idade (+ ou - 3 anos), sexo e nível de escolaridade. Estes sujeitos foram selecionados a partir dos visitantes dos centros hospitalares associados, atendendo o critério de conveniência. Não foram incluídos familiares de pacientes psiquiátricos. Uma entrevista estruturada para transtornos do eixo 1 do DSM-IV-TR (FIRST et al., 1999) foi aplicada por médicos psiquiatras, para descartar co-morbidade psiquiátrica nos 2 grupos de pacientes incluídos. Foi realizada a explicação do objetivo do estudo e dos procedimentos envolvidos aos sujeitos que cumpriram os critérios de inclusão. Previamente à realização de qualquer procedimento, foi realizada a assinatura voluntária do termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo comitê de ética da Fundación Cardiovascular de Colombia (ANEXO B, C).

Os critérios de exclusão do estudo foram antecedentes de doença neurológica ou psiquiátrica, consumo de medicamentos antidepressivos, deficiências visuais ou auditivas, abuso de substâncias, gravidez, infecções ativas, doenças auto-imunes ou inflamatórias sistêmicas, presença de fatores de risco cardiovascular (hipertensão arterial, obesidade, diabetes mellitus) ou doenças cardiovasculares diagnosticadas (doença coronariana, enfermidade arterial periférica, acidente vascular cerebral).

4.3 PROCEDIMENTOS

Os sujeitos foram convidados para comparecer ao Instituto de Pesquisa da Fundación Cardiovascular de Colombia (Bucaramanga, Colômbia), onde foi realizada uma avaliação médica que incluiu uma breve entrevista sobre o seu histórico clínico, um exame físico geral e a realização de um eletrocardiograma, com a finalidade de descartar critérios de exclusão. Adicionalmente, foi coletada uma amostra de sangue para a determinação do hemograma, teste de gravidez, perfil lipídico, e glicose plasmática em jejum (Baker System 9120 AX, Biochem Immunosystem, Allentown, PA). Todos os dados foram registrados em um formato CRF (Case Report Form) desenhado para tal fim (ANEXO D). Quando a elegibilidade do sujeito foi comprovada, foi incluído no estudo e foram realizados os testes de avaliação da função autonômica cardiovascular, função endotelial e memória emocional distribuídos em duas fases (Tabela 2). Todos os testes foram realizados ainda durante as primeiras 2 semanas após o diagnóstico de primeiro episódio de TDM pelo médico psiquiatra.

Tabela 2. Lista de procedimentos do estudo.

Visita	Rastreamento	Inclusão	Fase 1	Fase 2	
Día	-3	0	2	3	6
Entrevista DSM-IV-TR	x				
Avaliação médica	x	x	x	x	x
Revisão criterios inclusão	x	x			
Revisão criterios exclusão	x	x			
Hemograma		x			
Perfil lipídico		x			
Glicose plasmática		x			
Teste de gravidez		x			
Nitritos/nitratos plasmáticos			x		
Vasodilatação mediada pelo fluxo			x		
Função autonômica cardiovascular			x	x	
Noradrenalina-Adrenalina plasmáticas				x	
Cortisol plasmático				x	
Teste memória emocional				x	
Questionário de reconhecimento					x

4.3.1 FASE 1: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL E FUNÇÃO AUTÔNOMICA CARDIOVASCULAR

Vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF):

Foi realizada uma avaliação da função endotelial, mediante o teste VMF em todos os sujeitos participantes, de acordo com as recomendações estabelecidas pelo “International Brachial Artery Reactivity Task Force” (CORRETI et al., 2002). Esta técnica foi validada previamente na população Colombiana (ACCINI et al., 2001), e tem sido utilizada em vários estudos de investigação em nossa instituição (SILVA et al., 2005; SIERRA-LAGUADO et al., 2006; GARCIA et al., 2007c; RUEDA-CLAUSEN et al., 2007).

A VMF é considerada como uma medida indireta da função endotelial mediada por NO e está baseada na mensuração, por meio de ultra-sonografia doppler de alta resolução, das mudanças no diâmetro da artéria braquial em resposta ao aumento do fluxo sanguíneo (hiperemia reativa) na artéria braquial (YAMABE et al., 1992). A hiperemia reativa é provocada mediante a compressão e posterior liberação do fluxo sanguíneo da artéria braquial, utilizando um esfigmomanômetro.

As determinações foram realizadas em uma sala com temperatura controlada (24°C), entre as 7:00 e 9:00 da manhã. Foi solicitado a todos os sujeitos que não realizassem nenhum tipo de treinamento vigoroso e que não ingerissem álcool ou fumassem nas 24h que precederam esta determinação. Também foi requerido aos indivíduos que não consumissem alimentos que tivessem cafeína e que a última refeição fosse realizada pelo menos 10h antes da prova. O estudo foi realizado após 10 minutos de descanso com o sujeito em uma posição supina. O braço esquerdo foi imobilizado confortavelmente em posição estendida para permitir o acesso constante à artéria braquial para a obtenção das imagens. O diâmetro da artéria braquial foi mensurado com um transdutor de 7.5 MHz (Aloka, vario-view SDD2200, Tokyo, Japan), localizado entre quatro e dez centímetros acima da fossa antecubital. Foram obtidas medidas basais do diâmetro da artéria braquial e da velocidade de fluxo arterial mediante Doppler pulsátil em um ângulo de 70° em

relação à artéria. Posteriormente, um esfignomanômetro foi inflado na porção mais proximal do braço, até atingir uma pressão oclusiva (300 mm Hg) durante 5 minutos, a fim de induzir hiperemia. Imagens da artéria braquial foram obtidas após 60 segundos da deflação do manguito do esfignomanômetro. O diâmetro do vaso pós-hiperemia foi determinado durante o final da diástole, incidente com a onda R do eletrocardiograma simultâneo. Todas as imagens foram gravadas em VHS e subseqüentemente avaliadas por um cardiologista sem conhecimento do *status* (caso ou controle) do indivíduo pesquisado.

A percentagem de mudança no diâmetro da artéria foi calculada mediante a seguinte fórmula:

$$\text{VMF: } \frac{(\text{diâmetro da artéria depois da hiperemia} - \text{diâmetro basal da artéria})}{\text{Diâmetro basal}} \times 100$$

A velocidade de fluxo arterial foi calculada no centro do vaso sanguíneo. A hiperemia reativa foi calculada mediante a seguinte fórmula:

$$\text{Hiperemia: } \frac{(\text{fluxo 15 s depois da deflação do manguito} - \text{fluxo basal})}{\text{Fluxo basal da artéria}} \times 100$$

Reativa

Determinação de Nitritos/Nitratos Plasmáticos:

Foi coletada uma amostra de 10 ml de sangue da veia antecubital antes da realização da VMF. Na visita de inclusão foi entregue aos sujeitos uma lista de alimentos com alto conteúdo de nitratos (ANEXO E) e foi solicitado evitar seu consumo nas 24h que precederam esta determinação. A mensuração dos níveis plasmáticos de nitritos/nitratos foi realizada usando um ensaio colorimétrico (R&D system®) baseado na reação de Griess (GREEN et al., 1982), após conversão de nitratos a nitritos pela enzima nitrato redutasa (sensibilidade de 0.22 $\mu\text{mol/L}$ para nitritos e 0.54 $\mu\text{mol/L}$ para nitratos, com um coeficiente de variabilidade de 0.8% a 5.1%).

Avaliação da Função Autonômica Cardiovascular em Repouso e durante Estresse Ortostático:

Os testes de função autonômica cardiovascular foram realizados no Laboratório de Fisiologia Autonômica, Instituto de Pesquisa da Fundación Cardiovascular de Colombia (Bucaramanga, Colômbia). Os estudos foram realizados entre 8-10 am, em um quarto com temperatura controlada (20-22°C) e com isolamento para som. Foi realizado um registro contínuo da pressão arterial e do sinal eletrocardiográfico (DII), mediante os equipamentos Finapres 2300 (Ohmeda, USA) e Pilot 9000 (Collin Medical, USA). Todos os sinais obtidos foram digitalizados mediante a interface de aquisição DATAQ720 e o software WINDAQ PRO+ (DATAQ instruments, USA) e gravados em um computador com processador Pentium 4 (Dimension 8250, Dell Computers, USA), para a sua análise posterior com o software Windows Cardiopulmonary Research Software (winCPRS-Absolute Aliens, Finland). Foram realizados os seguintes testes de função autonômica:

1) Análise da variabilidade da frequência cardíaca e do balanço simpático- vagal e baroreflexo espontâneo em repouso e durante estresse ortostático.

Foram gravados, de forma contínua, os sinais de pressão arterial e registro eletrocardiográfico, por um período de 10 minutos, em condições de repouso (posição supina). Inicialmente foram calculadas as variáveis de pressão arterial sistólica, diastólica e média. Posteriormente, o registro eletrocardiográfico foi avaliado por meio da VFC no domínio do tempo e da frequência. A análise da VFC no domínio do tempo é um método linear baseado em cálculos estatísticos que utiliza índices extraídos das variações temporais dos ciclos cardíacos em milissegundos (ms) ou dos percentais de flutuação em ciclos subjacentes (%). Os índices calculados em domínio do tempo foram o RMSSD (Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais sucessivos) e o pNN50 (Porcentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos RR que são maiores de 50 ms). Posteriormente, o registro eletrocardiográfico foi analisado por métodos matemáticos (transformada de Fourier), para obter os índices de VFC no domínio da frequência. No domínio de frequência foram determinados os índices LF (poder de

baixa frequência), HF (poder de alta frequência) e o balanço simpato-vagal (Razão LF/HF).

Após o período de repouso, os sujeitos foram submetidos a um estresse ortostático durante 15 minutos mediante o uso do teste da mesa inclinada (Tilt table test) com uma inclinação de 60° (Fig. 5). Foi analisado o sinal eletrocardiográfico para obter os índices de VFC em domínio do tempo e em domínio de frequência.

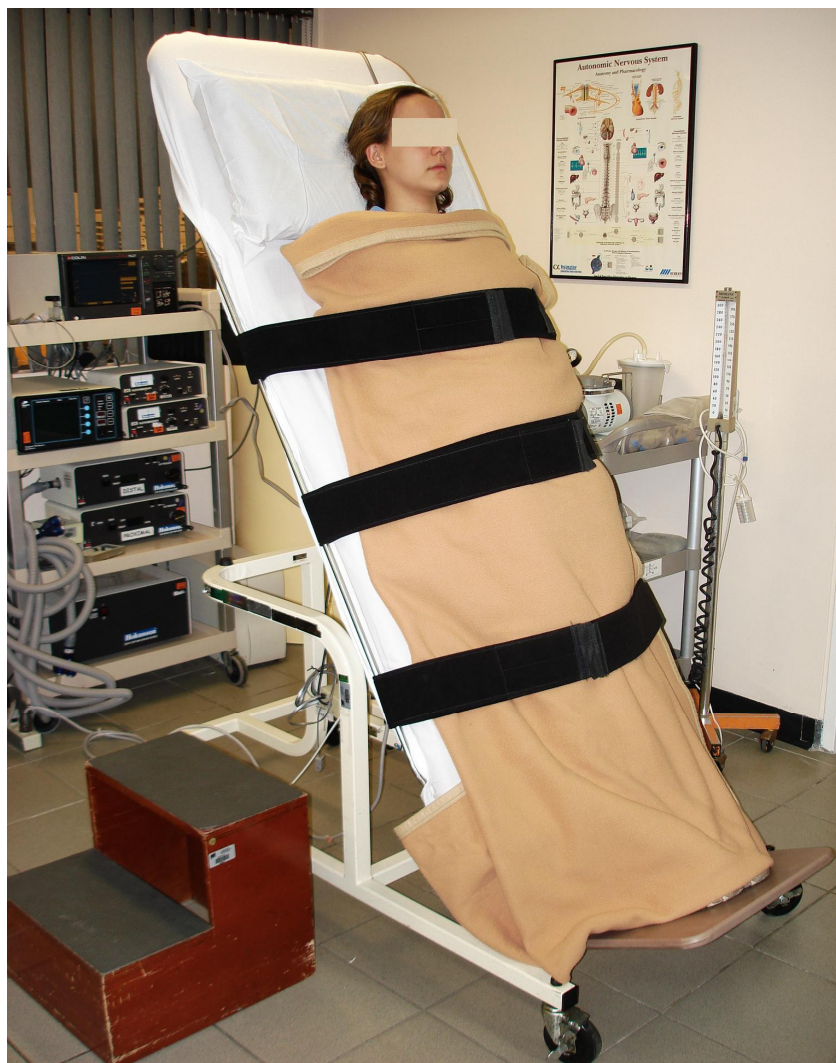


Figura 5. Estresse ortostático (tilt table test)

2) Teste de respiração profunda controlada:

Foi pedido ao paciente que respirasse durante 1 minuto, de forma controlada, com uma frequência de 6 ciclos inspiração - expiração (10 segundos cada ciclo). O sinal do eletrocardiograma foi analisado para obter o índice expiração/inspiração (valor normal: >1.09), que é a média da relação entre o menor intervalo RR da inspiração e o maior da expiração durante os 6 ciclos.

3) Teste de Valsalva:

Foi pedido ao paciente em posição supina realizar uma expiração profunda soprando num bico conectado a manômetro de mercúrio com esforço suficiente para manter a pressão expiratória em 40 mmHg por 15 segundos (Fig. 6). Posteriormente, foi obtida a taxa de Valsalva, que é a razão entre as durações do maior intervalo RR após a manobra (bradicardia) e do menor intervalo RR durante o esforço (taquicardia do esforço).

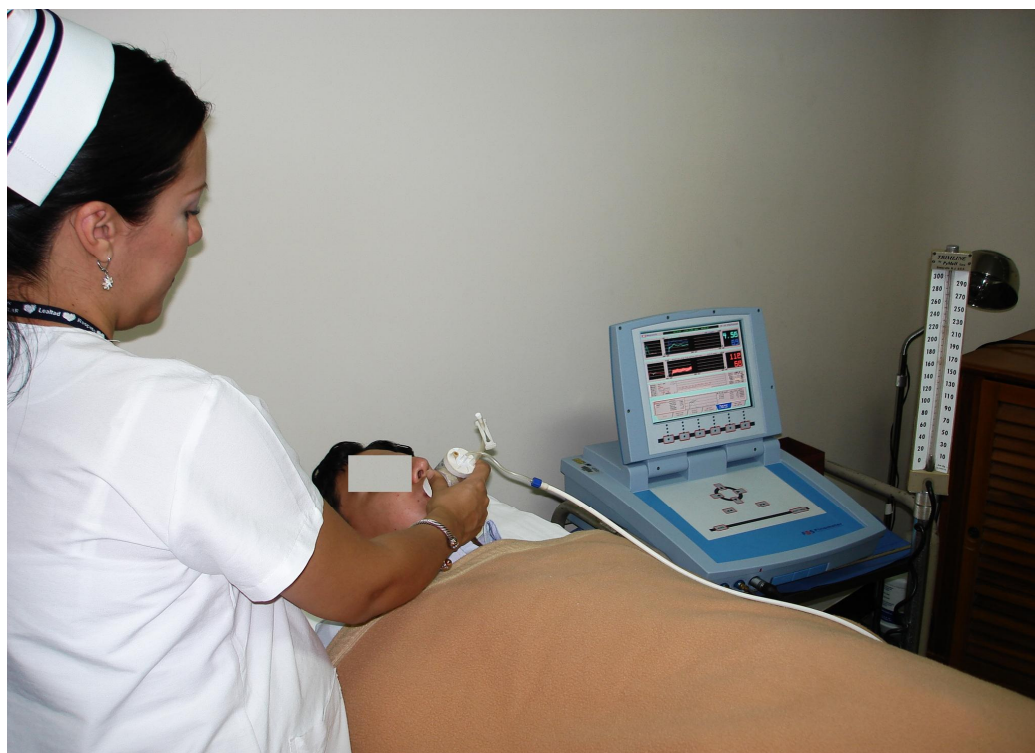


Figura 6. Teste de valsalva

Avaliação da Função Autonômica Cardiovascular em Resposta a Estresse Psicológico:

1) Teste de Stroop:

O teste de Stroop é amplamente usado em pesquisas neuropsicológicas, principalmente no estudo de atenção visual seletiva e reações fisiológicas ao estresse (MACLEOD, 1991). O teste consiste em um conjunto de estímulos, em que letras de uma só cor formam o nome de outra cor (por exemplo, a palavra “vermelho” escrita em letras de cor azul). É solicitado aos sujeitos submetidos ao teste que digam a cor das letras que forma a palavra e não o nome da cor da palavra formada. Esta situação gera um conflito de informações que estabelece um paralelo entre o aumento de respostas erradas e o grau de ativação de sistemas fisiológicos de estresse.

Todos os sujeitos incluídos foram submetidos ao teste. O teste foi administrado mediante a projeção do software “Stroop S” desenvolvido pelo Grupo de Neurociências da Universidad Industrial de Santander (Bucaramanga, Colômbia) em uma tela de computador de 17” (Dimension 8250, Dell Computers, USA). O monitor do computador foi posicionado, no nível dos olhos, a 1 m de distância dos sujeitos. No centro da tela, as palavras equivalentes em espanhol a “verde, amarelo, azul e vermelho” foram mostradas sobre um fundo cinza escritas em uma cor incompatível. As cores das letras utilizadas foram as quatro mencionadas. Foram apresentadas 60 palavras em ordem aleatória, para cada sujeito, com um intervalo de 1000 ms entre cada palavra e com uma duração do estímulo de 1000 ms. Os erros e acertos realizados foram registrados por um experimentador. As respostas foram gravadas em fita magnética, com o objetivo de aumentar o nível de ansiedade dos indivíduos e para estabelecer o número de acertos cometidos.

Durante a realização do teste de Stroop, foi realizado um registro contínuo da pressão arterial e do sinal eletrocardiográfico. A análise do sinal eletrocardiográfico foi realizada em três períodos: um primeiro período basal de 5 minutos, outro durante a aplicação do teste, e um último período de 5 min pós-teste. Foram obtidos

os índices de VFC em domínio de tempo e em domínio de frequência, durante cada um dos três períodos estudados.

Antes e após do teste utilizou-se o *Teste de Ansiedade STAI (State-Trait Anxiety Inventory)* (SPIELBERGER; 1989) para avaliação do estado de ansiedade. Esse inventário é constituído por 20 afirmações, sendo que para cada uma delas, o indivíduo atribui uma resposta numa escala tipo Lickert de 4 pontos (1="Não"; 2="um pouco"; 3= "mais ou menos"; e 4="muito") (ANEXO F). Assim, os valores da escala podem variar entre um mínimo de 0 e um máximo de 80. Um baixo escore no teste corresponde a baixo nível de ansiedade, e alto escore, a alto nível de ansiedade.



Figura 7. Teste de Stroop

2) Teste de Simulação de Falar em Público (Teste de Speech):

Foi solicitado ao paciente que preparasse um discurso de 3 minutos sobre uma situação estressante recente. O discurso devia ser preparado em um período de 5 minutos. Foi pedido aos sujeitos que elaborassem o discurso a respeito dos pontos específicos da situação estressante, incluindo uma descrição precisa das circunstâncias, as emoções experimentadas e as pessoas envolvidas no evento estressante. Os sujeitos foram informados que o discurso seria gravado com uma câmera de vídeo e que posteriormente seria avaliada a qualidade e coerência do mesmo. Foi realizado um registro contínuo da pressão arterial, e do sinal eletrocardiográfico, durante a realização do teste. A análise do sinal eletrocardiográfico foi realizada em quatro períodos: um primeiro período basal de 5 minutos, o segundo durante a preparação do discurso (5 min), outro durante a realização do teste e um último período de 5 min pós-teste. Foram obtidos os índices de VFC em domínio de tempo e em domínio de frequência, durante cada um dos quatro períodos estudados. Após a realização do teste foi aplicado novamente o inventário de estado de ansiedade STAI para determinar o nível de ansiedade dos participantes.



Figura 8. Teste de simulação de falar em público (Speech)

4.3.2 FASE 2: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO-NORADRENÉRGICO DURANTE A APRESENTAÇÃO DO TESTE AUDITIVO-VISUAL DE MEMÓRIA EMOCIONAL.

Todos os sujeitos participantes no estudo foram submetidos a um teste auditivo-visual de memória emocional, previamente validado na população Colombiana (BOTELHO et al. 2004). Este instrumento foi utilizado amplamente por Cahill e McGaugh (1995) e previamente foi adaptado para seu uso na população brasileira e Colombiana (FRANK; TOMAZ, 2000; BOTELHO et al., 2004). A adaptação realizada se aproxima do original, tanto quanto possível. O teste consiste na apresentação de uma estória em duas versões, uma com conteúdo neutro, e uma outra versão com conteúdo emocional. Os sujeitos de cada grupo (TDM e controle) foram distribuídos aleatoriamente à estória com conteúdo emocional ou neutro, tendo como resultado 4 grupos de experimentação (TDM-estória neutra, TDM-estória emocional, Controle-estória neutra, Controle-estória emocional).

Primeira sessão:

Tanto os sujeitos pertencentes ao grupo da estória com conteúdo emocional, assim como o grupo com conteúdo neutro, foram informados que o interesse do estudo era conhecer como as pessoas prestam atenção às imagens. Foi solicitado que observassem a apresentação como se estivessem assistindo a um programa de televisão, atentos a todos os detalhes e evitando fazer posteriores comentários com outras pessoas acerca da experiência.

O material visual constou de 11 slides. Os slides 1,2,4,5,6,9,10 e 11 foram novas imagens adaptadas ao ambiente local (dentro da realidade de Bucaramanga, Colômbia). Características destes slides, tais como: idade, aspectos físicos, tipo de vestuário e qualidade das cenas foram aproximadas do original usado por Cahill e McGaugh (1994), tanto quanto possível. Os slides: 3 (o pai trabalhando no laboratório), 7 (os médicos trabalhando na sala de emergência) e 8 (pés feridos seriamente) foram mantidos dos três slides usados originalmente por Cahill e McGaugh (1995) (ANEXO G).

Cada slide foi acompanhado por fragmentos de uma narração, cujo conteúdo estava relacionado com a imagem apresentada. Como foi mencionado anteriormente, a estória foi apresentada em duas versões, uma com conteúdo neutro, e outra com conteúdo emocional, e narrava sobre uma mãe e filho que vão visitar o pai no local de trabalho. Os conteúdos das narrações associadas aos slides 1 a 4 e 11 foram idênticos para ambos os grupos. A estória variou entre os dois grupos nas narrações associadas aos demais slides. A estória foi dividida em 3 fases, sendo a segunda (slides 5-8) a que possui alto conteúdo emocional. As narrações foram previamente traduzidas da versão em português para o espanhol e gravadas por um profissional da Escola de Comunicação Social da Universidade Pontifícia Bolivariana de Bucaramanga, Colômbia, com os recursos técnicos do seu estudo de gravação, enfatizando uma voz pausada, com uma mesma entonação e sem emoção. Após a apresentação da estória, foi pedido a cada sujeito avaliar o “peso” do conteúdo emocional apresentado, a partir de uma escala que varia de 0 a 10, onde o zero corresponde a uma classificação “não emocional”, e uma pontuação de 10 como “altamente emocional”.

Foi realizado um registro contínuo do sinal eletrocardiográfico durante a realização do teste de memória emocional. A análise do sinal eletrocardiográfico foi dividida em três seções: o primeiro período de repouso de 10 minutos de duração, considerado como período basal, o qual foi registrado antes do início do teste; o segundo durante a realização do teste de memória emocional; e um terceiro e último período com uma duração de 10 minutos posterior à aplicação do teste. As variáveis hemodinâmicas foram analisadas por métodos matemáticos (transformada de Fourier) para obter os índices de VFC em domínio de tempo e em domínio de frequência durante cada um dos três períodos estudados.

Antes da realização do teste de memória emocional e 5 min após a apresentação do último slide foram coletadas amostras de sangue da veia antecubital. Nessas amostras foram determinados os níveis de cortisol, noradrenalina e adrenalina plasmáticos. Os níveis de cortisol foram determinados com um kit de radioensaio disponível comercialmente (Elecsis 1010, Roche, Mannheim, Germany). O limite de detecção para os níveis de cortisol foi 0.7 µg/dl e os coeficientes de variação intra- e inter-ensaio foram 5 e 7% respectivamente. Os

níveis noradrenalina e adrenalina plasmáticos foram determinados com um kit de enzimo-imuno-ensaio (EIA) (IBL, Minneapolis, USA). O limite de detecção para os níveis de noradrenalina foi 44 pg/ml e os coeficientes de variação intra- e inter-ensaio foram 9,8 e 8,5%, enquanto que o limite de detecção para os níveis de adrenalina foi 11 pg/ml e os coeficientes de variação intra- e inter-ensaio foram 6,9 e 13,2%. Todas as amostras de sangue foram obtidas entre as 8 e as 10 da manhã.

Segunda sessão

Três dias após a primeira sessão, foi solicitado aos sujeitos comparecer ao Laboratório de Fisiologia Autonômica da Fundación Cardiovascular de Colombia (Bucaramanga, Colômbia) para avaliação da memória emocional por meio do questionário de reconhecimento da estória. O motivo da modificação da variável tempo, em termos do intervalo entre as duas sessões, em comparação com estudos anteriores (CAHILL; MCGAUGH, 1995; FRANK; TOMAZ, 2000; BOTELHO et al., 2004), foi devido à natureza da doença estudada (TDM) e ao fato de que o uso de medicamentos antidepressivos, por mais tempo nestes pacientes, pode alterar a efetividade do reconhecimento da estória, em comparação com os sujeitos controle. Para avaliação de detalhes da estória, foi utilizada uma versão traduzida ao espanhol (BOTELHO et al., 2004) de um questionário similar ao empregado por Cahill e McGaugh (1995). O questionário avaliou de 5 a 9 itens relacionados a cada slide, com um total de 65 perguntas de múltipla escolha (ANEXO H).

4.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo foi classificado como de “risco mínimo”, de acordo com o numeral b do artigo 11, da resolução 8430 de 1993 do Ministério de Proteção Social da República de Colômbia (MINISTERIO DE SALUD DE COLOMBIA, 1993). O estudo foi submetido previamente ao comitê de ética da Fundación Cardiovascular de Colombia, e foi aprovado (ANEXO B). Para o ingresso ao estudo, todos os participantes assinaram voluntariamente o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO C). Porém, no caso do teste auditivo-visual de memória emocional, a verdadeira hipótese do trabalho não foi informada antes da realização, visto que poderia enviesar os resultados. Ao término da coleta dos dados, foi realizada uma entrevista de esclarecimento onde os verdadeiros objetivos do estudo foram explicados e foi solicitada mais uma vez a aprovação dos participantes para a utilização dos dados coletados. O termo de consentimento informado incluiu os itens e requerimentos determinados nos artigos 15 e 16 da resolução mencionada anteriormente.

A participação dos sujeitos no estudo não teve nenhum valor monetário, e os exames realizados foram financiados pela equipe de pesquisadores. Qualquer sujeito podia retirar-se do estudo no momento que desejasse, e podia-se negar a responder qualquer pergunta sem que seu tratamento fosse afetado por parte do médico psiquiatra. A informação coletada foi estritamente confidencial e somente esteve disponível para a equipe de pesquisadores. Os resultados obtidos de cada indivíduo foram comunicados pessoalmente e adicionalmente foram publicados, mas não foram difundidos com os nomes dos participantes ou qualquer outro tipo de identificação. Existiu assessoria por parte dos médicos pesquisadores para qualquer dúvida ou inquietude apresentada em relação ao estudo. Não foi atrasado o início, nem a continuidade do tratamento antidepressivo, para a realização dos testes do estudo.

4.5 PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

No momento do ingresso ao estudo, cada sujeito foi identificado com um código interno. Este código foi atribuído pelo coordenador do estudo de acordo com o momento de inclusão dos sujeitos, independentemente do seu status (caso ou controle). Todas as determinações, procedimentos e análises foram realizados por pessoal da instituição, sem conhecimento da condição (TDM ou controle) dos sujeitos incluídos.

A coleta dos dados foi realizada em forma padronizada, com treinamento prévio e de maneira objetiva. Todos os dados gerados foram registrados nos formatos previamente desenhados e padronizados (CRF). Estes formatos foram entregues ao coordenador do estudo para corroborar a legibilidade, certeza e consistência interna dos dados. Todos os erros foram devidamente corrigidos pela pessoa que diligenciou os formatos, anotando a data e as iniciais do seu nome e sobrenome. As bases de dados do estudo de função autonômica foram extraídas diretamente do software de análise de sinais biológicos (winCPRS). O coordenador do estudo vigiou a adequada coleta dos dados e a realização dos procedimentos contemplados no estudo. Foi levado um registro para cada sujeito participante, com as datas de inclusão e realização de procedimentos. Quando a coleta dos dados esteve completa, as variáveis relevantes foram cruzadas para identificar inconsistências ou valores extremos, os quais poderiam resultar de erros no manejo dos dados (análise de consistência interna). Qualquer erro detectado foi corrigido usando como referência o formato original ou os relatos de laboratório correspondentes. Todas as modificações nas bases de dados foram documentadas e registradas.

Posteriormente foi realizada uma análise descritiva dos dados, composta de médias e proporções. Como medida de dispersão foram usados o desvio ou o erro padrão. A análise de variáveis categóricas foi realizada usando o teste de Chi quadrado ou o teste exato de Fisher. A distribuição de variáveis contínuas foi analisada com o teste de Shapiro-Wilk, e a análise das diferenças entre os grupos usando o teste t de Student ou o teste de Mann-Withney, de acordo com a distribuição das variáveis. Para determinar os efeitos do gênero nas características

basais dos sujeitos estudados, foi realizado uma análise ANOVA de dois fatores (grupo [TDM vs controles] x gênero [Mulheres vs Homens]).

Uma ANOVA de medidas repetidas (2 x 3) foi implementada para comparar os índices de VFC dos pacientes deprimidos e sujeitos controle em resposta ao teste de Stroop (períodos basal, Stroop e pós-stroop). Uma análise de ANOVA similar (2 x 4) foi usada para comparar os índices de VFC entre os grupos em resposta ao teste de simulação de falar em público “speech” (períodos basal, preparação do discurso, discurso, pós-discurso). Posteriormente foi realizada uma análise ANOVA de três fatores (grupo x gênero x período) para determinar possíveis interações do gênero com as variáveis estudadas. Foi utilizado o método de Bonferroni para o ajuste do nível de significância quando necessário. Para verificar a existência de correlação entre as variáveis estudadas, calculou-se e testou-se o valor do coeficiente r de correlação de Pearson, para variáveis com distribuição normal, ou de Spearman, para variáveis com distribuição não normal. O nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes.

Para a análise dos resultados do teste auditivo-visual de memória emocional foi utilizada uma análise de ANOVA de dois fatores, considerando como variáveis independentes o grupo do sujeito (TDM vs controle) e a versão da estória (emocional vs neutra). Foi considerada como variável dependente, o número de acertos no questionário de reconhecimento e a pontuação da escala emocional. Com respeito às variáveis fisiológicas, a análise estatística utilizada foi ANOVA de medidas repetidas 2 x 3 (Versão x Fase) em cada grupo de sujeitos (TDM, Controle) com a média de cada período (etapa ou fase) dos registros fisiológicos (RMSSD, pNN50, LF, HF, LF/HF) como variável dependente (medida repetida). Adicionalmente foi realizado uma análise ANOVA de dois fatores (Grupo x Versão) para verificar a existência de diferenças significativas nas percentagens de mudança das concentrações plasmáticas de cortisol, noradrenalina e adrenalina após o teste de memória emocional. As análises estatísticas foram realizadas mediante os programas estatísticos software Stata 8.0 (Stata Corp, 2003, USA) e Sigma Stat 3.5 (Systat Software Inc, 2006, USA).

5. RESULTADOS

VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS

Não foram encontradas diferenças na idade média, distribuição por gênero ou nível educativo dos sujeitos deprimidos em comparação com os controles (Tabela 3). Os grupos também foram comparáveis em relação às variáveis antropométricas e exames laboratoriais de ingresso. Como era esperado os sujeitos deprimidos apresentaram um maior escore na escala de Zung em comparação com os controles.

Tabela 3. Características clínicas y demográficas de pacientes e controles.

	TDM (n=50)	Controles (n=50)	<i>p</i>
Idade (anos)	22,6 ± 4,6	23,4 ± 4,8	0,15
Escala de Zung (escore)	62,2 ± 8,2	34,9 ± 5,8	0,0001
Escolaridade (anos cursados)	15,3 ± 2,0	15,4 ± 1,5	0,16
Gênero (percentagem de homens)	16 (32 %)	16 (32 %)	1,0
IMC (kg/m ²)	21,9 ± 3,4	22,5 ± 3,9	0,64
Glicemia (mg/dl)	80,5 ± 8,4	79,4 ± 9,6	0,57
Colesterol Total (mg/dl)	167,3 ± 36,4	168,8 ± 34,5	0,79
Colesterol LDL (mg/dl)	101,7 ± 30,0	104,5 ± 29,1	0,64
Colesterol HDL (mg/dl)	49,4 ± 11,4	48,3 ± 13,7	0,10
Triglicerídeos (mg/dl)	80,3 ± 47,6	77,3 ± 48,9	0,43
Leucócitos (x10 ⁹ /L)	7,2 ± 1,8	6,9 ± 1,6	0,49
Plaquetas (xmm ³)	313,4 ± 67,2	333,1 ± 63,5	0,13

TDM, Transtorno depressivo maior; IMC, índice de massa corporal; LDL, Lipoproteínas de baixa densidade do colesterol; HDL, Lipoproteínas de alta densidade do colesterol.

A análise ANOVA 2x2 (Grupo x Gênero) das características basais não revelou efeitos significativos ou interações do fator grupo. Como era esperado, foi observado um efeito estatisticamente significativo do fator gênero nos valores de colesterol HDL ($F_{1,96} = 13,84$, $p < 0,001$). Porém, as demais características clínicas e demográficas foram comparáveis entre os gêneros (Tabela 4).

Tabela 4. Características clínicas y demográficas dos sujeitos incluídos segundo o gênero.

	Homens		Mulheres	
	TDM (n=16)	Controles (n=16)	TDM (n=34)	Controles (n=34)
Idade (anos)	23,1 ± 2,0	23,1 ± 3,5	22,3 ± 5,1	23,5 ± 5,7
Zung (escore)	62,6 ± 4,4	35,3 ± 5,8	65,7 ± 9,5	38,3 ± 5,5
Escolaridade (anos)	15,8 ± 1,2	15,9 ± 1,9	14,9 ± 2,0	15,2 ± 1,6
IMC (kg/m ²)	23,4 ± 2,4	22,6 ± 3,1	21,6 ± 3,6	22,1 ± 4,4
Glicemia (mg/dl)	83,6 ± 9,3	83,3 ± 5,4	79,1 ± 9,2	77,5 ± 9,3
Colesterol Total (mg/dl)	171,6 ± 38,7	166,3 ± 27,4	167,7 ± 40,3	162,7 ± 31,1
Colesterol LDL (mg/dl)	107,1 ± 34,5	103,2 ± 28,5	101,0 ± 31,9	98,5 ± 24,6
Colesterol HDL (mg/dl)	43,0 ± 10,8	45,7 ± 11,3 *	53,1 ± 9,7	50,7 ± 14,4
Triglicéridos (mg/dl)	86,3 ± 69,0	87,3 ± 53,7	77,0 ± 45,0	73,6 ± 27,9
Leucócitos (x10 ⁹ /L)	6,5 ± 1,45	7,1 ± 2,2	7,3 ± 1,7	7,1 ± 1,6
Plaquetas (xmm ³)	335,2 ± 50,7	297,4 ± 77,8	321,0 ± 61,4	332,1 ± 69,5

TDM, Transtorno depressivo maior; IMC, Índice de massa corporal; LDL, Lipoproteínas de baixa densidade do colesterol; HDL, Lipoproteínas de alta densidade do colesterol.

* $p < 0,05$ entre homens e mulheres

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL

Os pacientes deprimidos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas, em relação ao grupo controle, quando foram comparados o diâmetro ($2,83 \pm 0,44$ cms vs $2,92 \pm 0,51$ cms, $p=0,3$) e a velocidade do fluxo basal ($72,4 \pm 14,8$ cmxsg vs $70,4 \pm 13,9$ cmxsg, $p=0,6$) da artéria braquial. Adicionalmente, não foram observadas diferenças entre os grupos nas respostas de hiperemia reativa ($129,3 \pm 38,1\%$ vs $124,3 \pm 38,7\%$, $p=0,5$) ou VMF ($13,6 \pm 4,3\%$ vs $12,1 \pm 5,0\%$, $p=0,1$) (Fig. 9). Por outro lado, foi evidenciada uma concentração plasmática de nitritos/nitratos significativamente menor em sujeitos com TDM em comparação com o grupo controle ($17,5 \pm 4,9$ $\mu\text{mol/L}$ vs $21,6 \pm 7,0$ $\mu\text{mol/L}$, $p=0,001$) (Fig. 10).

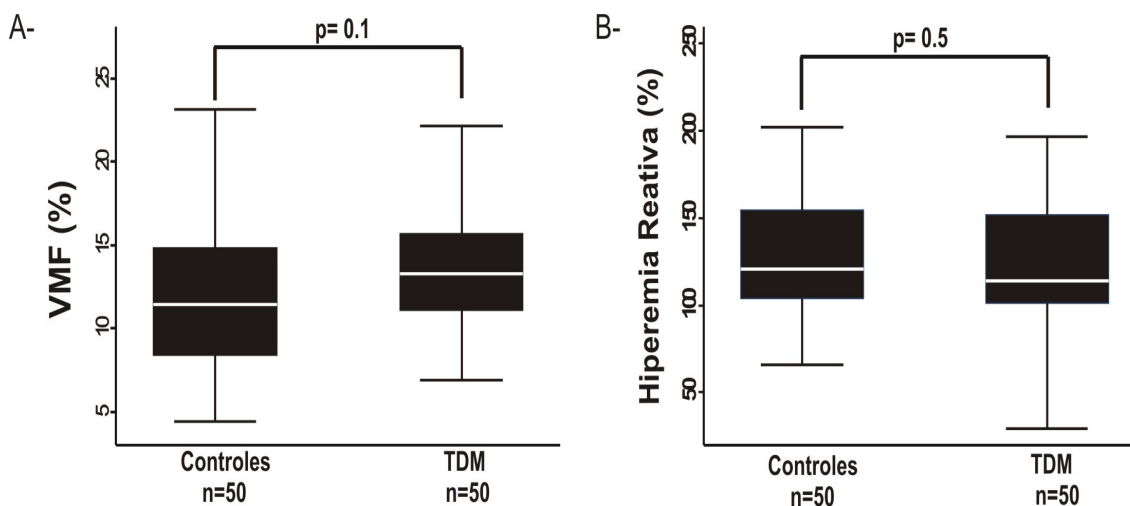


Figura 9. Valores de vasodilatação mediada pelo fluxo (A) e hiperemia reativa (B) em pacientes com transtorno depressivo maior em comparação com controles pareados por gênero e idade. VMF: Vasodilatação mediada pelo fluxo; TDM: transtorno depressivo maior. As linhas no meio das caixas designam o valor da mediana.

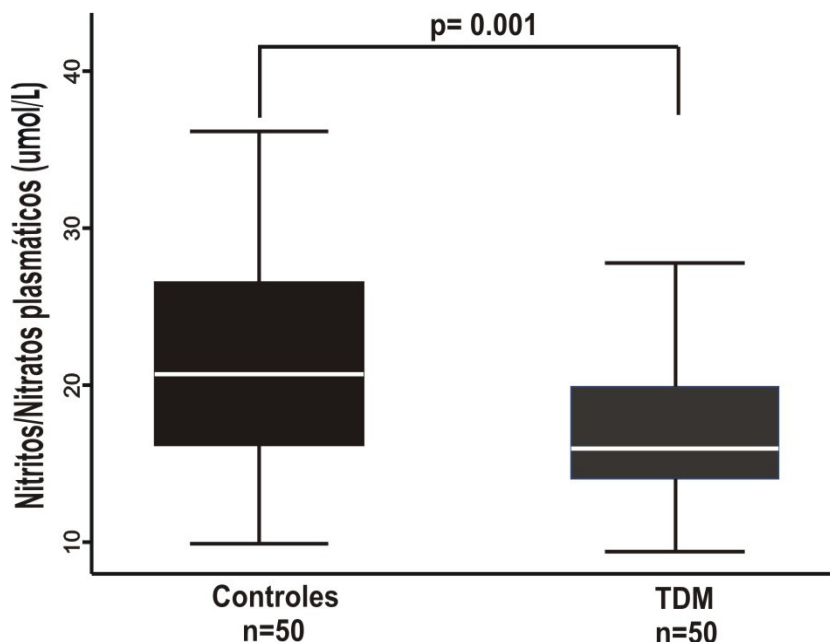


Figura 10. Valores de nitritos/nitratos plasmáticos em pacientes com transtorno depressivo maior em comparação com controles pareados por gênero e idade. TDM: transtorno depressivo maior. As linhas no meio das caixas designam o valor da mediana.

As análises de correlação entre as medidas de função endotelial e o escore da escala de Zung, demonstraram que a concentração de nitritos/nitratos plasmáticos tem uma correlação negativa significativa com a severidade da sintomatologia depressiva na amostra estudada (Fig. 11), porém, a correlação entre VMF ($r=0,17$, $p=0,09$) com o escore da escala de Zung não atingiu significância estatística. Também não houve correlação significativa entre os níveis de nitritos/nitratos plasmáticos com a resposta de hiperemia reativa ($r=0,10$, $p=0,33$) ou VMF ($r=-0,19$, $p=0,1$) mensuradas.

Posteriormente foi realizada uma análise ANOVA 2x2 (Grupo x Gênero) das variáveis de função endotelial. Foi encontrado um efeito significativo do fator grupo nos valores de nitritos/nitratos plasmáticos ($F_{1,95}= 10,189$, $p =0,002$), porém, não foi observado um efeito significativo do fator gênero ($F_{1,95}= 0,814$, $p =0,369$), nem da interação entre ambos os fatores (Grupo x Gênero: $F_{1,95}= 0,039$, $p =0,843$). A análise post-hoc com o teste de Bonferroni revelou que as concentrações de nitritos/nitratos foram menores em homens ($18,1 \pm 6,4 \mu\text{mol/L}$ vs $22,6 \pm 7,8 \mu\text{mol/L}$,

$p=0,04$) e mulheres deprimidas ($17,3 \pm 4,1 \mu\text{mol/L}$ vs $21,1 \pm 5,3 \mu\text{mol/L}$, $p=0,001$) em comparação com seus respectivos controles (Fig. 12, 13). Quando a análise foi feita em relação à VMF, foi encontrado um efeito estatisticamente significativo para o fator Gênero ($F_{1,88}=5,009$, $p=0,028$). O procedimento de comparações múltiplas demonstrou uma VMF significativamente maior nas mulheres incluídas no estudo em comparação com os homens ($13,9 \pm 4,8 \%$ vs $11,9 \pm 2,4 \%$, $p=0,028$). Não foram evidenciadas diferenças na VMF relacionados com a presença do TDM ($F_{1,88}=0,308$, $p=0,581$). A análise de ANOVA com a hiperemia reativa como variável dependente, não demonstrou diferenças significativas devidas ao fator Grupo ($F_{1,90}=2,034$, $p=0,157$) ou Gênero ($F_{1,90}=0,719$, $p=0,399$) (Fig. 11,12).

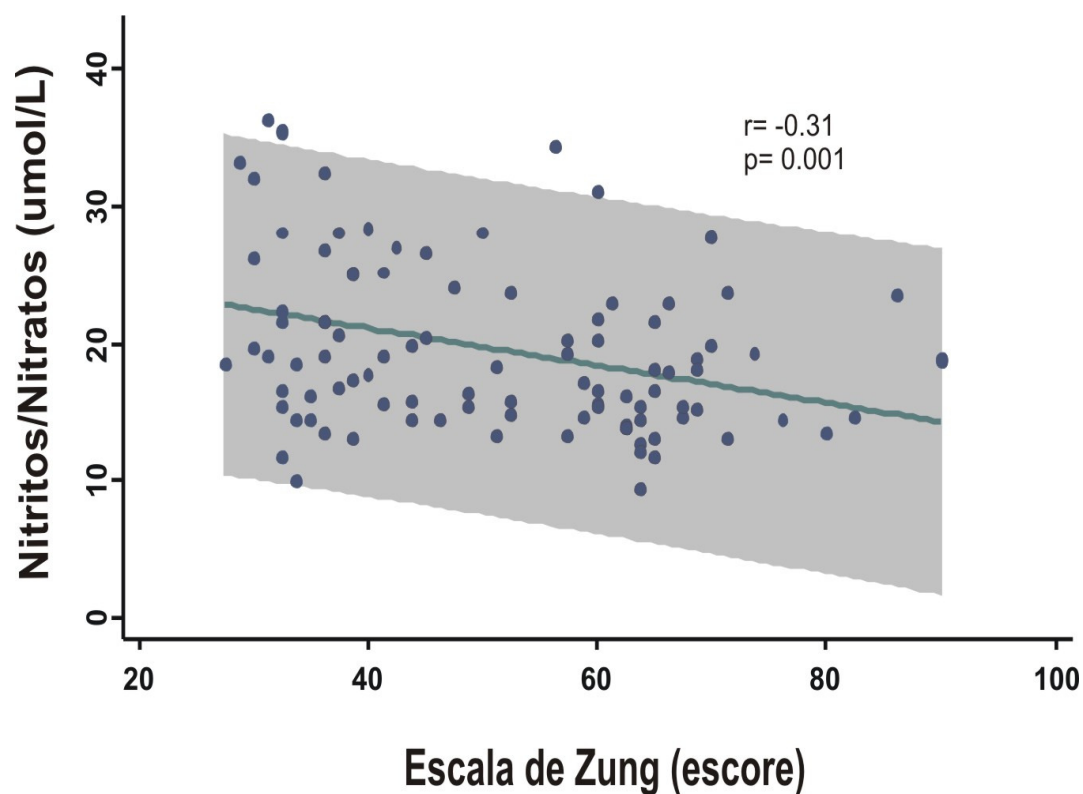


Figura 11. Correlação entre o escore da escala de Zung para sintomatologia depressiva e os níveis plasmáticos de nitritos/nitratos nos pacientes incluídos no estudo.

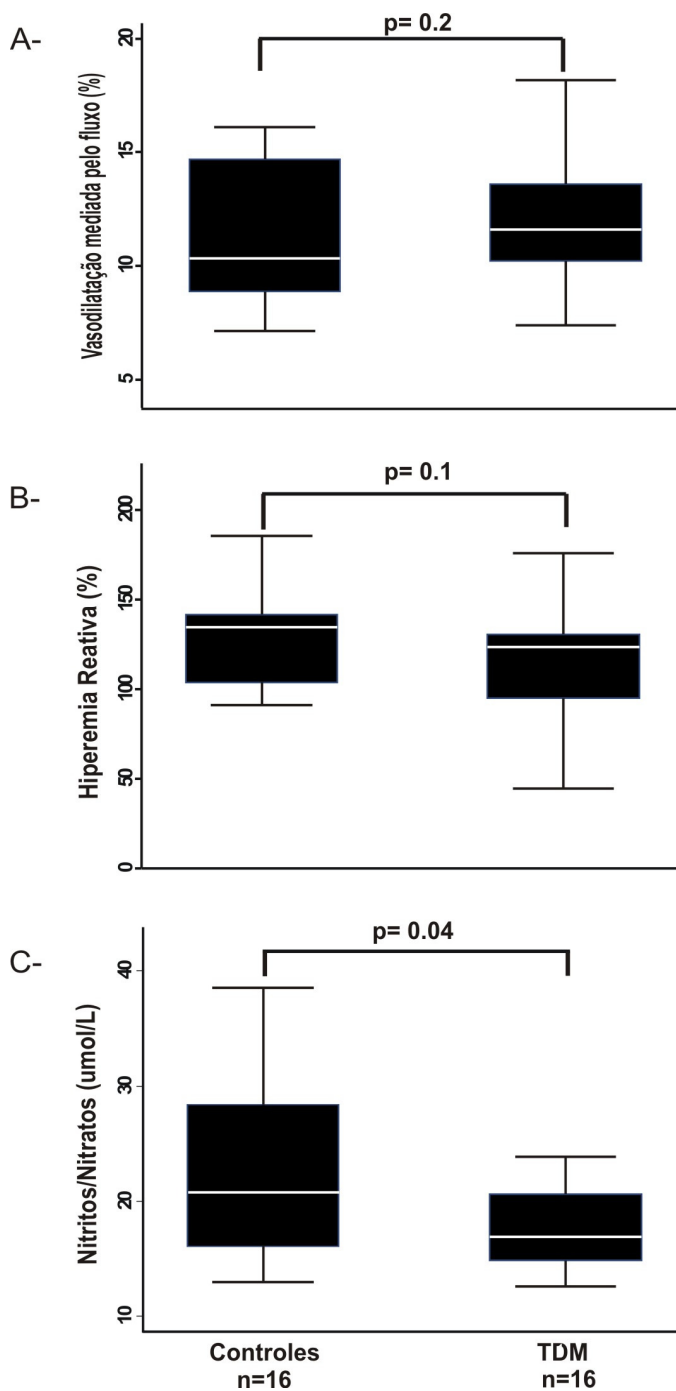


Figura 12. Valores de vasodilatação mediada pelo fluxo (A), hiperemia reativa (B) e nitritos/nitratos plasmáticos (C) em homens com transtorno depressivo maior em comparação com controles pareados por gênero e idade. TDM: transtorno depressivo maior. As linhas no meio das caixas designam o valor da mediana.

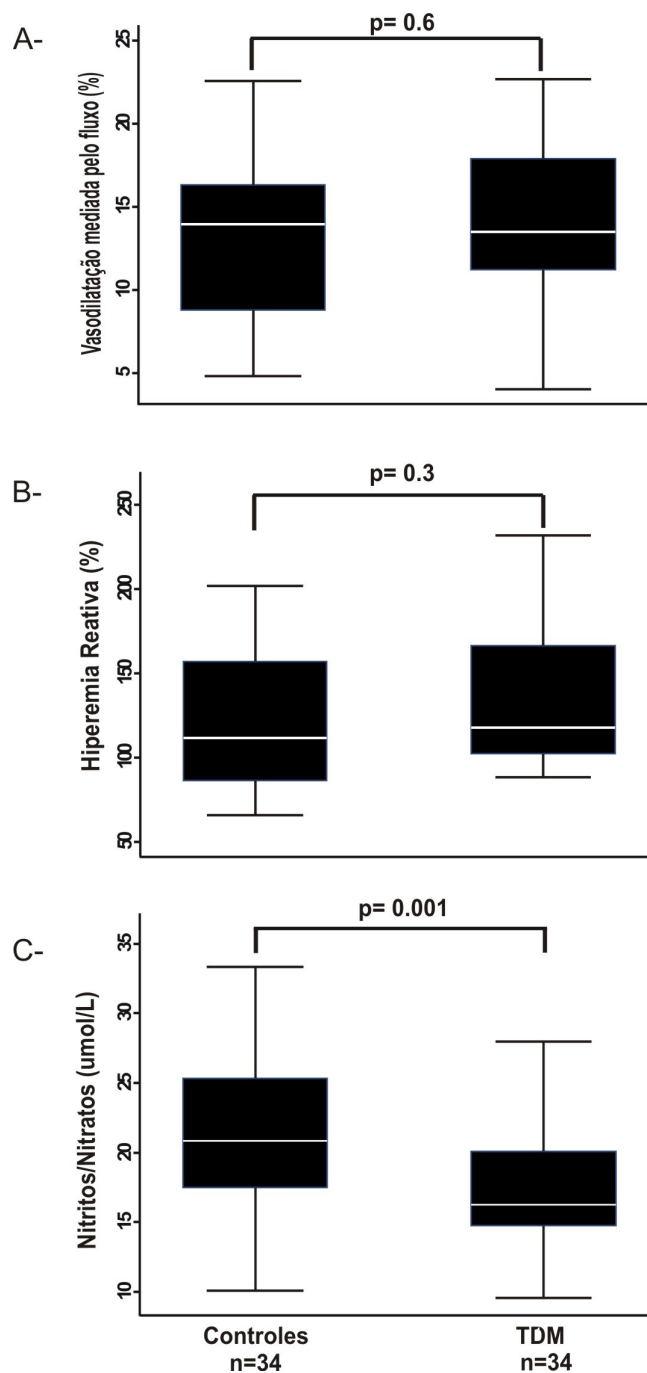


Figura 13. Valores de vasodilatação mediada pelo fluxo (A), hiperemia reativa (B) e nitritos/nitratos plasmáticos (C) em mulheres com transtorno depressivo maior em comparação com controles pareados por gênero e idade. TDM: transtorno depressivo maior. As linhas no meio das caixas designam o valor da mediana.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTÔNOMICA EM REPOUSO

Não foram encontradas diferenças significativas nos valores de pressão arterial sistólica (106 ± 9 mmHg vs 109 ± 12 mmHg, $p=0,21$), pressão arterial diastólica (67 ± 7 mmHg vs 68 ± 8 mmHg, $p=0,49$) ou frequência cardíaca (74 ± 9 bpm vs 73 ± 8 bpm, $p=0,69$), obtidas em repouso entre os pacientes com TDM e os sujeitos controles. As medidas de VFC no domínio de tempo e de frequência (Fig. 14), e o balanço simpato-vagal ($1,25 \pm 0,8$ vs $1,32 \pm 0,9$, $p=0,76$) também foram comparáveis entre os grupos.

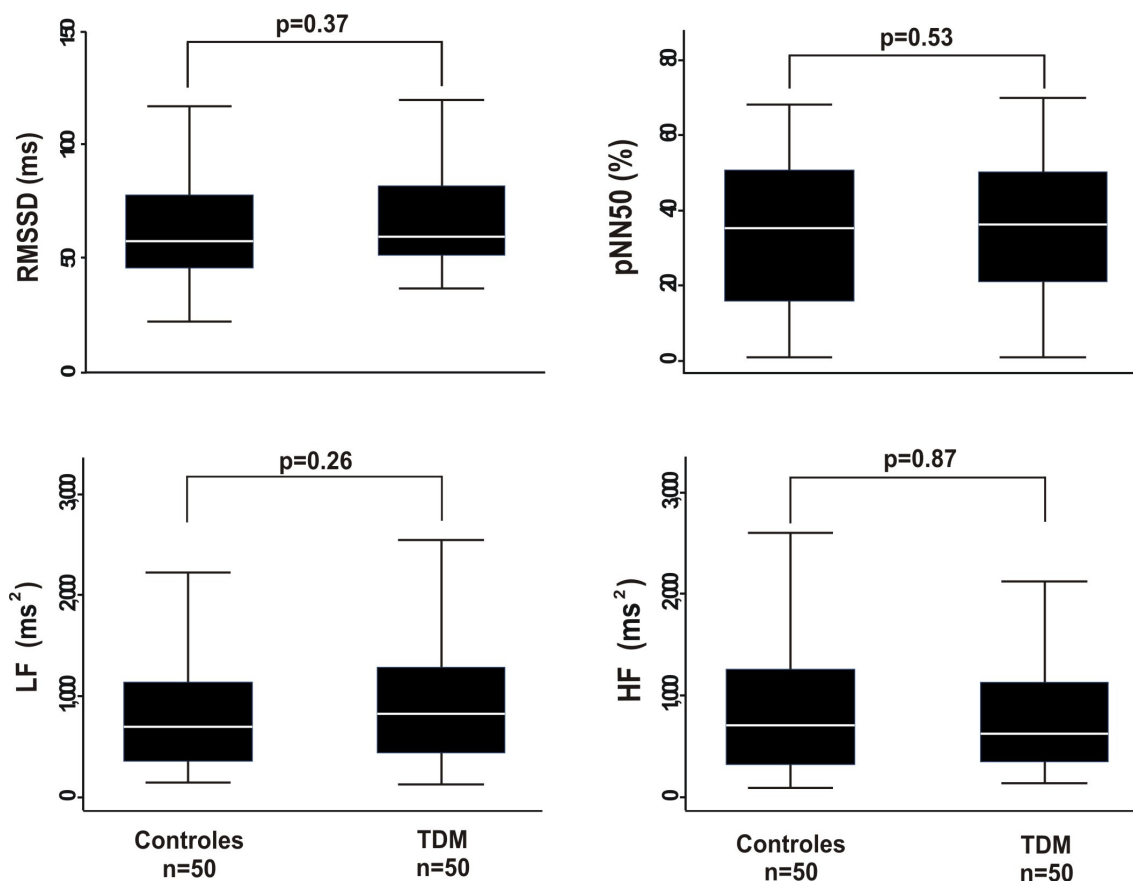


Figura 14. Medidas de variabilidade da frequência cardíaca durante repouso em sujeitos com transtorno depressivo maior em comparação com controles pareados por gênero e idade. As linhas no meio das caixas designam o valor da mediana.

O índice de expiração/inspiração durante o teste de respiração profunda ($1,39 \pm 0,15$ vs $1,35 \pm 0,12$, $p=0,26$) e a taxa de Valsalva ($1,55 \pm 0,33$ mmHg vs $1,58 \pm 0,35$, $p=0,63$) estiveram dentro de limites normais e foram similares entre deprimidos e controles. A análise ANOVA 2x2 (Grupo x Gênero) não evidenciou efeitos significativos do TDM ou do gênero nas variáveis de VFC em repouso ($p>0,05$) (tabela 5).

Tabela 5. Medidas de variabilidade da frequência cardíaca em repouso nos sujeitos incluídos segundo o gênero.

	TDM	Controles	<i>p</i>
Mulheres	n=34	n=34	
RMSSD (ms)	61,1 ± 38,4	58,7 ± 30,5	0,92
pNN50 (%)	33,4 ± 21,3	32,7 ± 20,8	0,8
LF (ms ²)	798,2 ± 517,1	735,7 ± 509,3	0,71
HF (ms ²)	806,2 ± 676,2	884,3 ± 678,3	0,49
Razão LF/HF	1,1 ± 0,8	1,1 ± 0,8	0,8
Índice E/I	1,37 ± 0,15	1,36 ± 0,10	0,75
Taxa de valsalva	1,57 ± 0,32	1,57 ± 0,32	0,98
Homens	n=16	n=16	
RMSSD (ms)	76,5 ± 37,5	71,4 ± 49,7	0,4
pNN50 (%)	41,0 ± 18,7	32,8 ± 19,5	0,23
LF (ms ²)	900,2 ± 461,8	993,5 ± 579,3	0,37
HF (ms ²)	925,7 ± 536,2	896,9 ± 749,3	0,52
Razão LF/HF	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,9	0,32
Índice E/I	1,43 ± 0,15	1,32 ± 0,15	0,08
Taxa de valsalva	1,49 ± 0,34	1,60 ± 0,45	0,45

TDM, Transtorno depressivo maior; RMSSD, Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais sucessivos; pNN50, Percentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos RR que são maiores de 50 ms; LF, Componente de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca; HF, Componente de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca; Razão LF/HF, Balanço simpato-vagal; Índice E/I, Índice expiração/inspiração.

AValiação DA FUNÇÃO AUTONÔMICA DURANTE ESTRESSE ORTOSTÁTICO

A análise univariada não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à pressão arterial sistólica (121 ± 29 mmHg vs 120 ± 21 mmHg, $p=0,91$), pressão arterial diastólica (68 ± 22 mmHg vs 65 ± 14 mmHg, $p=0,5$) ou frequência cardíaca (85 ± 10 bpm vs 83 ± 10 bpm, $p=0,72$) durante o estresse ortostático. De igual modo, as determinações de VFC no domínio de tempo e de frequência, durante o ortostatismo, foram similares entre pacientes deprimidos e sujeitos controles (tabela 6).

Tabela 6. Medidas de variabilidade da frequência cardíaca durante estresse ortostático nos sujeitos incluídos.

	TDM n=50	Controles N=50	<i>p</i>
RMSSD (ms)	$23,0 \pm 10,7$	$24,5 \pm 10,7$	0,37
pNN50 (%)	$3,9 \pm 5,0$	$4,1 \pm 4,8$	0,7
LF (ms ²)	$860,3 \pm 538,7$	$971,6 \pm 638,1$	0,46
HF (ms ²)	$170,3 \pm 123,3$	$187,2 \pm 131,2$	0,49
Razão LF/HF	$5,3 \pm 2,7$	$4,8 \pm 3,0$	0,21

TDM, Transtorno depressivo maior; RMSSD, Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais sucessivos; pNN50, Percentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos RR que são maiores de 50 ms; LF, Componente de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca; HF, Componente de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca; Razão LF/HF, Balanço simpato-vagal; Índice E/I, Índice expiração/inspiração.

A análise de ANOVA com Grupo e Gênero, como variáveis independentes não evidenciou efeitos significativos desses fatores nos índices RMSSD ($F_{1,84}=2,864$, $p=0,094$; $F_{1,84}=0,729$, $p=0,396$), pNN50 ($F_{1,84}=1,320$, $p=0,254$; $F_{1,84}=0,275$, $p=0,601$), LF ($F_{1,89}=3,260$, $p=0,074$; $F_{1,84}=0,364$, $p=0,06$), HF ($F_{1,80}=2,945$, $p=0,090$; $F_{1,84}=0,123$, $p=0,726$) e a razão LF/HF ($F_{1,96}=0,475$, $p=0,492$; $F_{1,96}=3,476$, $p=0,065$).

Apesar da ausência de efeitos principais dos fatores nas variáveis estudadas, foi evidenciada uma interação significativa entre os fatores Grupo e Gênero e os valores de RMSSD ($F_{1,84}=4,008$, $p=0,043$), pNN50 ($F_{1,84}=5,268$, $p=0,024$) e índice HF ($F_{1,84}=4,997$, $p=0,028$) nos sujeitos incluídos. A realização de análises post-hoc com o teste de Bonferroni indicaram uma diminuição do índice RMSSD em homens deprimidos em comparação com seus controles ($19,4 \pm 6,5$ ms vs $26,0 \pm 7,8$ ms, $p=0,03$), assim como uma redução do pNN50 (2.2 ± 2.6 % vs 5.3 ± 4.3 %, $p=0.01$) e o índice HF ($135,4 \pm 96,3$ ms² vs $212,6 \pm 130,5$ ms², $p=0.02$), sugerindo uma redução da VFC devida à perda do tônus vagal cardíaco, durante estresse ortostático, em sujeitos com TDM. Essas diferenças não foram observadas entre mulheres deprimidas e controles (Fig. 15, 16)

Por último, foi realizada uma análise da percentagem de mudança da razão LF/HF entre o repouso e o estresse ortostático. A percentagem de mudança desta variável foi calculada mediante o uso da seguinte fórmula:

$$\frac{(\text{razão LF/HF durante estresse ortostático} - \text{razão LF/HF basal}) \times 100}{\text{razão LF/HF basal}}$$

Após uma análise ANOVA 2x2 foi evidenciado um efeito significativo do fator Grupo ($F_{1,84}=14,720$, $p < 0,001$) e do fator Gênero ($F_{1,84}=8,624$, $p=0,004$) na percentagem de mudança da razão LF/HF durante o ortostatismo. Adicionalmente, foi encontrada uma interação significativa entre os fatores Grupo e Gênero ($F_{1,84}=13,065$, $p < 0,001$), indicando que a relação entre a mudança da razão LF/HF e o TDM é dependente do gênero. Assim, após o procedimento de comparações múltiplas com o teste de Bonferroni, foi observada uma maior percentagem de mudança da razão LF/HF em sujeitos homens deprimidos em comparação com seus controles ($536.2 \pm 95.1\%$ vs $371.0 \pm 75.2\%$, $p < 0,001$) ou com mulheres deprimidas (Fig. 17). Estes dados sugerem um aumento mais pronunciado do balanço simpato-vagal durante o ortostatismo em homens deprimidos, e indica uma maior ativação do tônus simpático cardiovascular em comparação com as mulheres com TDM.

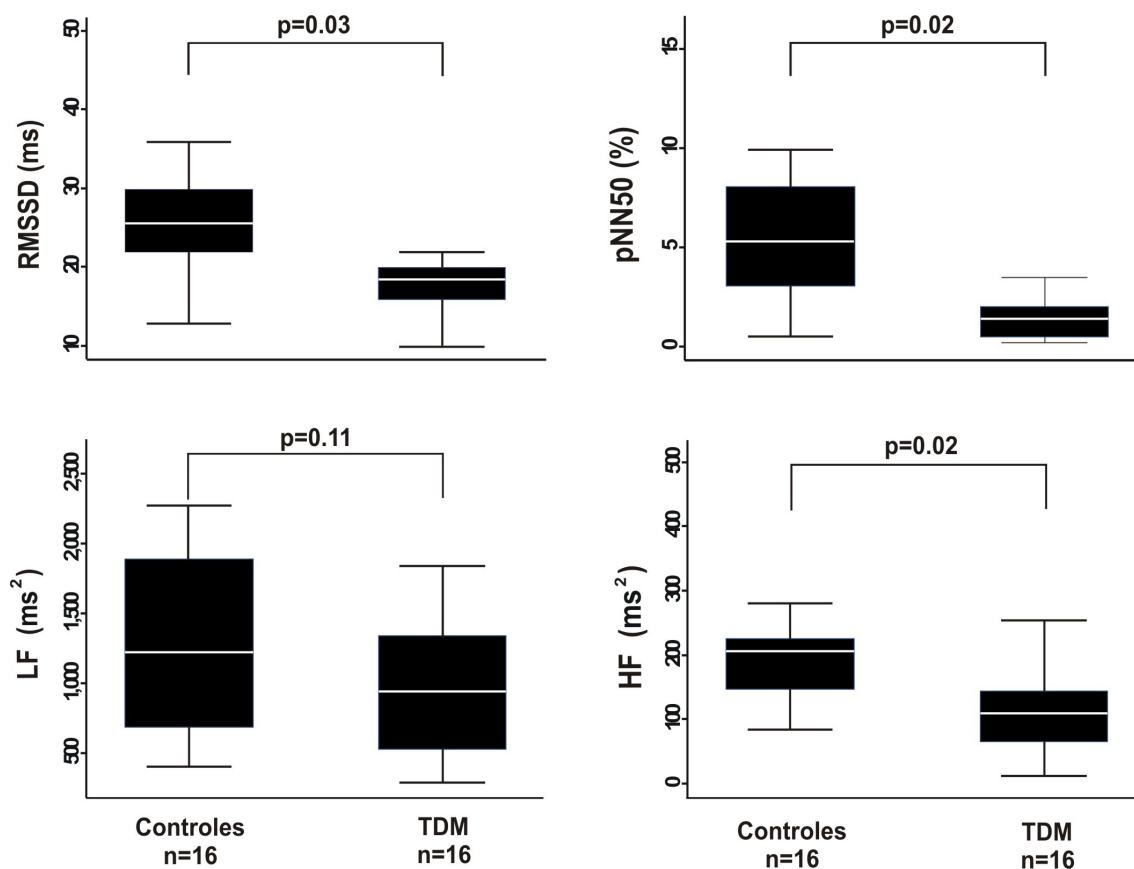


Figura 15. Medidas de variabilidade da frequência durante estresse ortostático em homens com transtorno depressivo maior em comparação com controles pareados por gênero e idade. As linhas no meio das caixas designam o valor da mediana.

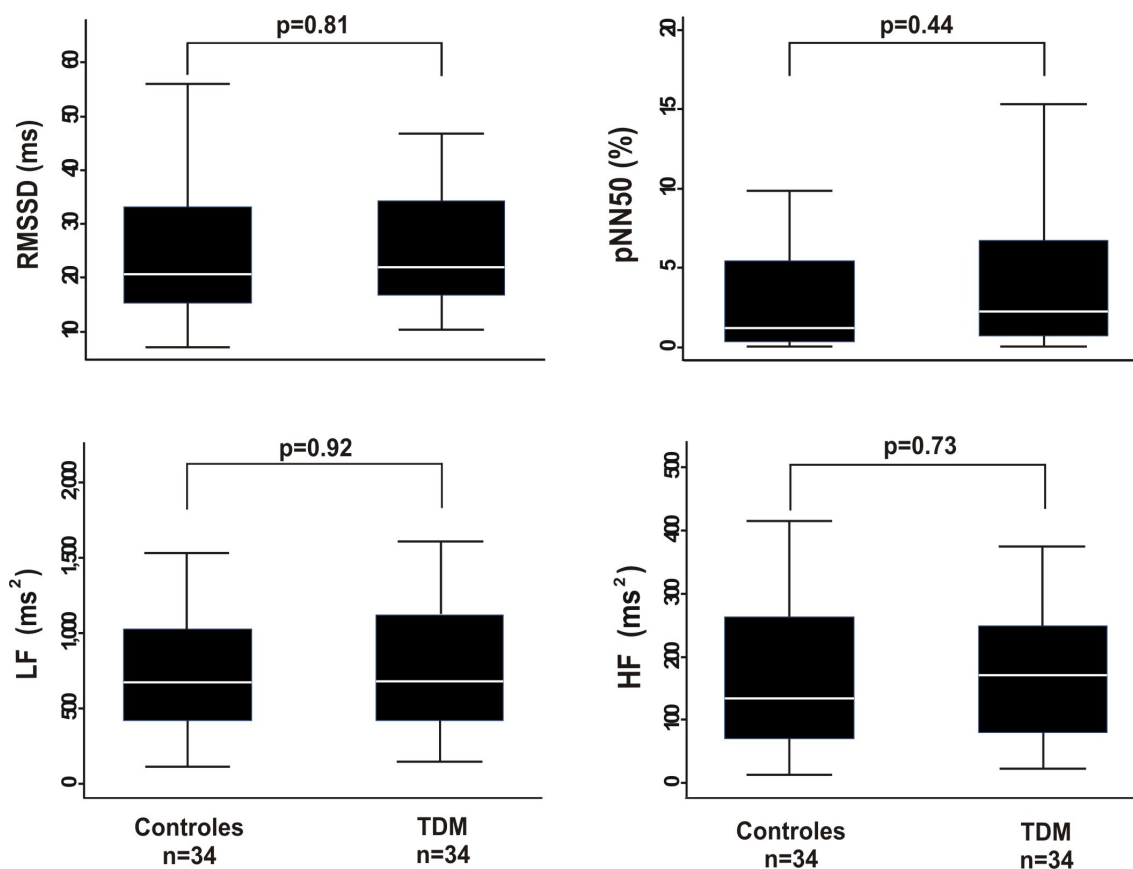


Figura 16. Medidas de variabilidade da frequência cardíaca durante estresse ortostático em mulheres com transtorno depressivo maior em comparação com controles pareados por gênero e idade. As linhas no meio das caixas designam o valor da mediana.

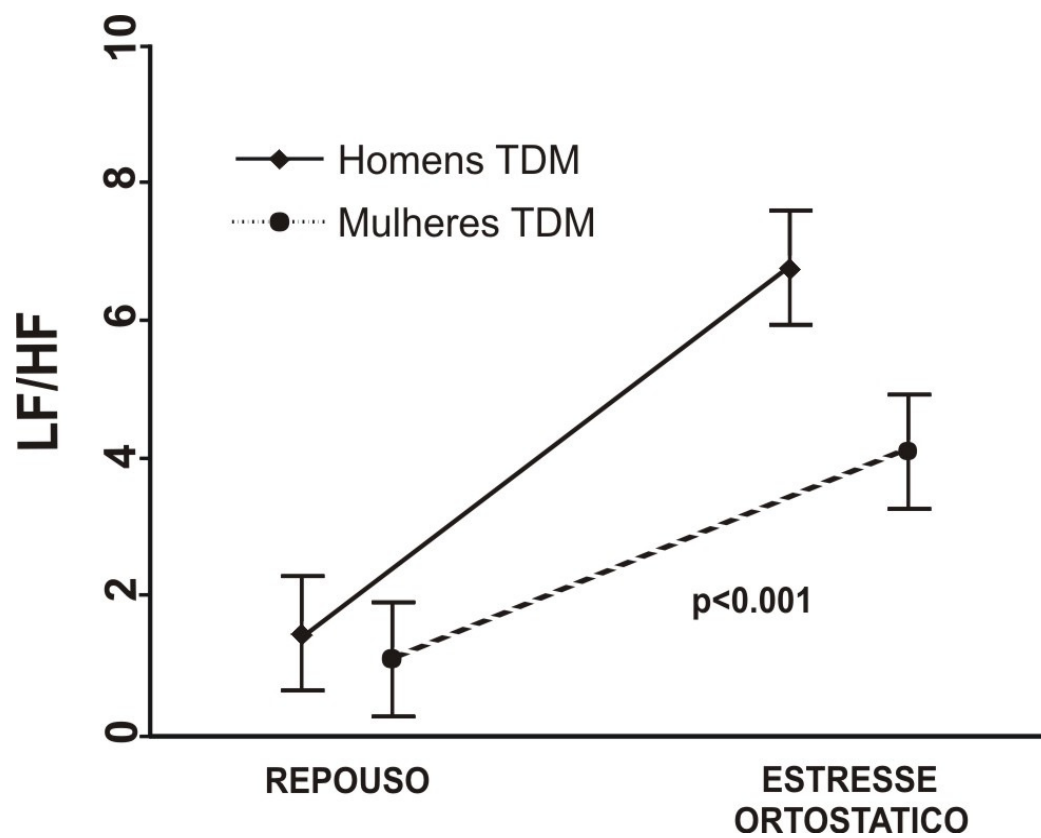


Figura 17. Comparação das mudanças do balanço simpato-vagal durante o estresse ortostático entre homens e mulheres com TDM. LF/HF: balanço simpato-vagal.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTONÔMICA EM RESPOSTA A ESTRESSE PSICOLÓGICO

Teste de Stroop

Não foram encontradas diferenças no número de erros cometidos durante o teste de Stroop entre os sujeitos com TDM e os controles ($13,1 \pm 11,7$ vs $11,8 \pm 12,1$, $p = 0,26$). A análise do escore do inventário STAI de ansiedade-estado com o teste ANOVA de medidas repetidas evidenciou um efeito significativo do fator Grupo ($F_{1,94} = 46,226$, $p < 0,001$) e do fator “Período do experimento” ($F_{1,94} = 17,396$, $p < 0,001$) nos valores da escala. O procedimento de comparações múltiplas encontrou um aumento significativo do escore de ansiedade após a exposição dos sujeitos ao teste de Stroop ($p < 0,001$). Adicionalmente, foi evidenciado que os sujeitos deprimidos apresentaram maior sintomatologia de ansiedade em comparação com os sujeitos controles antes ($38,7 \pm 11,0$ vs $27,6 \pm 6,4$, $p < 0,001$) e depois ($43,0 \pm 10,6$ vs $29,9 \pm 8,3$, $p < 0,001$) da aplicação do teste de Stroop. Uma nova análise de ANOVA de três fatores (Grupo x Gênero x Período) não demonstrou um efeito significativo do fator gênero ($F_{1,94} = 0,601$, $p = 0,440$) ou interação entre ambos os fatores Grupo x Gênero ($F_{1,94} = 0,778$, $p = 0,380$).

A análise das variáveis de função autonômica durante a aplicação do teste de Stroop com o teste ANOVA de medidas repetidas evidenciou um efeito significativo do fator “Períodos do experimento” sobre os valores de pressão arterial média ($F_{2,171} = 1,087$, $p = 0,003$), RMSSD ($F_{2,171} = 2,412$, $p < 0,001$) e LF ($F_{2,158} = 14,157$, $p = 0,032$). A inspeção das médias e a realização de testes post-hoc indicaram que a pressão arterial e o componente LF da VFC aumentaram significativamente durante a aplicação do teste de Stroop ($p < 0,05$), e voltaram aos valores basais durante o período de recuperação. Por outro lado, o índice RMSSD diminuiu significativamente durante o teste de Stroop ($p < 0,05$) e voltou a aumentar durante a fase de recuperação (tabela 7), sugerindo uma diminuição da VFC e aumento do tônus simpático nos sujeitos estudados em resposta ao teste aplicado. Não foi encontrado um efeito significativo do fator “Grupo”, nem interação entre os fatores Período x Grupo nas variáveis fisiológicas analisadas.

Tabela 7. Medidas de variabilidade da frequência cardíaca durante o teste de Stroop nos sujeitos incluídos.

	Basal	Stroop	Pós-teste
PAM (mm Hg)			
TDM	78 ± 14	89 ± 14 *	77 ± 12
Controles	77 ± 13	86 ± 15 *	77 ± 13
Frequência cardíaca (bxm)			
TDM	77 ± 9	83 ± 10	75 ± 8
Controles	73 ± 8	84 ± 10	74 ± 8
RMSSD (ms)			
TDM	43,8 ± 15,1	42,3 ± 12,4	48,0 ± 18,8 †
Controles	46,1 ± 24,5	40,8 ± 12,2	55,9 ± 29,0 †
pNN50 (%)			
TDM	22,5 ± 12,8	14,2 ± 8,2	22,9 ± 11,7
Controles	21,3 ± 16,4	16,3 ± 10,8	22,0 ± 14,8
LF (ms²)			
TDM	1191,2 ± 581,5	1817,5 ± 922,2*	1239,0 ± 594,1
Controles	1178,4 ± 900,4	1960,5 ± 974,1*	1112,2 ± 746,5
HF (ms²)			
TDM	868,4 ± 463,4	433,4 ± 255,7	710,2 ± 374,3
Controles	894,2 ± 622,9	598,1 ± 423,5	952,2 ± 852,8
Razão LF/HF			
TDM	2,5 ± 1,3	2,6 ± 1,2	3,5 ± 2,3
Controles	2,4 ± 1,3	2,1 ± 0,9	2,5 ± 1,4

TDM, Transtorno depressivo maior; PAM, Pressão arterial média; RMSSD, Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais sucessivos; pNN50, Percentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos RR que são maiores de 50 ms; LF, Componente de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca; HF, Componente de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca; Razão LF/HF, Balanço simpato-vagal.

* Média durante o teste significativamente diferente quando comparada com o valor basal, $p < 0,05$

† Média pós-teste significativamente diferente quando comparada com o valor basal, $p < 0,05$

Foi realizado uma análise ANOVA de três fatores (Grupo x Gênero x Sessão) para determinar possíveis interações das variáveis autonômicas com o gênero. Essa análise evidenciou interações GrupoxGênero nas variáveis de RMSSD ($F_{1,257}= 3,833$, $p=0,047$), índice HF ($F_{1,257}= 4,441$, $p=0,036$), e razão LF/HF ($F_{1,257}= 5,875$, $p=0,030$).

Devido às interações identificadas, foi realizada uma análise de ANOVA de medidas repetidas diferenciadas por gênero. Nessa análise foi observado um efeito principal do fator Grupo no valor RMSSD dos homens incluídos no estudo ($F_{1,53}= 3,506$, $p=0,037$). A inspeção das médias após a aplicação do teste de Bonferroni demonstrou um menor RMSSD em homens deprimidos durante o período de aplicação do teste de Stroop em comparação com os controles ($31,2 \pm 9,6$ ms vs $44,0 \pm 15,1$ ms, $p=0,049$) (Fig. 18). Por outro lado, não foi observado um efeito significativo do fator Grupo no valor de RMSSD nas mulheres estudadas ($F_{1,114}= 0,828$, $p=0,366$).

Adicionalmente, indentificou-se um efeito principal do fator Grupo nas variáveis de HF ($F_{1,50}= 4,480$, $p=0,042$) e Razão LF/HF ($F_{1,56}= 7,099$, $p=0,012$) em sujeitos masculinos. Os testes post-hoc indicaram um menor valor do índice HF ($221,0 \pm 113,3$ vs $614,6 \pm 194,3$, $p=0,047$), assim como uma razão LF/HF ($3,1 \pm 1,2$ % vs $1,9 \pm 0,6$ %, $p=0,012$) aumentada em homens com TDM durante o teste de Stroop. Novamente, não foram identificados efeitos significativos da presença de TDM nas variáveis autonômicas HF ou LF/HF das mulheres incluídas (Fig. 19, 20).

Por último, não foi encontrado um efeito significativo do TDM nos valores de pNN50 ou índice LF no grupo de homens ($F_{1,56}= 0,0472$, $p=0,829$; $F_{1,45}= 0,150$, $p=0,701$) e mulheres ($F_{1,116}= 0,117$, $p=0,733$; $F_{1,110}= 2,473$, $p=0,121$) incluídos no estudo (Fig. 21, 22)

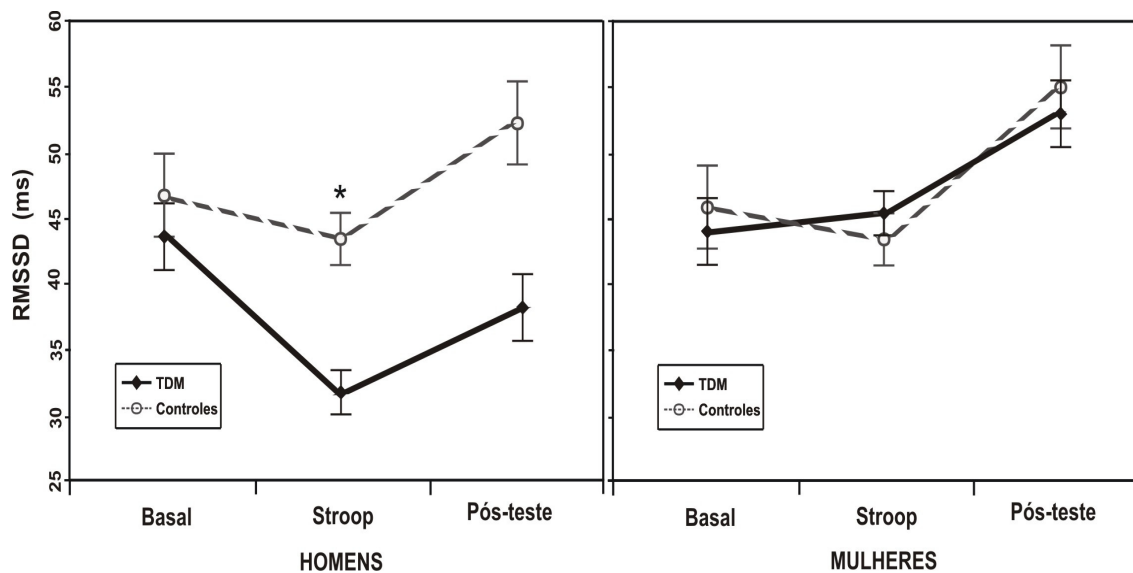


Figura 18. Média +/- erro padrão do índice RMSSD registrado durante cada período do teste de Stroop por grupo e gênero. *Homens com TDM apresentaram um valor significativamente menor de RMSSD quando comparados com os controles durante a aplicação do teste de Stroop. $p < 0,05$.

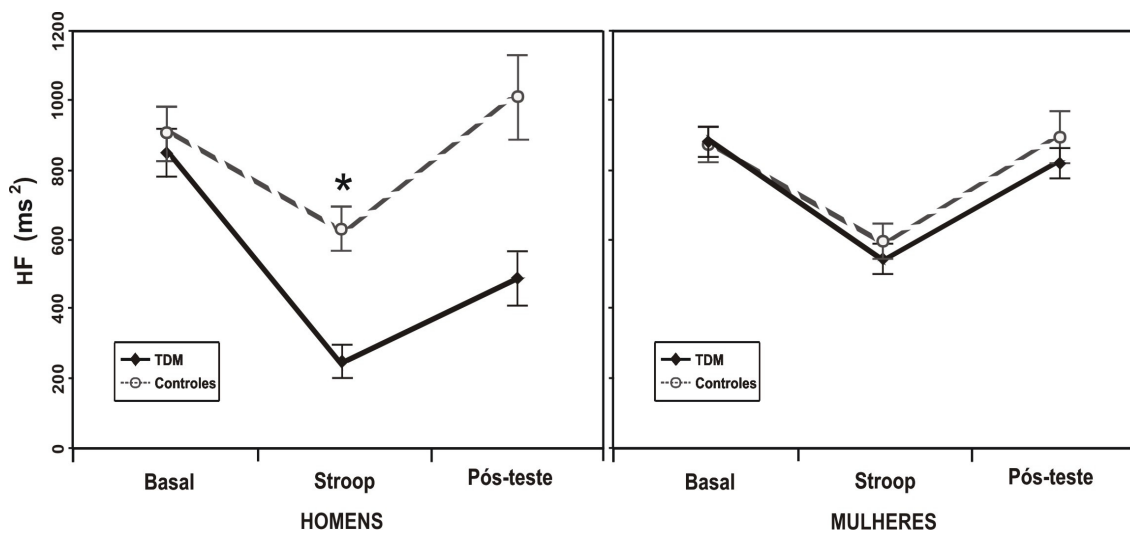


Figura 19. Média +/- erro padrão do índice HF registrado durante cada período do teste de Stroop por grupo e gênero. *Homens com TDM apresentaram um valor significativamente menor de HF quando comparados com os controles durante a aplicação do teste de Stroop. $p < 0,05$.

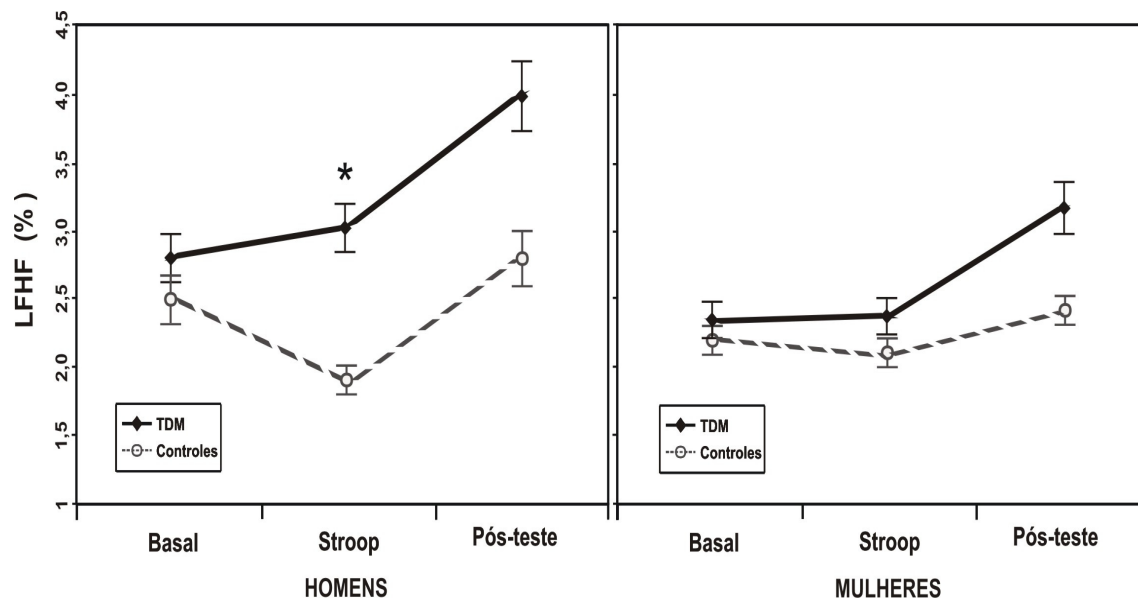


Figura 20. Média +/- erro padrão da razão LF/HF registrada durante cada período do teste de Stroop por grupo e gênero. *Homens com TDM apresentaram um valor significativamente maior da razão LF/HF quando comparados com os controles durante a aplicação do teste de Stroop. $p=0,012$.

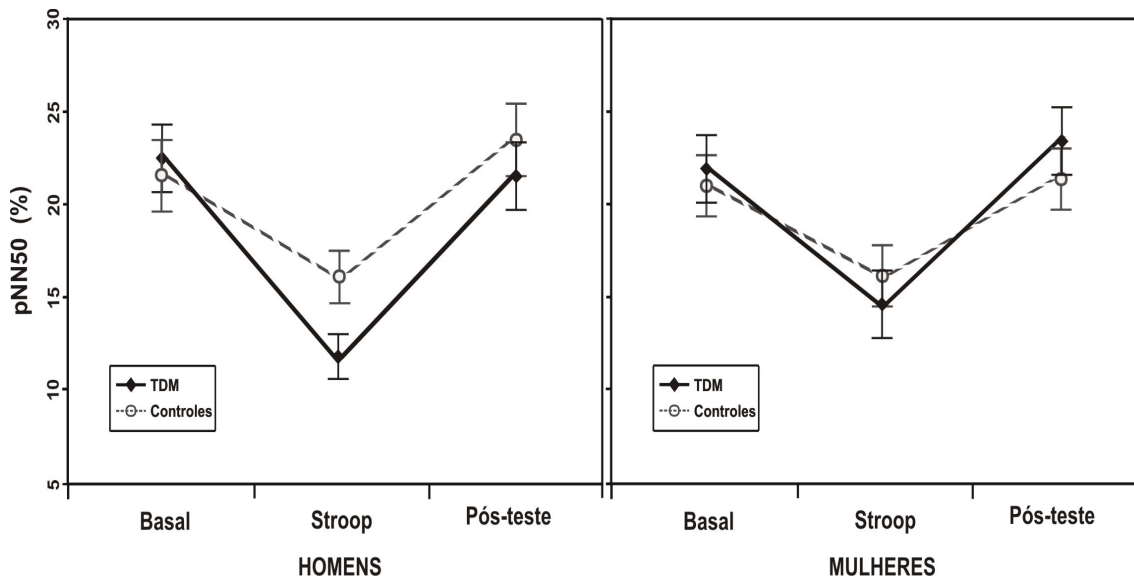


Figura 21. Média +/- erro padrão do índice pNN50 registrado durante cada período do teste de Stroop por grupo e gênero.

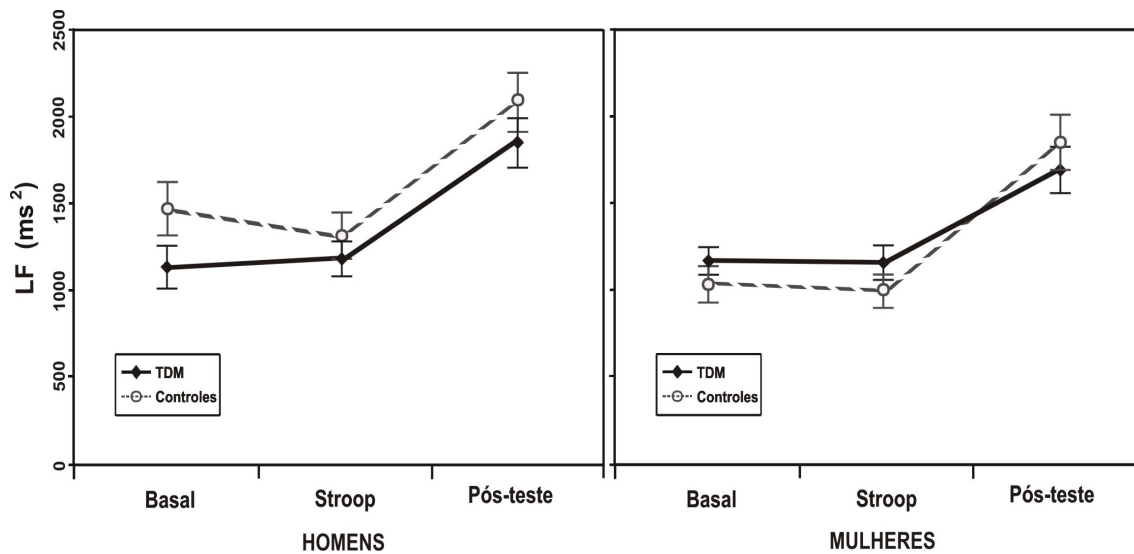


Figura 22. Média +/- erro padrão do índice LF registrado durante cada período do teste de Stroop por grupo e gênero.

Teste de Simulação de Falar em Público (Speech)

A análise ANOVA de medidas repetidas do escore do inventário STAI demonstrou um efeito significativo do fator Grupo ($F_{1,93}= 65,115$, $p < 0,001$) e do fator Período ($F_{1,93}= 84,093$, $p < 0,001$) na sintomatologia de ansiedade experimentada pelos sujeitos durante o teste de Speech. As análises post-hoc mostraram um aumento significativo do escore do STAI em resposta à aplicação do teste de Speech em todos os sujeitos ($42,0 \pm 14,3$ vs $33,2 \pm 10,5$, $p < 0,001$). Aliás, os sujeitos com TDM apresentaram um maior escore do STAI em comparação com os controles após a aplicação do teste de Speech ($51,1 \pm 13,1$ vs $33,3 \pm 9,1$, $p < 0,001$). Uma análise de três fatores (Grupo x Gênero x Período) não evidenciou uma influência significativa do gênero na sintomatologia de ansiedade experimentada durante o teste ($F_{1,185}=1,687$, $p = 0,196$)

A análise das variáveis de função autonômica durante a aplicação do teste de Speech demonstrou um efeito significativo do fator Período nos valores de pressão arterial média ($F_{3,277}=140,041$, $p < 0,001$), frequência cardíaca ($F_{3,271}=41,550$, $p < 0,001$), pNN50 ($F_{3,270}=5,159$, $p = 0,002$) e índice LF ($F_{3,259}=5,008$, $p = 0,002$). As análises post-hoc demonstraram um incremento significativo da pressão arterial média, frequência cardíaca e índice LF durante os períodos de preparação do discurso e apresentação do discurso, enquanto que a medida pNN50 diminuiu durante essas fases (Tabela 8). Não foram observados efeitos do fator Grupo nas variáveis autonômicas dos sujeitos estudados. Porém, uma análise ANOVA de medidas repetidas, diferenciada por gênero, evidenciou uma influência significativa do TDM nos valores de RMSSD ($F_{1,85}=5,193$, $p = 0,021$) e a razão LF/HF ($F_{1,79}=7,160$, $p = 0,012$) nos homens incluídos no estudo. A inspeção das médias e a realização do teste de Bonferroni demonstrou um menor índice RMSSD em homens deprimidos durante os períodos de preparação ($33,6 \pm 8,2$ ms vs $46,4 \pm 4,5$ ms, $p = 0,031$) e apresentação ($33,0 \pm 6,8$ ms vs $47,7 \pm 9,5$ ms, $p = 0,013$) do discurso em comparação com os controles (Fig.23), enquanto que foi observado um aumento da razão LF/HF durante o período de apresentação do discurso ($2,12 \pm 0,35$ vs $2,95 \pm 0,51$, $p = 0,024$) (Fig.24). Não foram encontrados efeitos significativos do TDM nas variáveis de pNN50, LF e HF. Por outro lado, os valores dos marcadores de função autonômica foram similares entre mulheres deprimidas e mulheres controles (Fig 23-27).

Tabela 8. Medidas de variabilidade da frequência cardíaca durante o teste de simulação de falar em público (Speech) nos sujeitos incluídos.

	Basal	Preparação do discurso	Speech (discurso)	Pós-teste
PAM (mm Hg)				
TDM	78 ± 14	90 ± 15 *	92 ± 16 †	80 ± 15
Controles	76 ± 8	88 ± 14 *	89 ± 13 †	79 ± 14
FC (bxm)				
TDM	77 ± 9	82 ± 11 *	83 ± 11 †	78 ± 9
Controles	76 ± 8	82 ± 9 *	82 ± 9 †	76 ± 8
RMSSD (ms)				
TDM	44,7 ± 15,1	38,8 ± 12,1	40,5 ± 13,1	43,0 ± 13,6
Controles	46,8 ± 24,3	43,0 ± 15,5	44,7 ± 18,6	47,2 ± 21,8
pNN50 (%)				
TDM	23,2 ± 12,8	19,0 ± 9,5 *	19,7 ± 9,8 †	21,3 ± 12,3
Controles	22,3 ± 18,4	18,5 ± 13,5 *	18,0 ± 14,0 †	20,5 ± 14,5
LF (ms ²)				
TDM	1416,2 ± 592,3	1731,5 ± 546,6	2021,2 ± 764,3 [†]	1870,6 ± 878,3
Controles	1458,4 ± 879,0	1850,5 ± 864,8	1900,1 ± 924,2 [†]	1907,8 ± 982,5
HF (ms ²)				
TDM	868,4 ± 463,4	747,1 ± 288,1	762,8 ± 448,5	857,0 ± 465,1
Controles	960,8 ± 623,3	890,5 ± 557,4	970,2 ± 557,1	944,0 ± 484,9
Razão LF/HF				
TDM	2,4 ± 1,3	2,3 ± 1,0	2,4 ± 1,0	2,5 ± 1,4
Controles	2,2 ± 1,1	2,1 ± 0,8	2,0 ± 0,6	2,8 ± 1,9

TDM, Transtorno depressivo maior; PAM, Pressão arterial média; FC, Frequência cardíaca; RMSSD, Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais sucessivos; pNN50, Percentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos RR que são maiores de 50 ms; LF, Componente de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca; HF, Componente de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca; Razão LF/HF, Balanço simpato-vagal.

* Média durante a preparação do discurso significativamente diferente quando comparada com o valor basal, $p < 0,01$

† Média durante a apresentação do discurso significativamente diferente quando comparada com o valor basal, $p < 0,01$

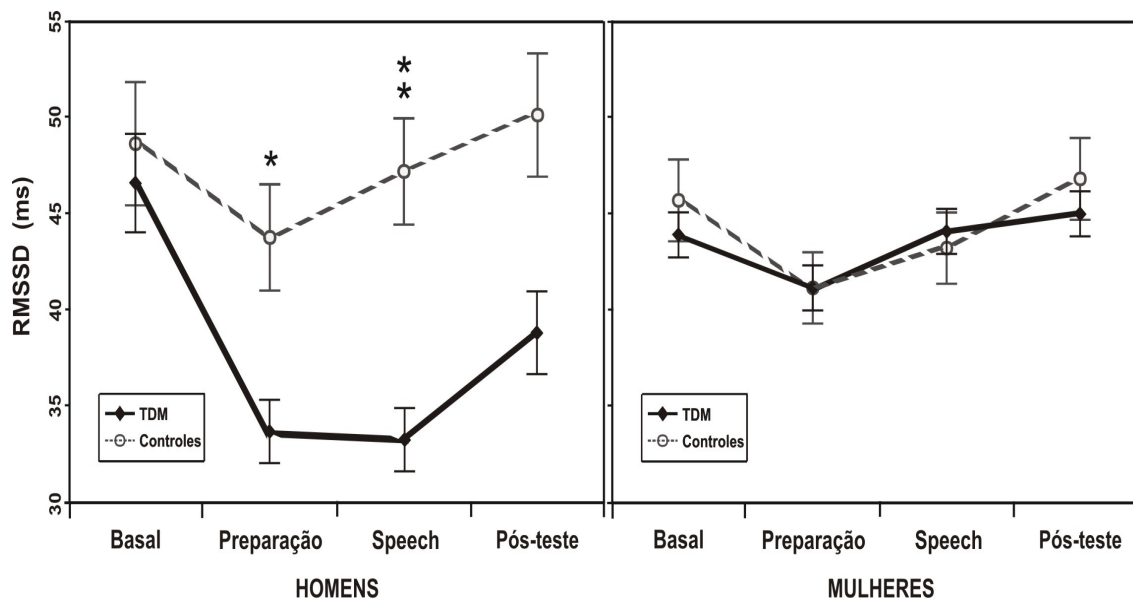


Figura 23. Média \pm erro padrão do índice RMSSD registrado durante cada período do teste de simulação de falar em público (Speech) por grupo e gênero. *RMSSD significativamente menor em Homens com TDM durante a preparação do discurso ($p=0,031$). ** RMSSD significativamente menor em Homens com TDM durante a apresentação do discurso ($p=0,013$).

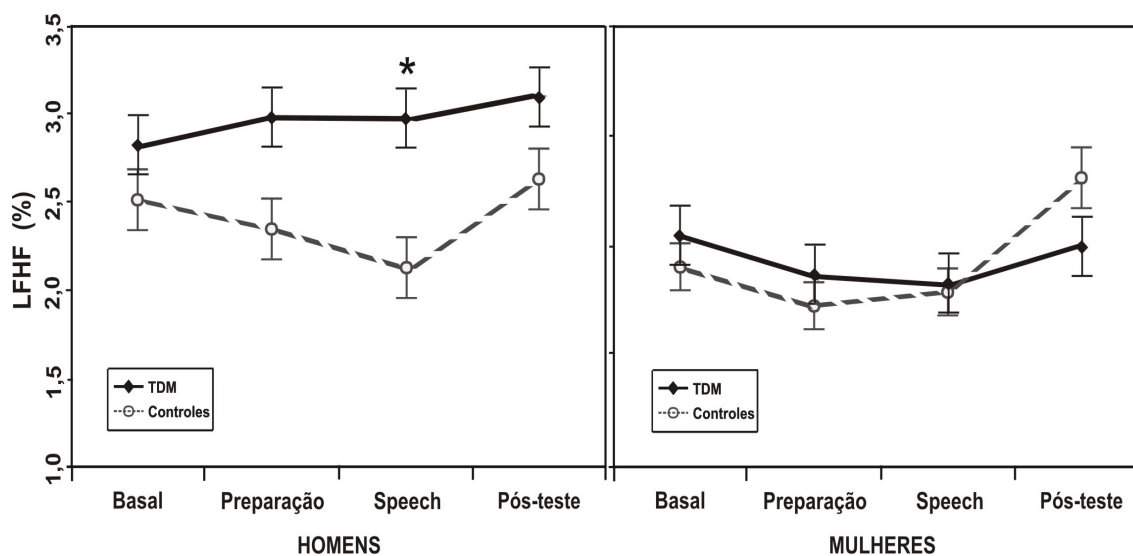


Figura 24. Média \pm erro padrão da razão LF/HF registrada durante cada período do teste de simulação de falar em público (Speech) por grupo e gênero. *Homens com TDM apresentaram um valor significativamente maior da razão LF/HF quando comparados com os controles durante a apresentação do discurso ($p=0,024$).

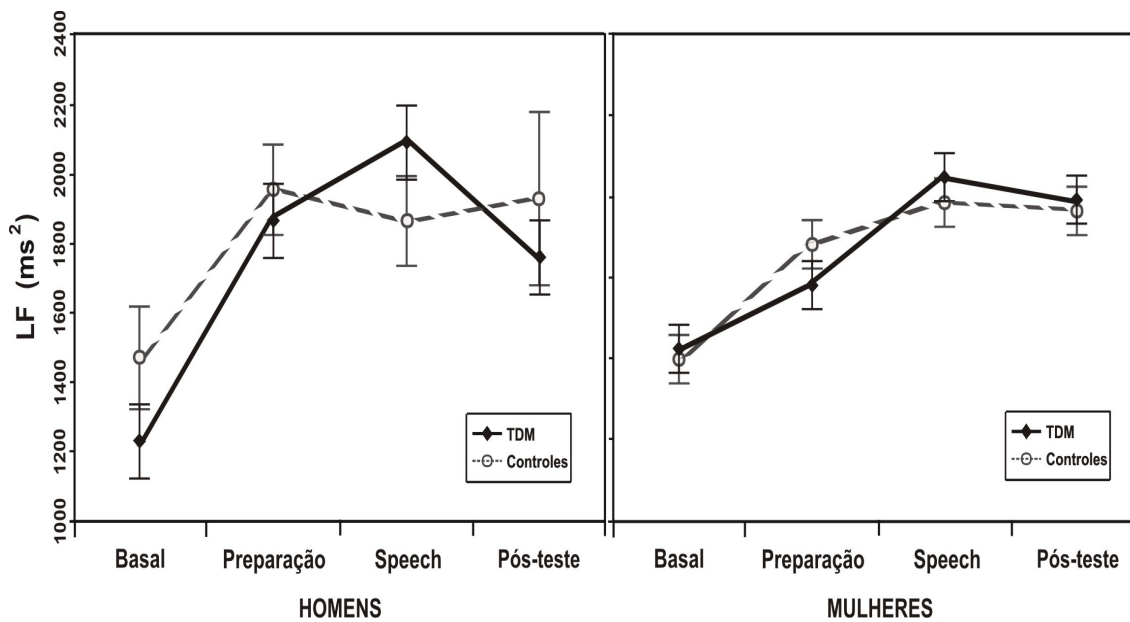


Figura 25. Média +/- erro padrão do índice LF registrado durante cada período do teste de simulação de falar em público (Speech) por grupo e gênero

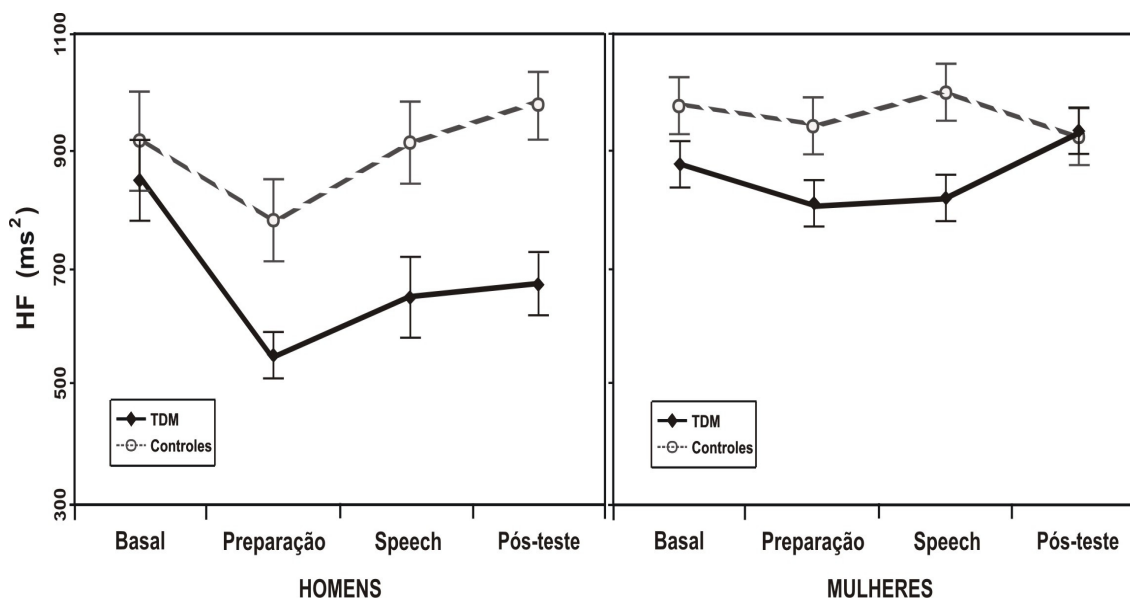


Figura 26. Média +/- erro padrão do índice HF registrado durante cada período do teste de simulação de falar em público (Speech) por grupo e gênero

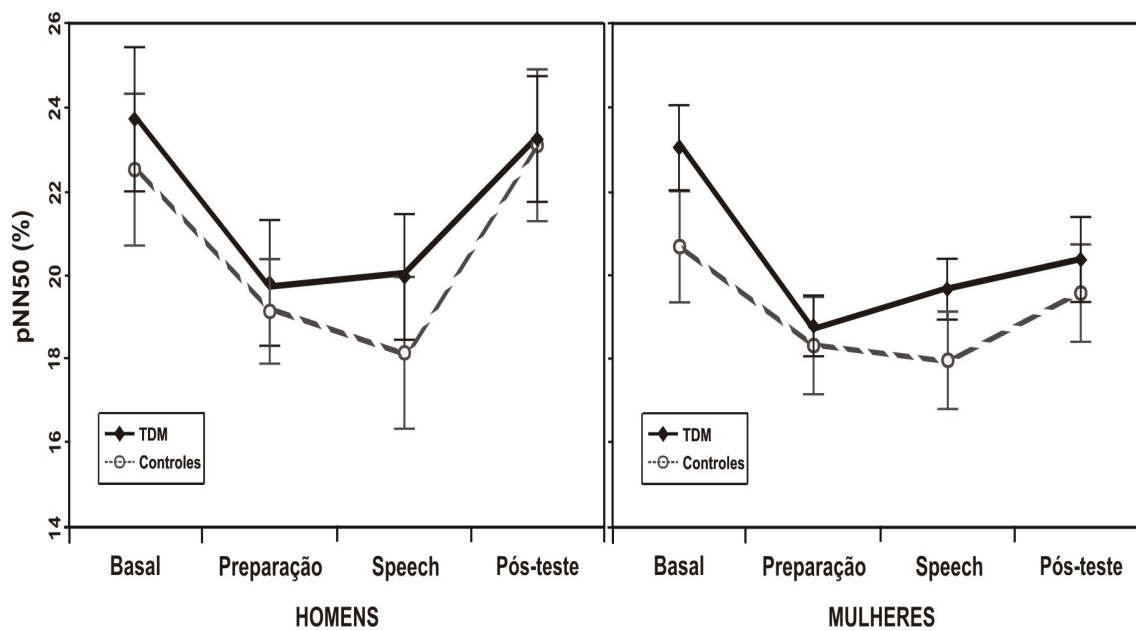


Figura 27. Média +/- erro padrão do índice pNN50 registrado durante cada período do teste de simulação de falar em público (Speech) por grupo e gênero.

ANÁLISE DE CORRELAÇÃO ENTRE FUNÇÃO AUTONÔMICA E FUNÇÃO ENDOTELIAL

Foram determinados os coeficientes de correlação entre as variáveis de função autonômica em repouso e durante estresse ortostático e psicológico com as medidas de função endotelial nos sujeitos com TDM incluídos no estudo (Tabela 9).

Não foram observadas correlações entre as concentrações plasmáticas de nitritos/nitratos ou VMF com as variáveis autonômicas dos sujeitos com TDM. Porém, foi evidenciada uma correlação negativa do escore da escala de Zung com o componente HF da VFC, assim como uma correlação positiva significativa do escore da escala com a razão LF/HF durante o teste de Stroop, sugerindo um menor tônus vagal cardíaco naqueles sujeitos com maior severidade da sua sintomatologia depressiva (Tabela 9).

Posteriormente, foram realizadas análises de correlação segundo o gênero dos sujeitos deprimidos. Dentro do grupo de homens com TDM foi encontrada uma associação entre menores concentrações de nitritos/nitratos plasmáticos e um maior tônus simpático cardíaco. Especificamente observou-se uma correlação negativa entre os níveis de nitritos/nitratos com o componente LF da VFC durante os testes de Stroop e Speech dos homens deprimidos. Adicionalmente, um maior escore da escala de Zung esteve correlacionado com a apresentação de uma VFC diminuída durante estresse ortostático e o teste de Speech, expressada em menores valores do índice RMSSD e pNN50. Aliás, a presença de maior severidade da sintomatologia depressiva esteve correlacionada com um balanço simpato-vagal significativamente aumentado em repouso e durante a aplicação dos testes de estresse psicológico (Stroop-Speech) (Tabela 10). Não foram evidenciadas correlações significativas da VMF com as variáveis autonômicas avaliadas.

Já para o grupo feminino, as concentrações de nitritos/nitratos, o valor da VMF ou o escore da escala de Zung não mostraram ter correlações significativas com a função autonômica durante os testes aplicados (Tabela 10).

Tabela 9. Coeficientes de correlação entre variáveis de função autonômica e função endotelial em sujeitos com depressão maior incluídos no estudo.

	Nitritos/Nitratos	VMF	Zung (escore)
Repouso			
RMMSD	0,12	0,22	0,04
pNN50	0,18	0,13	0,07
LF	-0,19	-0,32	0,12
HF	0,02	0,10	-0,02
LF/HF	-0,13	-0,14	0,01
Estresse ortostático			
RMMSD	0,03	0,05	-0,11
pNN50	0,11	0,25	0,07
LF	-0,08	-0,17	0,06
HF	0,08	0,22	-0,02
LF/HF	-0,04	-0,08	0,17
Teste de Stroop			
RMMSD	0,10	0,09	0,01
pNN50	0,14	0,14	-0,06
LF	-0,08	-0,11	0,09
HF	0,12	0,05	-0,18 *
LF/HF	-0,09	-0,03	0,23 †
Teste de Speech			
RMMSD	0,10	0,05	-0,12
pNN50	0,05	0,04	0,06
LF	-0,10	0,01	0,06
HF	0,08	-0,08	-0,10
LF/HF	-0,15	0,02	0,15

* p<0,05; †p<0,02

Tabela 10. Coeficientes de correlação entre variáveis de função autonômica e função endotelial em sujeitos com depressão maior incluídos no estudo, segundo o gênero.

	Homens TDM			Mulheres TDM		
	NOx	VMF	Zung	NOx	VMF	Zung
Repouso						
RMMSD	0,37*	0,18	0,18	0,23	0,06	0,01
pNN50	0,28	0,13	0,17	0,16	0,06	0,05
LF	-0,30	-0,09	0,39 *	0,10	-0,10	0,08
HF	0,27	0,22	0,11	0,17	-0,05	-0,07
LF/HF	0,08	-0,27	0,57 †	0,03	-0,13	0,17
Estresse ortostático						
RMMSD	0,26	0,08	-0,75 †	-0,08	0,01	0,10
pNN50	0,35	0,16	-0,80 †	0,04	0,16	0,15
LF	-0,13	0,002	0,15	0,05	-0,02	0,07
HF	0,32	0,26	-0,61 †	-0,02	0,17	-0,22
LF/HF	-0,18	-0,23	0,15	-0,06	-0,11	0,20
Teste de Stroop						
RMMSD	0,08	0,21	-0,19	0,14	0,19	0,08
pNN50	0,05	0,20	-0,06	0,22	0,22	-0,06
LF	-0,28*	-0,32	0,09	-0,04	-0,13	0,15
HF	0,20	0,25	-0,18	0,08	-0,05	-0,03
LF/HF	-0,12	-0,27	0,23 †	-0,07	-0,13	0,14
Teste de Speech						
RMMSD	0,12	0,24	-0,56 †	0,11	0,005	0,03
pNN50	0,12	0,05	0,13	0,16	0,04	0,07
LF	-0,33 *	-0,02	0,19	0,07	0,01	0,01
HF	0,11	0,19	-0,29	0,23	0,14	-0,10
LF/HF	-0,13	0,28	0,62 †	-0,20	-0,10	-0,05

NOx: nitritos/nitratos plasmáticos; VMF: Vasodilatação mediada pelo fluxo; Zung: Escore da escala de Zung. * p<0,05; †p<0,01.

MEMÓRIA EMOCIONAL

Médidas Comportamentais

Uma análise de ANOVA de três fatores (Grupo x Versão da estória x Gênero) demonstrou um efeito principal do fator “Versão” sobre o peso do conteúdo emocional atribuído pelos sujeitos à estória apresentada ($F_{1,96}=34,293$, $p<0,001$). Não foi observado um efeito significativo do fator Grupo, porém, foi identificada uma interação entre ambos os fatores Grupo x Versão ($F_{1,96}=6,617$, $p=0,012$). As análises post-hoc mostraram uma maior pontuação da escala de avaliação emocional da estória em sujeitos com TDM ($7,7 \pm 2,0$ vs $4,2 \pm 2,71$, $p<0,001$) e controles ($6,1 \pm 2,2$ vs $4,7 \pm 1,5$ ms, $p=0,023$) que foram expostos à versão emocional, em comparação com os sujeitos que observaram a versão neutra. Adicionalmente, evidenciou-se uma maior pontuação da escala em pacientes deprimidos em comparação com os sujeitos controles expostos à versão emocional da estória ($p=0,007$) (Fig.28). Não foi encontrado um efeito do gênero na percepção do alerta emocional da estória ($F_{1,96}=0,00143$, $p=0,970$).

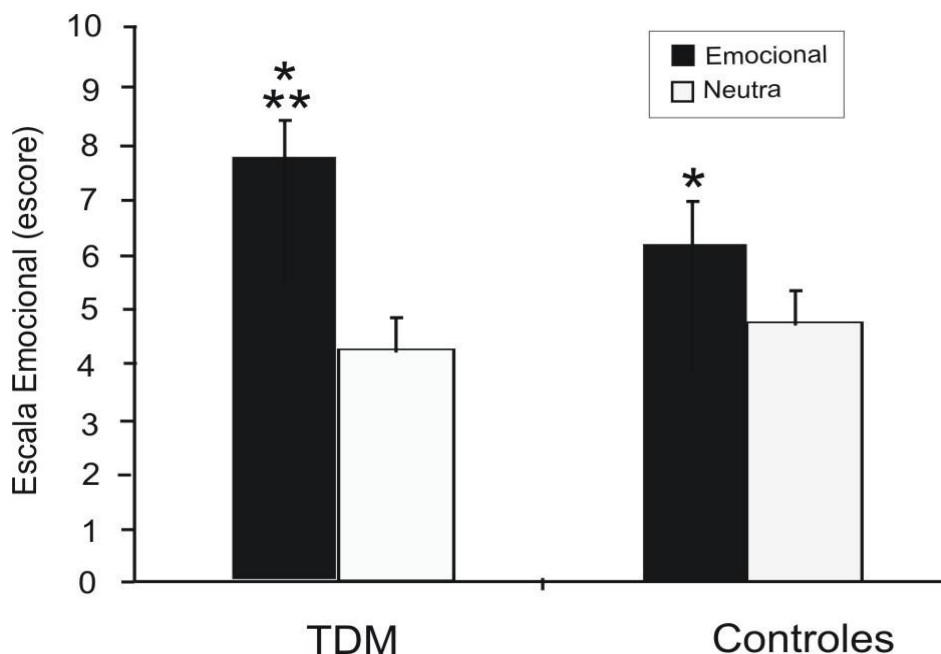


Figura 28. Média +/- erro padrão do valor emocional atribuído à apresentação de diapositivos por grupo e versão da estória. * $p<0,02$ entre versão emocional e neutra; ** $p<0,01$ entre sujeitos com TDM e controles.

Questionário de Reconhecimento

A análise de ANOVA com Grupo e Versão da estória como variáveis independentes e a média de acertos para o teste de reconhecimento como variável dependente, demonstrou que existem diferenças estatisticamente significativas devidas à versão da estória observada pelos sujeitos estudados ($F_{1,94}=12,506$, $p<0,001$). O procedimento de comparações múltiplas encontrou uma média de acertos maior nos sujeitos expostos à versão emocional da estória ($37,2 \pm 3,4$ vs $34,0 \pm 5,0$, $p<0,001$). Não foram evidenciados efeitos do fator Grupo na pontuação total do teste de reconhecimento, porém, após uma análise ANOVA de medidas repetidas com Versão e Fase da estória como variáveis independentes, foi observada uma média maior nas perguntas relacionadas com a fase 2 da estória (Fase com conteúdo emocional) em sujeitos deprimidos ($16,0 \pm 1,5$ vs $12,1 \pm 2,5$, $p<0,001$) e sujeitos controles ($14,5 \pm 1,9$ vs $12,6 \pm 3,1$, $p<0,001$) expostos à versão emocional em comparação com aqueles na versão neutra (Fig.29).

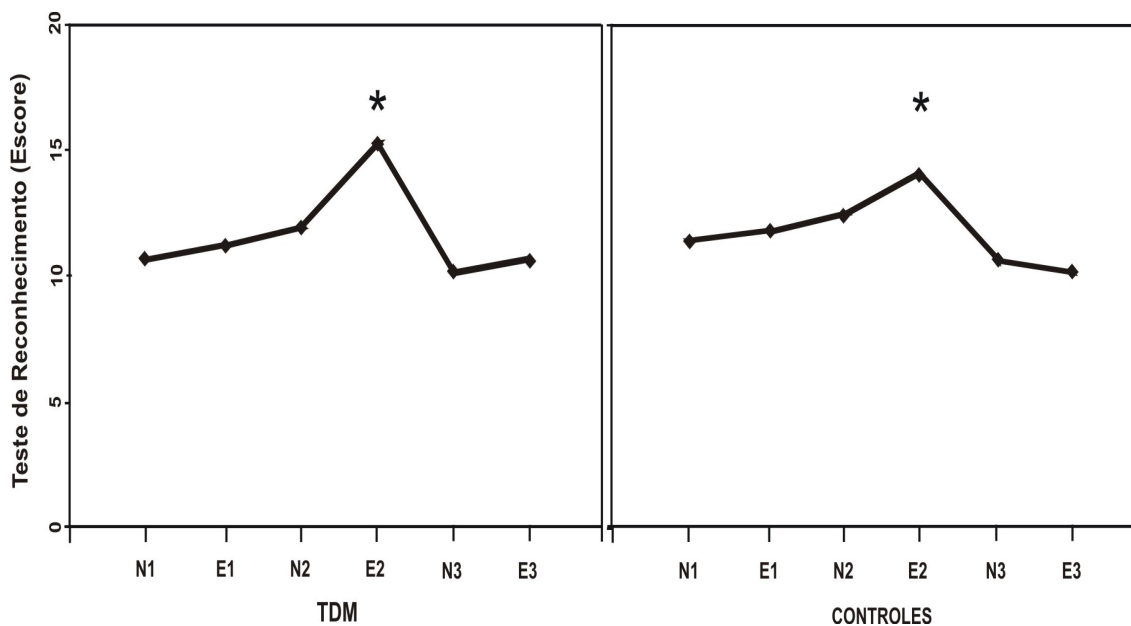


Figura 29. Média de acertos (\pm erro padrão) para cada fase da estória por grupo e versão emocional. N= neutra; E= emocional. Os números após as letras indicam a fase da estória. * $p<0,001$ entre versão emocional e neutra.

Uma análise ANOVA de três fatores (Grupo x Versão x Gênero) revelou uma diferença estatisticamente significativa entre as médias de acertos entre pacientes com TDM e sujeitos controles expostos à versão emocional da estória ($p=0,02$). Essa análise não demonstrou efeitos significativos devidos ao Sexo ($F_{1, 94}=0,108$, $p=0,743$), nem interações Grupo x Gênero ($F_{1, 94}=0,0630$, $p=0,802$).

Variáveis Fisiológicas

Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de cortisol e adrenalina plasmáticas no estado basal e pós-teste entre sujeitos com TDM e controles ou entre aqueles expostos à versão emocional vs neutra da estória. Uma análise ANOVA de dois fatores demonstrou um efeito principal do fator Grupo nos níveis de noradrenalina basais e pós-teste ($F_{1, 84}=6,412$, $p=0,013$), ($F_{1, 84}=5,688$, $p=0,019$). A inspeção das médias evidenciou maiores concentrações em sujeitos com depressão maior em comparação com os controles (Tabela 11).

Tabela 11. Concentrações plasmáticas de catecolaminas e cortisol no período basal e após a aplicação do teste de memória emocional por gênero e versão emocional da estória.

	TDM		Controles	
	V. emocional n= 24	V. neutra n=24	V. emocional n=24	V. neutra n=24
Cortisol (µg/dl)				
Basal	13,8 ± 4,3	13,2 ± 3,6	12,7 ± 3,34	14,6 ± 4,1
Pós-teste	14,5 ± 2,98	12,3 ± 3,3	12,9 ± 4,24	11,8 ± 4,1
Adrenalina (pg/ml)				
Basal	44,1 ± 21,4	41,6 ± 17,8	46,8 ± 18,4	41,7 ± 14,4
Pós-teste	83,3 ± 76,8	62,8 ± 47,8	63,9 ± 42,7	50,7 ± 23,3
Noradrenalina (pg/ml)				
Basal *	168,0 ± 82,1	274,9 ± 218,3	144,1 ± 77,4	155,5 ± 73,6
Pós-teste *	460,0 ± 231,3	488,1 ± 194,8	377,6 ± 136,5	370,1 ± 192,7

* $p= 0,01$, diferenças entre pacientes com TDM e sujeitos controles.

Para análises subseqüentes foram calculadas as porcentagens de mudança das concentrações de noradrenalina, adrenalina e cortisol após a apresentação do teste de memória emocional em comparação com os níveis basais. Foi evidenciado um efeito significativo do fator Versão ($F_{1, 84}=6,191, p=0,015$) na porcentagem de mudança dos níveis de noradrenalina (Fig. 30). Adicionalmente foi observado um efeito significativo do fator Grupo na porcentagem de mudança dos níveis de adrenalina ($F_{1, 84}=5,658, p=0,019$) e cortisol ($F_{1, 84}=6,029, p=0,016$). O procedimento de comparações múltiplas encontrou maiores porcentagens de mudança do cortisol e adrenalina nos sujeitos deprimidos expostos à versão emocional da estória, quando comparados com sujeitos deprimidos com versão neutra, e sujeitos controles na versão emocional (Fig. 31).

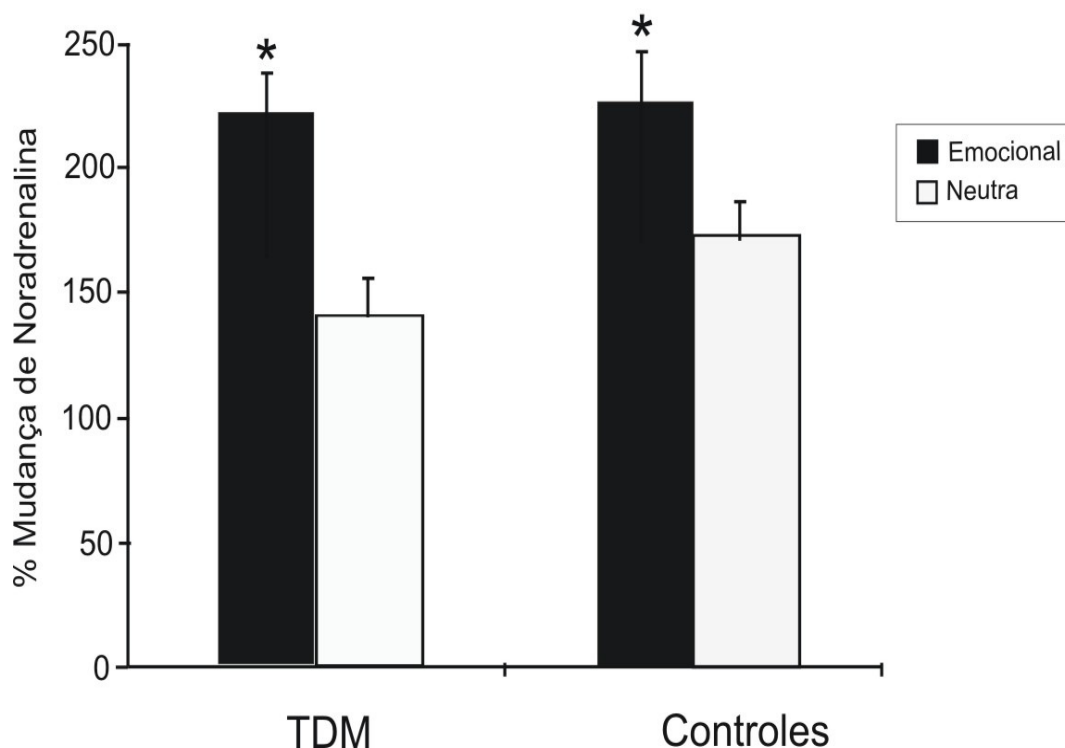


Figura 30. Porcentagem de mudança dos níveis de noradrenalina após a apresentação do teste de memória emocional por grupo e versão emocional da estória. * $p<0,05$ entre versão emocional e neutra.

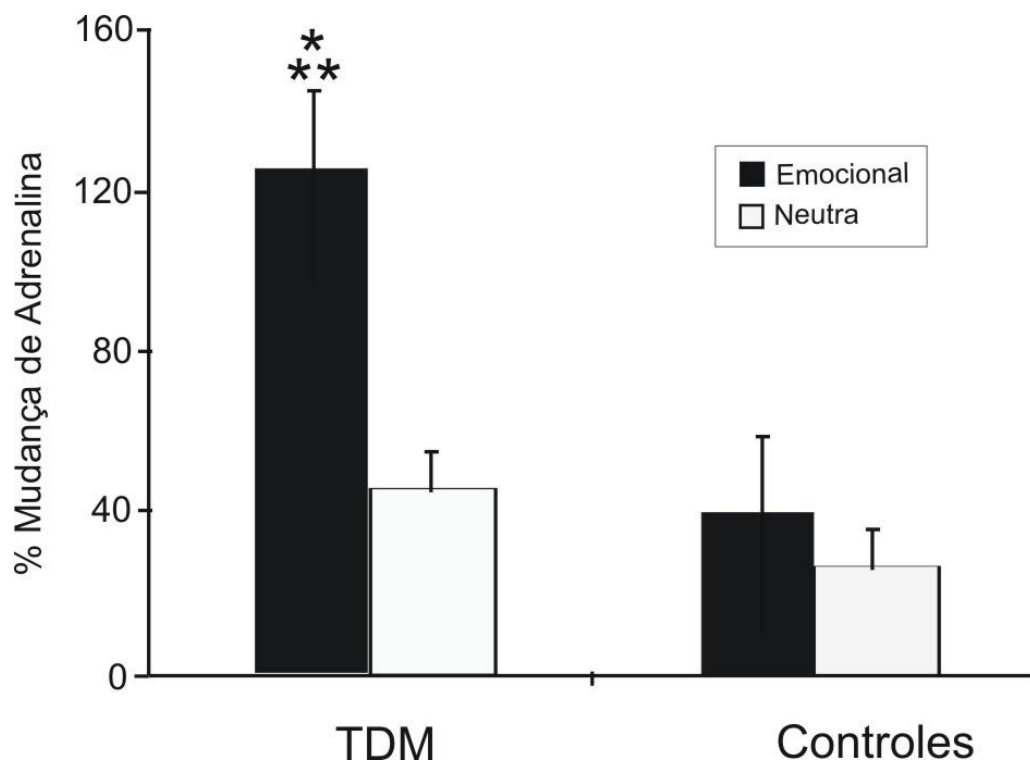


Figura 31. Percentagem de mudança dos níveis de adrenalina após a apresentação do teste de memória emocional por grupo e versão emocional da estória. * $p < 0,05$ entre versão emocional e neutra. ** $p < 0,05$ entre pacientes com TDM e sujeitos controles (versão emocional).

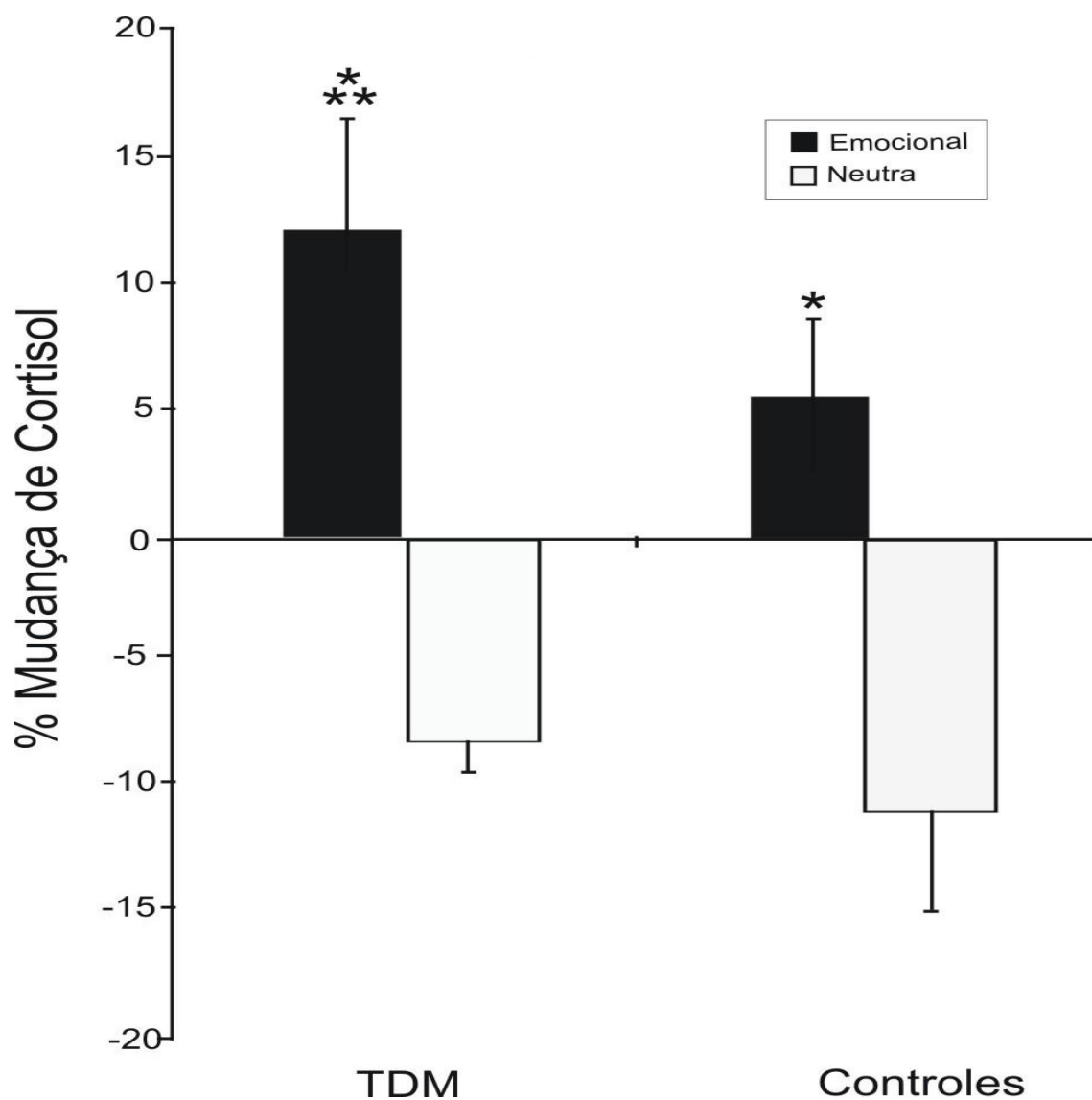


Figura 32. Percentagem de mudança dos níveis de cortisol após a apresentação do teste de memória emocional por grupo e versão emocional da estória. * $p < 0,05$ entre versão emocional e neutra. ** $p < 0,05$ entre pacientes com TDM e sujeitos controles (versão emocional).

Por último, a análise das variáveis de função autonômica não evidenciou efeitos significativos do fator Grupo ou Versão nos valores de RMSSD ($F_{1,96}=2,036$, $p=0,137$; $F_{1,96}=1,704$, $p=0,137$), pNN50 ($F_{1,96}=1,360$, $p=0,262$; $F_{1,96}=2,241$, $p=0,142$), LF ($F_{1,96}=0,696$, $p=0,502$; $F_{1,96}=2,160$, $p=0,149$), HF ($F_{1,96}=0,311$, $p=0,733$; $F_{1,96}=3,179$, $p=0,082$) e LF/HF ($F_{1,96}=1,197$, $p=0,308$; $F_{1,96}=0,190$, $p=0,665$) durante o teste de memória emocional (Fig.33-37).

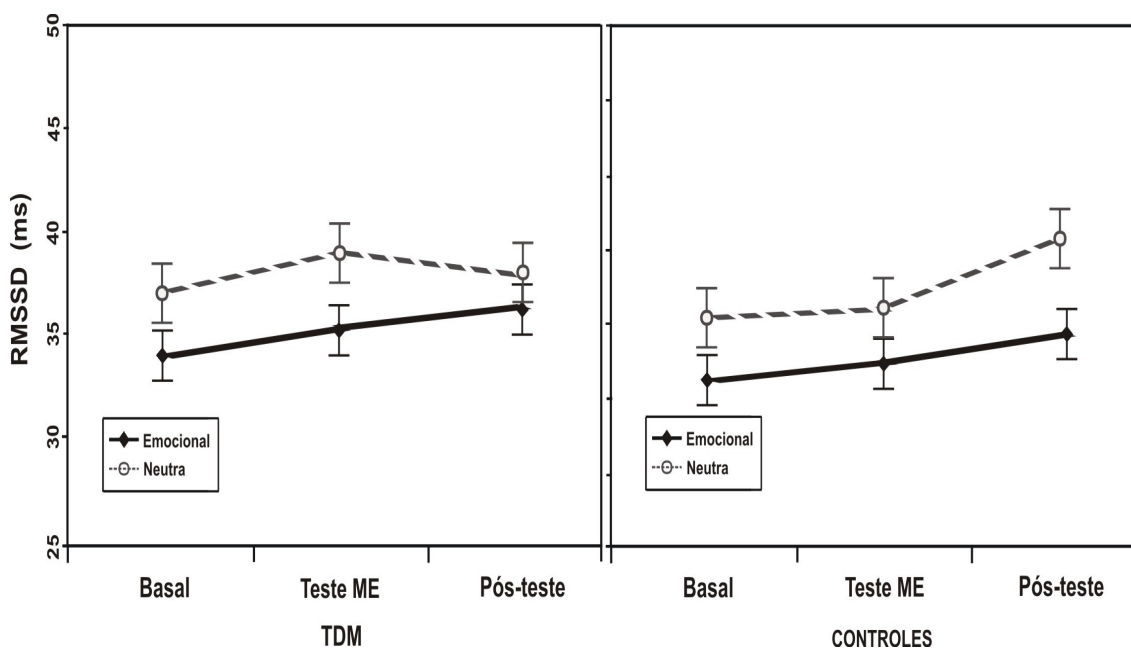


Figura 33. Média +/- erro padrão do índice RMSSD registrado durante o teste de memória emocional por grupo e versão da estória.

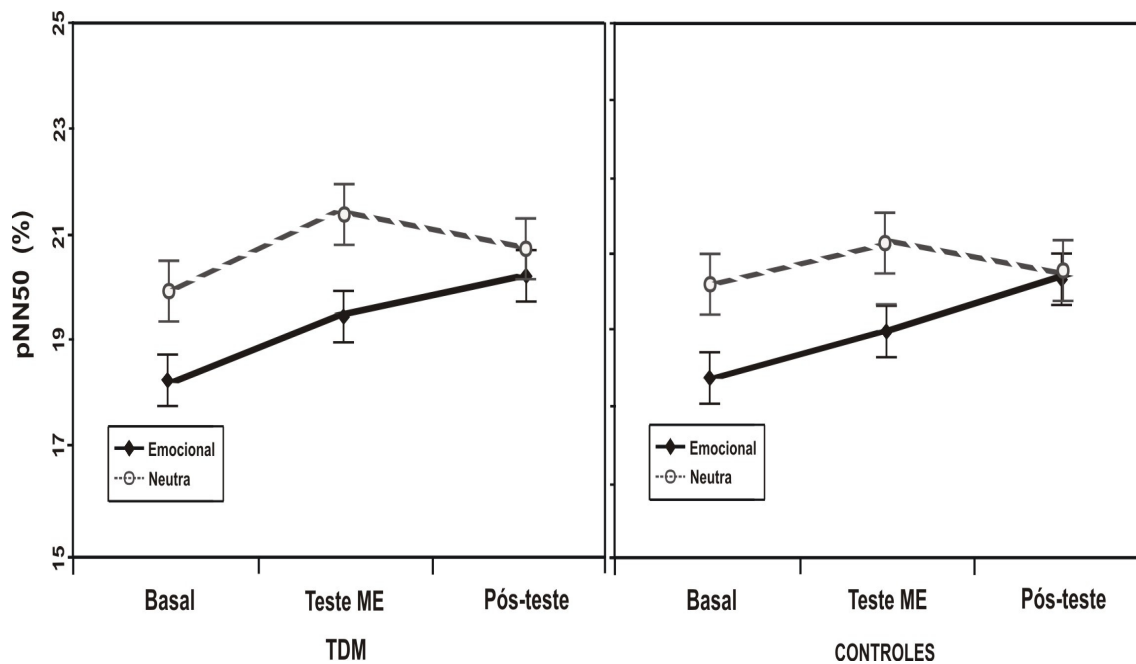


Figura 34. Média +/- erro padrão do índice pNN50 registrado durante o teste de memória emocional por grupo e versão da estória.

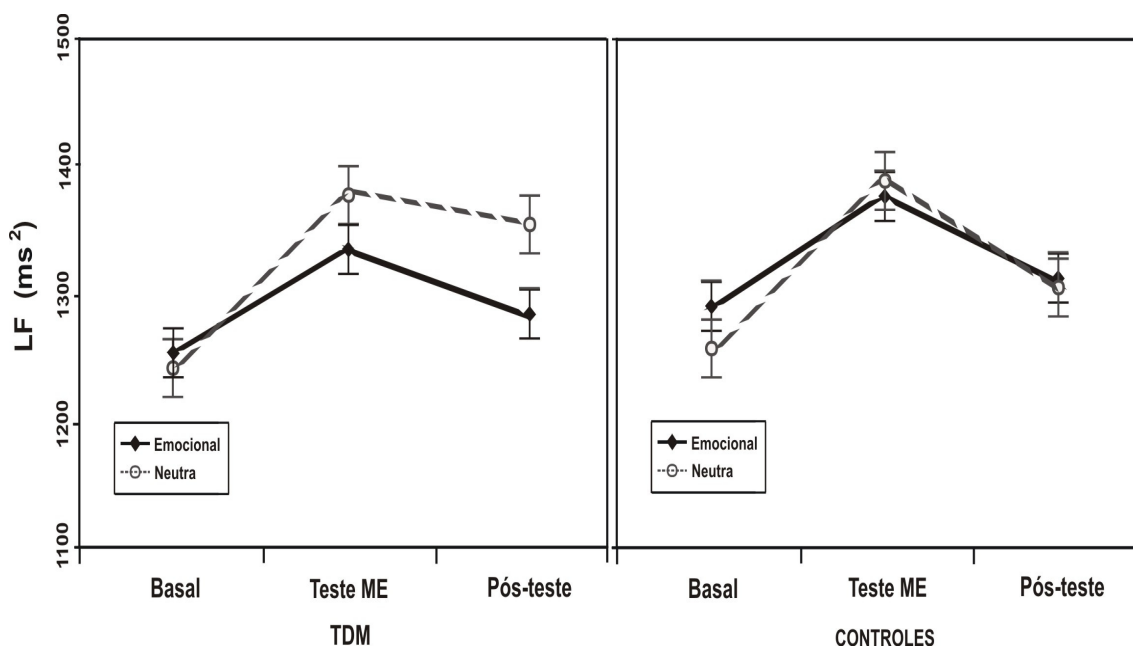


Figura 35. Média +/- erro padrão do índice LF registrado durante o teste de memória emocional por grupo e versão da estória.

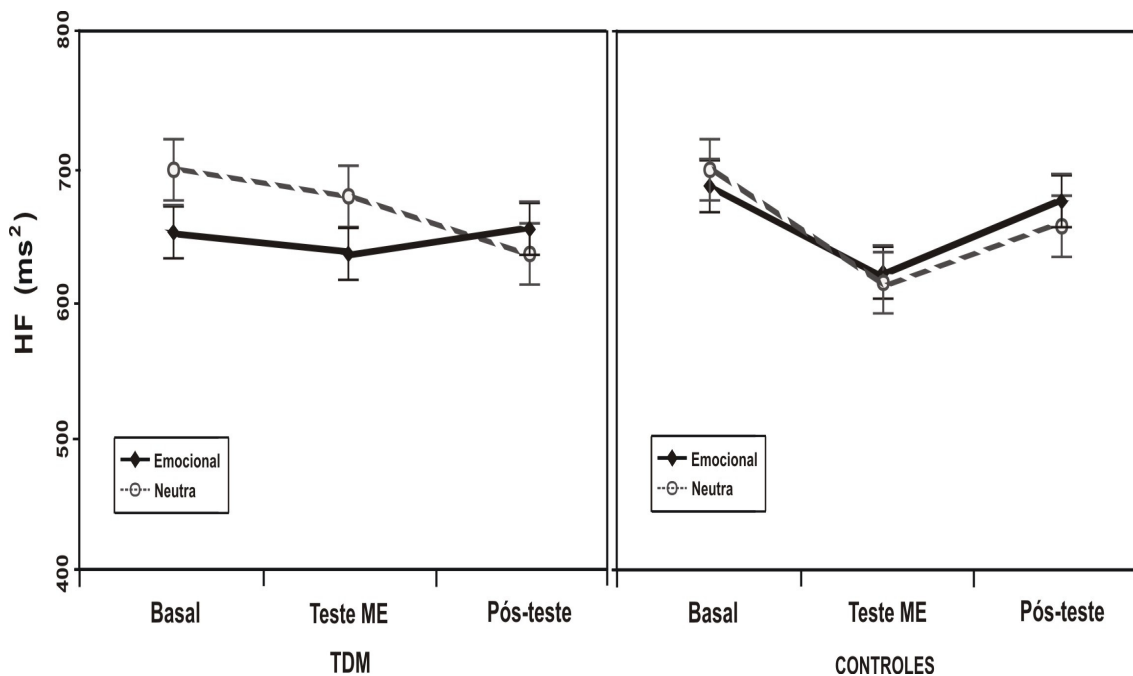


Figura 36. Média +/- erro padrão do índice HF registrado durante o teste de memória emocional por grupo e versão da estória.

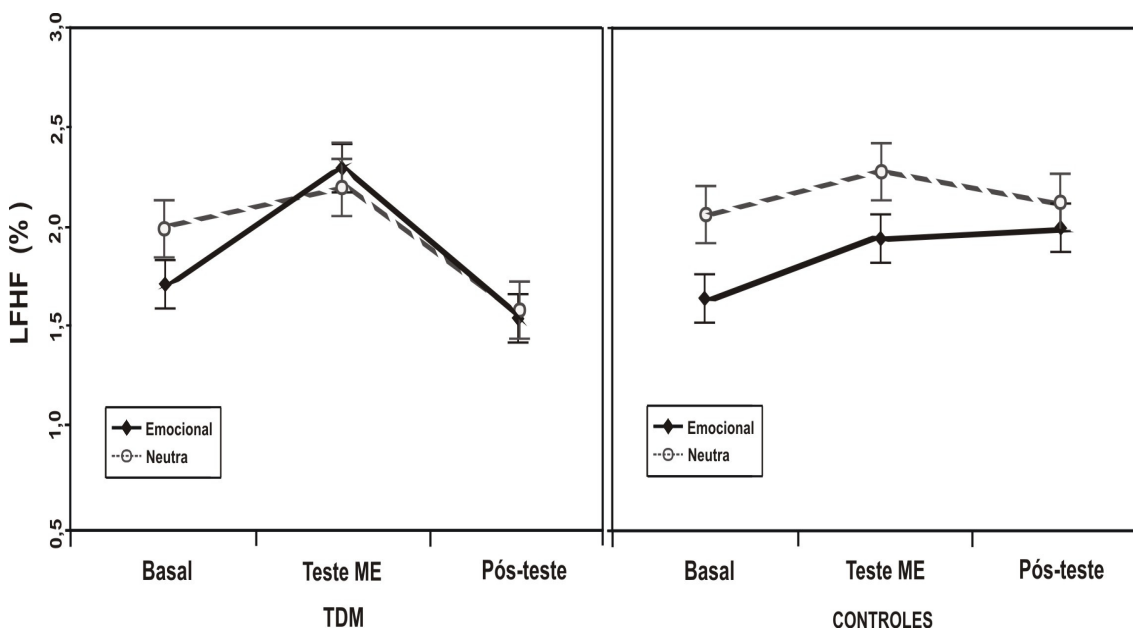


Figura 37. Média +/- erro padrão da razão LF/HF registrada durante o teste de memória emocional por grupo e versão da estória.

6. DISCUSSÃO

OXIDO NÍTRICO E FUNÇÃO ENDOTELIAL

De acordo com o estado atual da literatura, este seria o primeiro estudo a examinar a função endotelial em sujeitos com TDM mediante a combinação dos métodos da VMF e a determinação de nitritos/nitratos plasmáticos. Os resultados do presente estudo indicam que os níveis plasmáticos de nitritos/nitratos estão reduzidos em pacientes com um primeiro episódio de TDM, enquanto que não existem diferenças na função endotelial vascular medida por VMF entre pacientes deprimidos e controles saudáveis. Adicionalmente, foi encontrada uma correlação negativa entre os níveis de nitritos/nitratos com a severidade da sintomatologia depressiva medida pela escala de depressão de Zung. Um ponto relevante do presente trabalho foi o controle rigoroso de fatores que podiam ter influenciado os valores de nitritos/nitratos e VMF. Assím, pacientes deprimidos com um transtorno psiquiátrico comórbido ou que estivessem recebendo medicamentos psicotrópicos foram excluídos. Além disso, a amostra do estudo esteve composta por indivíduos jovens sem fatores de risco cardiovascular, reduzindo a possibilidade de doenças cardiovasculares subclínicas que afetassem a relação entre TDM e função endotelial.

Os resultados dos estudos que avaliaram a produção de NO em depressão maior tem sido inconclusivos ou contrastantes, com alguns mostrando diminuição (CHRAPKO et al., 2004; SELLEY, 2004) e outros aumento (SUZUKI et al., 2001; KIM et al., 2006) das concentrações dos metabólitos estáveis de NO durante o episódio depressivo. Inicialmente, Suzuki et al (2001) encontraram um aumento da concentração plasmática de nitritos/nitratos em 17 indivíduos deprimidos com idade média de 32 anos (\pm 5,9 anos), comparados com sujeitos controles. No entanto, todos os pacientes deprimidos tinham recebido tratamento com antidepressivos (imipramina, amitriptilina) e 14 receberam medicamentos ansiolíticos/sedantes (nitrazepam ou triazolam) antes de entrar no estudo. Isto pode ter introduzido um viés no estudo, por que tem sido demonstrado que certos antidepressivos afetam a produção de NO (KORKMAZ; ONALAN, 2003; MURRAY et al., 2003).

Posteriormente, KIM et al (2006) relataram que o aumento dos níveis plasmáticos de nitritos/nitratos em sujeitos com TDM, tinha uma relação estreita com o incremento nas tentativas de suicídio, porém, não encontraram diferenças significativas nos valores de nitritos/nitratos plasmáticos em pacientes deprimidos não-suicidas e sujeitos controle. Os autores sugeriram que o aumento nos níveis de nitritos/nitratos em pacientes suicidas poderia estar mais relacionado com um papel do NO no controle da agressividade e impulsividade em vez de estar associado com a sintomatologia depressiva. Por outro lado, Chrapko et al (2004) relataram baixos níveis plasmáticos de nitritos/nitratos em indivíduos com TDM e sem história conhecida de doença cardiovascular. No entanto, dos 15 pacientes incluídos, nove tiveram ansiedade comórbida e onze indivíduos tinham experimentado episódios prévios de depressão maior (intervalo:1-11 episódios). Apesar das diferenças metodológicas, esses resultados de níveis plasmáticos de nitritos/nitratos reduzidos em TDM são confirmados pelo presente estudo, o qual tem um tamanho de amostra maior de sujeitos com um primeiro episódio de TDM sem tratamento antidepressivo.

Os resultados do presente estudo sugerem que um primeiro episódio de TDM se encontra associado com diminuição na produção de NO, porém, o mecanismo responsável por esta desregulação continua a ser determinada. O NO é sintetizado a partir de L-arginina pela família de enzimas denominadas NOS. As concentrações plasmáticas de nitritos/nitratos têm sido tradicionalmente utilizadas para avaliar a produção de NO pela NOS endotelial (eNOS) (ARCHER, 1993). No entanto, alguns autores têm sugerido que os níveis de nitritos/nitratos na circulação periférica poderiam também refletir a produção de NO pela NOS induzível (iNOS) e a NOS neuronal (nNOS) (SUZUKI et al., 2001; MURRAY et al., 2003).

Embora não exista um teste “gold standard” para a valoração da função endotelial, a utilização de VMF da artéria braquial é o método mais amplamente aceitado para o diagnóstico clínico de disfunção endotelial (KORKMAZ; ONALAN, 2008). A dilatação dos vasos em resposta ao aumento do fluxo sanguíneo, a qual é modulada pela liberação de NO, é sinônimo de uma função endotelial normal e biodisponibilidade do NO preservada (FAULX et al., 2003). Portanto, a ausência de diferenças significativas na VMF entre pacientes deprimidos e controles saudáveis, no presente estudo, sugere que a diminuição da produção do NO observada nestes

pacientes não é originada no endotélio. Estes resultados estão em contradição com as conclusões de estudos anteriores que mostraram uma VMF alterada em pacientes deprimidos (RAJAGOPALAN et al., 2001; BROADLEY et al., 2002; HARRIS et al., 2003).

Uma explicação para esta discrepância é que os indivíduos incluídos nesses estudos tinham uma idade média significativamente maior do que os pacientes do presente estudo. A idade pode ser uma variável de particular importância no estudo da relação entre depressão maior e função endotelial, uma vez que tem sido relatada uma correlação inversa entre a idade e a VMF (ACCINI et al., 2001). Além disso, a idade modal do primeiro episódio depressivo está entre os 20 e 30 anos (HASIN et al., 2005), e é provável que adultos maiores com TDM tenham experimentado episódios depressivos prévios. Dado que os referidos estudos não diferenciaram indivíduos com um primeiro episódio ou episódios recorrentes de TDM, as alterações da função endotelial relatadas em sujeitos deprimidos pode ser o resultado da exposição acumulada a múltiplos episódios depressivos. Tem sido proposto que a ocorrência de episódios depressivos recorrentes representa um maior risco para a vasculatura e pode acelerar o desenvolvimento de aterosclerose (JONES et al., 2003; AGATISA et al., 2005). Em apoio a esta proposta, recentemente, Wagner et al. (2009) descobriram que mulheres com diabetes mellitus tipo 2 e história de depressão recorrente apresentam uma resposta vasoconstritora à hiperemia, a qual foi significativamente maior em comparação com mulheres diabéticas com história de um episódio único de TDM ou diabéticas sem história de depressão maior. Deste modo, o desenvolvimento de disfunção endotelial poderia ser o resultado da exposição crônica do sujeito aos efeitos deletérios da depressão maior sobre a vasculatura, e não seria evidente nas primeiras etapas da doença.

Outra questão importante que pode explicar a divergência de resultados em relação à disfunção endotelial em depressão maior pode ser a inclusão de pacientes deprimidos com transtornos psiquiátricos comórbidos em estudos prévios. A utilização de uma entrevista clínica estruturada no presente estudo permitiu a exclusão de quadros psicopatológicos, que podem co-ocorrer com depressão maior, e que provavelmente estão relacionados com alterações endoteliais, tais como a

ansiedade e o transtorno por abuso de substâncias psicoativas (KAYA et al., 2004; DI GENNARO et al., 2007). Estudos prévios sugerem que a ansiedade e o estresse mental estão associados com desregulação da produção endotelial de NO e conseqüentemente com uma VMF atenuada (GHIADONI et al., 2000; HARRIS et al., 2003; NARITA et al., 2007). Os pacientes deprimidos com ansiedade co-mórbida podem experimentar mais estresse durante a avaliação da função endotelial, e esse estresse pode, por sua vez, contribuir para a alteração temporária da função endotelial relacionada com o procedimento e não com a sintomatologia depressiva. Assim, a presença de ansiedade comórbida pode ser uma variável de confusão no estudo da relação entre TDM e a função endotelial vascular.

Outra explicação para as alterações na biodisponibilidade de NO observadas no presente estudo pode ter sido um aumento da expressão da iNOS em resposta a estímulos inflamatórios (KLEINERT et al., 2003). Embora não tenham sido realizados testes específicos para a avaliação do estado inflamatório dos sujeitos incluídos, é improvável que as diferenças observadas nas concentrações plasmáticas de nitritos/nitratos entre pacientes deprimidos e controles saudáveis foram produzidas pela atividade aumentada da iNOS, já que os pacientes foram rigorosamente avaliados e excluídos se apresentavam doenças infecciosas ou inflamatórias crônicas. Além disso, enquanto as NOS constitutivas (eNOS, nNOS) produzem picomoles de NO, a expressão aumentada da iNOS produz micromoles de NO, o que teria resultado em diferenças mais acentuadas nas concentrações plasmáticas de nitritos/nitratos do que observado (MONCADA; HIGGS, 1993).

Finalmente, uma explicação mais plausível para a diminuição das concentrações plasmáticas de nitritos/nitratos em pacientes deprimidos no presente estudo, poderia ser uma reduzida produção de NO pela nNOS. Embora seja reconhecido principalmente como um mediador da função endotelial, o NO é também um importante mensageiro intercelular em diversos tecidos, incluindo o sistema nervoso (GUIX et al., 2005). O NO tem um papel primordial em múltiplos processos de transmissão sináptica, plasticidade, remodelação neuronal, e regulação neuroendócrina (GUIX et al., 2005). No cérebro, a nNOS está expressada de maneira constitutiva em populações neuronais definidas e é a principal fonte endógena de NO (BREDT et al., 1990; DAWSON et al., 1991). O NO também tem

sido envolvido na fisiopatologia cerebral do TDM (BERNSTEIN et al., 1998; BERNSTEIN et al., 2002; XING et al., 2002; KAROLEWICZ et al., 2004; GUIX et al., 2005; CALABRESE et al., 2007). Vários estudos com exames post mortem de pacientes com TDM constataram que a densidade de neurônios nitrérgicos no PVN, córtex pré-frontal e locus ceruleus está diminuída (BERNSTEIN et al., 2002; KAROLEWICZ et al., 2004), sugerindo uma redução generalizada da produção de NO no sistema nervoso central de pacientes deprimidos. Adicionalmente, estudos clínicos prévios mostraram que juntamente com a redução da sintomatologia depressiva, a administração de ISRS aumenta as concentrações plasmáticas de nitritos/nitratos, sugerindo um papel do NO no efeito terapêutico destes antidepressivos (LARA et al., 2003; CHRAPKO et al., 2006). Também foi proposto que os efeitos benéficos observados com a terapia de substituição hormonal com estrogênios na redução da sintomatologia depressiva de mulheres pós-menopáusicas poderiam ser mediados pela estimulação da nNOS no sistema nervoso central (LOPEZ-JARAMILLO et al., 1996; LOPEZ-JARAMILLO; TERÁN, 1999).

Tem sido sugerido que o NO, sendo um gás diatômico, pode difundir livremente dos vasos sanguíneos cerebrais ao cérebro e influenciar a neurotransmissão e também ir dos neurônios aos vasos sanguíneos e influenciar o fluxo sanguíneo local (HUDETZ et al., 1998; SNYDER; FERRIS, 2000). Isso explicaria como a produção de NO no sistema nervoso central pode influenciar as concentrações plasmáticas de nitritos/nitratos. No presente estudo não é possível determinar com certeza a causa da diminuição dos nitritos/nitratos plasmáticos, embora alguns dados como a correlação da severidade da sintomatologia depressiva com os níveis dos metabólitos do NO, assim como a falta de correlação com uma medida da função endotelial sugerem uma possível origem no sistema nervoso central. Porém, futuros estudos onde se determinem as concentrações de nitritos/nitratos e da nNOS no líquido cefalorraquidiano de pacientes deprimidos são necessários para confirmar essa hipótese.

FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR

O principal resultado do presente estudo em relação à função autonômica de sujeitos com TDM, foi que os pacientes deprimidos do sexo masculino apresentaram uma VFC significativamente menor e um balanço simpato-vagal aumentado em resposta a estresse ortostático e psicológico em comparação com indivíduos controles saudáveis, enquanto que não houve alterações significativas na função autonômica de mulheres deprimidas. Estes resultados sugerem uma relação dependente do gênero entre a depressão maior e a disfunção autonômica cardíaca e fornece uma possível explicação para os resultados conflitantes de estudos anteriores devido às diferenças nas proporções de homens e mulheres incluídos em suas amostras.

A VFC está determinada pela modulação simpática e parassimpática dos marcapassos cardíacos intrínsecos. Uma VFC diminuída está determinada por um tônus parassimpático diminuído e/ou uma hiperatividade do sistema nervoso simpático (ACHARYA et al., 2006). A análise espectral da VFC durante repouso e durante estresse ortostático é amplamente usada para a avaliação da regulação autonômica do sistema cardiovascular através da quantificação dos componentes LF e HF (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 1996). A atividade vagal é o principal contribuinte para o componente HF (MARTINMAKI et al., 2006), enquanto que o índice LF representa a atividade de ambos os sistemas nervosos simpático e parassimpático (PAGANI et al., 1986). No presente estudo não houve diferenças significativas nas medidas de VFC no domínio do tempo e da frequência durante o repouso entre pacientes deprimidos e sujeitos controle. Porém, quando foram expostos ao estresse ortostático e estresse psicológico (teste de Stroop, teste de simulação de falar em público), os homens com TDM apresentaram uma redução da VFC caracterizada por uma redução do índice RMSSD. Adicionalmente, foi observada uma redução dos valores do componente HF em comparação com sujeitos controle, sugerindo uma modulação parassimpática cardíaca insuficiente.

O tônus parassimpático é um elemento importante para a estabilidade elétrica do coração. Quando o tônus parassimpático diminui, aumenta a probabilidade de ocorrência de arritmias cardíacas (VERRIER et al., 1994). Por exemplo,

experimentos em cães têm demonstrado que o bloqueio farmacológico das influências do parassimpático no coração incrementa a vulnerabilidade para arritmias induzidas pelo estresse (VERRIER;DICKERSON, 1984). Alternativamente, a estimulação farmacológica do sistema nervoso parassimpático reduz a vulnerabilidade para apresentar fibrilação ventricular em suínos (MORILLO et al., 1996). Embora o estresse diminui o tônus parassimpático, em pessoas saudáveis permanece o suficiente tônus para impedir o aparecimento de arritmias ventriculares. No entanto, quando o sistema nervoso autônomo está comprometido, como no infarto agudo do miocárdio, o estresse extremo pode provocar arritmias letais e morte súbita. Consistente com este raciocínio, uma redução da VFC e do componente HF tem sido associada com uma mortalidade incrementada após um infarto agudo do miocárdio (BIGGER et al., 1992). Deste modo, a presença de um tônus vagal diminuído em homens deprimidos, em resposta ao estresse, poderia ser um dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo aumento da mortalidade cardiovascular associada a este transtorno. Essas alterações não produziram manifestações clínicas nas primeiras fases da doença, porém, quando os indivíduos apresentam episódios recorrentes e tem outros fatores de risco cardiovascular associados, a diminuição do tônus vagal poderia ser um elemento predisponente para a apresentação de eventos arrítmicos letais.

Adicionalmente aos resultados do índice HF, observou-se um aumento significativo da razão LF/HF durante o estresse ortostático, teste de simulação de falar em público e teste de Stroop nos homens com TDM. A razão LF/HF reflete o balanço simpato-vagal e particularmente a modulação simpática do coração (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 1996). O conceito de balanço simpato-vagal pressupõe que a interação entre a modulação simpática e vagal do marcapasso sinusal está organizada em uma forma recíproca. Assim, o aumento da atividade em um sistema é acompanhado por uma diminuição na atividade do outro e vice-versa (MONTANO et al., 1994). Os resultados de um maior incremento na razão LF/HF em homens deprimidos, durante o estresse ortostático e psicológico, refletem uma redução da modulação cardiovagal e um deslocamento do balanço simpato-vagal em favor da atividade nervosa simpática. Dado que um desequilíbrio na função autonômica cardíaca tem sido associado com um maior risco de morbidade e mortalidade cardíaca (MOLGAARD et al., 1991), parece plausível que a

presença de um componente HF diminuído e uma razão LF/HF aumentada em homens deprimidos seja responsável pelo aumento do risco cardiovascular em comparação com mulheres deprimidas. De fato, alguns estudos epidemiológicos têm encontrado que os homens com TDM são mais propensos a morrer de doença cardiovascular do que as mulheres (PENNINX et al., 1999; CUJPERS; SMITH, 2002).

A presença de diferenças na função autonômica entre homens e mulheres com TDM está em concordância com um estudo anterior de Thayer et al (THAYER et al., 1998), no qual encontraram uma associação inversa entre os índices do domínio de tempo e depressão para os homens, mas uma associação positiva para as mulheres. No entanto, este estudo teve um tamanho de amostra pequeno (5 a 8 participantes por grupo), o que poderia ter reduzido o seu poder estatístico. Além disso, os pacientes incluídos foram selecionados com base na sua pontuação no Inventário de Depressão de Beck, e não foi feito o diagnóstico clínico de TDM por um psiquiatra, o que afeta a validade dos seus resultados. Outro estudo realizado em 137 pacientes deprimidos, clinicamente saudáveis, mostrou que as mulheres deprimidas apresentam um maior valor de arritmia sinusal respiratória, indicando um maior controle vagal cardíaco em comparação com os homens deprimidos (CHAMBERS; ALLEN, 2007). No entanto, este estudo não incluiu um grupo controle, o que não permitiu determinar se as diferenças observadas estavam relacionadas com as diferenças normais da função autonômica entre gêneros ou se refletiam alterações patológicas na regulação cardíaca de homens deprimidos.

Diferenças da VFC entre gêneros têm sido previamente relatadas na população normal. Huikuri et al (1996) mostraram que pessoas de meia idade do gênero masculino tinham maior valor do LF e razão LF/HF que as mulheres. Kuo et al (1999) demonstraram que as mulheres com idade inferior a 50 anos, comparados com homens da mesma idade, tem uma atividade vagal dominante. Porém, estas diferenças na função autonômica, relacionadas com o gênero, desaparecem na velhice. Tem sido observado que a atividade do sistema nervoso simpático e vagal de mulheres pós-menopáusicas é semelhante à apresentada por homens da mesma idade, porém é superior e inferior, respectivamente em comparação com mulheres pré-menopáusicas (LIU et al., 2003). Adicionalmente, tem sido relatado que o uso

de terapia de substituição hormonal com estrogênios pode reverter eficazmente o déficit vagal e o incremento da atividade do sistema nervoso simpático em mulheres pós-menopáusicas (LIU et al., 2003; NEVES et al., 2007). As alterações da função autonômica têm sido observadas também em mulheres deprimidas pós-menopáusicas. Um estudo prévio realizado em 2627 mulheres, com idade entre 50 e 83 anos, constatou que os sintomas depressivos estiveram diretamente relacionados com a frequência cardíaca e inversamente com os índices da VFC no domínio de tempo (KIM et al., 2005). Estes dados contrastam com a falta de alterações da função autonômica observada em mulheres deprimidas pré-menopáusicas incluídas no presente estudo, e sugerem que o estrogênio pode desempenhar um papel importante nas diferenças da VFC relacionadas com o gênero na população normal e deprimida.

No presente estudo foram encontradas correlações significativas entre alguns índices da VFC e a severidade da sintomatologia depressiva expressada no escore da escala de Zung. Especificamente, foi encontrada uma correlação positiva do escore da escala de Zung com os valores da razão LF/HF durante os testes de estresse psicológico, indicando uma maior ativação do sistema nervoso simpático naqueles indivíduos com maior severidade do TDM. Por outro lado, foi observado uma correlação negativa do escore da escala de Zung com os índices de VFC no domínio de tempo (RMSSD, pNN50), assim como com o índice HF durante o estresse ortostático, sugerindo também uma maior redução da VFC e do tônus vagal em sujeitos com sintomatologia severa. Esses resultados são concordantes com estudos prévios que têm indicado uma relação direta entre a severidade do TDM e as alterações do sistema nervoso autônomo. Krittayaphong et al. (1997), em um estudo realizado em 39 pacientes com doença coronariana, encontraram que os sujeitos com maiores escores na escala “Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI-D)” apresentaram uma menor VFC em comparação com os indivíduos com menores escores. A presença de maiores alterações autonômicas nestes pacientes foi também concordante com o maior risco de mortalidade cardiovascular associado com o TDM em comparação com outras formas menores de depressão como a distímia.

RELAÇÃO ENTRE ÓXIDO NÍTRICO E FUNÇÃO AUTÔNOMICA CARDIOVASCULAR

Foi encontrada uma correlação negativa entre as concentrações de nitritos e nitratos plasmáticos e o componente LF durante os testes de Stroop e Speech em homens deprimidos, sugerindo uma hiperatividade do sistema nervoso simpático em resposta ao estresse, em sujeitos com produção diminuída de NO. Até o momento, nenhum estudo tem determinado os efeitos do NO no sistema nervoso autônomo de sujeitos deprimidos. Porém, múltiplos estudos experimentais indicam que o NO é um agente simpaticolítico, que modula a atividade de centros autonômicos do tronco cerebral e medula espinhal e atenua a resposta cardíaca à estimulação simpática (PATTEL et al., 2001, PATON et al., 2002).

Alterações da complexa interação entre o NO e o sistema nervoso autônomo podem ter importantes conseqüências fisiopatológicas para o controle da circulação em humanos. Condições patológicas, como a hipertensão arterial, a insuficiência renal e a síndrome metabólica são exemplos de uma alterada interação entre o NO e a função do sistema nervoso autônomo com importantes conseqüências clínicas. Isso também poderia aplicar-se à depressão maior, já que tem sido demonstrada uma densidade diminuída de neurônios nitrérgicos no PVN do hipotálamo e no locus ceruleus em estudos pós-mortem de sujeitos deprimidos (BERSTEIN et al., 2002; KAROLEWICZ et al., 2004). O PVN é uma área reguladora dos centros autonômicos do tronco cerebral e da medula espinhal, pelo qual, a redução na produção do NO nessa região em pacientes deprimidos poderia trazer como conseqüência a perda do seu efeito inibitório sobre a atividade do sistema nervoso simpático.

Um corpo crescente de evidência indica que o PVN é um importante mediador central das ações do NO na função autonômica, em ambas as condições fisiológicas e patológicas. Através de interconexões recíprocas com centros autonômicos no tronco cerebral, incluindo o NTS e a região ventrolateral rostral medular (RVLM), assim como com neurônios pré-ganglionares simpáticos da medula espinhal (PORTILLO et al., 1998; PYNER; COOTE, 1999), o PVN exerce um importante papel na integração de respostas homeostáticas autonômicas e endócrinas, as quais

incluem, o controle do tônus autonômico cardíaco e da pressão arterial (HORN et al., 1994; DEERING; COOTE, 2000). A microinjeção de NO no PVN tem mostrado produzir uma redução da pressão arterial, frequência cardíaca e atividade simpática renal (LI et al., 2001). Adicionalmente, tem sido demonstrado que a inibição da atividade simpática renal pelo NO é mediada através da modulação da transmissão GABAérgica local (ZHANG; PATEL, 1998), um neurotransmissor inibitório relevante no PVN (DECAVEL; VAN DEN POL, 1990).

Não apenas o NO produzido pela nNOS tem efeitos moduladores sobre a atividade nervosa simpática, mas também o NO gerado pela eNOS. As células cardíacas são capazes de expressar a eNOS e nesse sentido, a formação de NO nos miócitos tem uma função específica que tem sido amplamente estudada (BALLIGAND et al., 1993). Aponta-se que o NO produzido pela eNOS exerce função no controle da frequência e contração cardíaca, atenuando a resposta cardíaca à estimulação simpática (BALLIGAND et al., 1994; SEARS et al., 2004). Em estudos experimentais usando miócitos de ratos cultivados, foi encontrado que a inibição da via L-argininina-NO em diferentes pontos, usando oxihemoglobina (que inativa o NO), azul de metileno (que previne a ativação de GMPc) e L-NMMA (que inibe a eNOS), tem como resultado um reforçamento da resposta inotrópica dos miócitos à estimulação β -adrenérgica (BALLIGAND et al., 1993). Por oposição, a doação exógena de NO, utilizando nitroprussiato de sódio, atenuou as respostas cronotrópica e inotrópica à estimulação com isoprenalina em átrios isolados de cobaia (CHOATE; PATERSON, 1998). A inibição nitrérgica da resposta inotrópica à estimulação adrenérgica foi confirmada em estudos com cães, onde a administração de L-NAME aumentou significativamente o efeito inotrópico da dobutamina intracoronária (KEANEY et al., 1996). Existe uma ampla evidência que indica que o NO age pré-sinápticamente incrementando a neurotransmissão vagal cardíaca (HERRING; PATERSON, 2001). Consistente com essa hipótese, estudos em humanos, utilizando análise da VFC, encontraram que a infusão sistêmica de um doador de NO, o nitroprussiato de sódio, aumenta o componente HF da VFC em comparação com uma infusão controle de hidralazina, indicando um papel estimulante do NO na atividade vagal cardíaca (CHOWDHARY et al., 2000; CHOWDHARY et al., 2002; CHOWDHARY et al., 2004). Deste modo, a redução da

produção de NO em sujeitos com TDM poderia ser a causa da hiperatividade do sistema nervoso simpático associada a este transtorno.

MEMÓRIA EMOCIONAL E SISTEMA NORADRENÉRGICO

Os resultados do estudo de avaliação da memória emocional demonstraram um melhor desempenho mnemónico nos sujeitos expostos à estória com alto conteúdo emocional. Este desempenho esteve correlacionado com uma maior pontuação da escala de avaliação emocional, o que indica uma estreita relação entre o alertamento emocional no momento da consolidação da informação e a quantidade de acertos no questionário de reconhecimento da estória. Estes achados são consistentes com estudos prévios realizados em população Brasileira e Colombiana utilizando este teste auditivo-visual (FRANK; TOMAZ, 2000; BOTELHO et al., 2004).

A facilitação da memória declarativa, pelo alertamento emocional, não foi significativa quando analisada a média total de acertos da estória, porém, como foi encontrado em estudos prévios (CAHILL; MCGAUGH; 1995; FRANK; TOMAZ, 2000; BOTELHO et al., 2004; GASBARRI et al., 2005), o efeito potenciador da memória foi estatisticamente significativo na fase 2 da estória, para ambos os grupos de sujeitos deprimidos e controles. O grupo de sujeitos deprimidos expostos à estória com conteúdo emocional apresentaram maiores pontuações na escala de avaliação emocional, assim como uma maior média de acertos no teste de reconhecimento da estória em relação com sujeitos deprimidos expostos à versão neutra e sujeitos controle expostos à versão emocional. Estes dados são concordantes com estudos que mostram um viés de sujeitos deprimidos para evocar estórias com conteúdo emocional negativo (LEPPANEN, 2006; HERTEL; MAHAN, 2008).

Os mecanismos fisiopatológicos que explicariam a maior seletividade de sujeitos deprimidos para a consolidação e evocação de material negativo parecem estar relacionados com a presença de uma hiperatividade crônica do sistema nervoso simpático e do eixo HHA (TAFET; SMOLOVICH, 2004). No presente estudo foi observado um efeito significativo do fator Grupo (TDM vs controle), assim

como da versão da estória sobre os níveis plasmáticos de cortisol e adrenalina após a aplicação do teste auditivo-visual. Especificamente, os sujeitos deprimidos apresentaram uma percentagem de mudança de adrenalina e cortisol significativamente maior em comparação com os outros grupos. Estes resultados são concordantes com estudos prévios que mostram uma predisposição de sujeitos deprimidos a apresentar um estado de hiperatividade do sistema noradrenérgico e do eixo HHA em resposta a estímulos emocionais (LIGHT et al., 1998)

Tem sido especulado que a hiperatividade do eixo HHA é responsável pela atrofia hipocampal observada em sujeitos deprimidos (SAPOLSKY, 2000). Alguns estudos têm evidenciado que a duração da depressão está associada com a severidade da atrofia hipocampal, o que apóia a idéia de um impacto negativo da hiperatividade do eixo HHA nesta estrutura (MACQUEEN et al., 2003; VIDEBECH; RAVNKILDE, 2004). Em concordância com estes achados clínicos, estudos em animais têm demonstrado que o estresse pré-natal em macacos ocasiona hiperatividade do HHA e leva à redução do volume hipocampal (COE et al., 2003). Os efeitos da hiperatividade do eixo HHA sobre o hipocampo, explicariam as alterações na memória operacional e na evocação de informação com valência neutra observadas na depressão maior (ROZENTHAL et al., 2004). Por outro lado, existe evidência de associação entre altos níveis de cortisol e o incremento da atividade da amígdala em sujeitos deprimidos (DREVETS et al., 2002), o que concorda com os efeitos excitatórios do cortisol nesta estrutura observados em roedores (ROOZENDAAL et al., 2006a). Porém, o papel modulador dos GCs sobre a amígdala é dependente da atividade do sistema noradrenérgico (ELZINGA; ROELOFS, 2005; ROOZENDAAL et al., 2006b).

A noradrenalina e o cortisol interagem no processo de armazenamento de informações e eventos com conteúdo emocional. Os efeitos dos GCs na memória emocional requerem a integridade da amígdala basolateral e do sistema noradrenérgico (ROOZENDAL et al., 2006b). Em humanos, um estudo, utilizando ressonância magnética funcional (fMRI), avaliou a interação entre os efeitos do cortisol endógeno, os níveis de noradrenalina e a atividade da amígdala durante a codificação de imagens com conteúdo emocional. A observação destas imagens resultou em uma ativação incrementada da amígdala em comparação com as

imagens neutras. Este efeito foi de maior intensidade naqueles sujeitos com maiores níveis de cortisol e noradrenalina. Posteriormente, a diminuição dos níveis de noradrenalina na amígdala, mediante o uso de propanolol, anulou a interação observada com os níveis de cortisol (VAN STEGEREN et al., 2007). Estes achados suportam a hipótese que o aumento da codificação de material com conteúdo emocional é essencialmente dependente do grau de ativação noradrenérgica. O núcleo basolateral da amígdala é ativado pelo impulso noradrenérgico do tronco cerebral, que reflete uma atividade incrementada das aferências do nervo vago.

Apesar de uma incrementada atividade do sistema noradrenérgico, não foram evidenciadas diferenças significativas nos índices de VFC durante a aplicação do teste de memória emocional. Uma limitação do estudo da função autonômica cardiovascular, durante o teste, foi o curto tempo de exposição dos sujeitos à estória com conteúdo emocional. As recomendações da Sociedade Européia de Cardiologia em seu “Task Force” para a determinação da VFC (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 1996) estabelecem que o tempo necessário para realizar uma análise espectral adequada dos componentes da VFC no domínio de frequência é de 3 minutos. No presente estudo, a estória apresentada teve um tempo aproximado de 1:40 min, enquanto que a fase 2 correspondente ao estímulo emocional teve uma duração aproximada de 40sg, o que pode ter limitado os efeitos sobre a VFC.

A interação entre o sistema noradrenérgico e o eixo HHA pode explicar as alterações da memória em sujeitos deprimidos. Assim, a presença de uma memória incrementada para eventos com conteúdo emocional negativo pode ser o resultado de um estado de hiperatividade do sistema noradrenérgico com a subsequente estimulação da amígdala basolateral. O estudo do mecanismo da coerência entre memória e humor na depressão maior é de vital importância, já que constitui um dos principais fatores de manutenção da sintomatologia depressiva e da falta de resposta à psicoterapia e medicamentos antidepressivos.

CONCLUSÕES

Os resultados do presente trabalho sugerem que pacientes com um primeiro episódio de depressão maior, sem fatores de risco cardiovascular, não apresentam disfunção endotelial vascular apesar de ter concentrações diminuídas de nitritos/nitratos plasmáticos.

Adicionalmente foi demonstrada uma relação dependente do gênero entre depressão maior e disfunção autonômica cardiovascular, caracterizada por uma hiperatividade do sistema nervoso simpático em homens deprimidos e expostos a estresse psicológico. Futuros estudos devem estabelecer se esta relação contribui a um maior risco cardiovascular neste grupo de pacientes.

Foi sugerido um papel modulador do NO na função autonômica cardiovascular de homens deprimidos. Novamente, futuros estudos devem confirmar esta relação e estabelecer seus mecanismos de interação.

Por último, foi confirmada um efeito facilitador de eventos com conteúdo emocional na memória declarativa de sujeitos controles e pacientes deprimidos. Adicionalmente, foi encontrada uma associação entre a ativação do sistema noradrenérgico e do eixo HHA e o efeito facilitador destes eventos.

FUTURAS DIRETRIZES

Uma das limitações do presente estudo foi a dificuldade para estabelecer a origem das concentrações plasmáticas diminuídas de nitritos/nitratos em pacientes deprimidos. Futuros estudos devem estabelecer o estado da produção do NO no sistema nervoso central de pacientes com depressão maior e as suas possíveis implicações na fisiopatologia do transtorno, assim como seu papel modulador do sistema nervoso autônomo.

Embora foram encontradas alterações da função autonômica somente em homens deprimidos, a amostra incluída foi uma população selecionada com estritos critérios de inclusão e exclusão. Por esse motivo, são necessários novos estudos para avaliar o estado da função autonômica e endotelial em sujeitos deprimidos com outras características. Nos últimos dois anos foram propostos dois novos projetos de pesquisa relacionados com esta inquietude ao Sistema Nacional de Ciência e Tecnológica da Colômbia (Colciencias). Estes projetos receberam financiamento e se encontram atualmente em fase de desenvolvimento. Os projetos são:

-Avaliação da função autonômica cardíaca e ventricular em pacientes deprimidos com hipertensão arterial.

-Determinação da reatividade vascular e autonômica em sujeitos deprimidos com um primeiro infarto agudo do miocárdio.

Por último, a realização de um teste de memória emocional com um estímulo de maior duração permitiria aumentar a validade da determinação de índices de variabilidade da frequência cardíaca como indicadores de ativação do sistema nervoso autônomo e a sua relação com memória emocional.

REFERÊNCIAS

1. ABERCROMBIE, HC. et al. Cortisol variation in humans affects memory for emotionally laden and neutral information. *Behav Neurosci*, v. 117, p. 505–516, 2003.
2. ABOU-SALEH, MT. et al. The role of pterins in depression and the effects of antidepressive therapy. *Biol Psychiatry*, v. 38, p. 458-463, 1995.
3. ACCINI, JL. et al. Colombian study to assess the use of noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilatation (CANDEV). Normal values and factors associated. *Endothelium*, v. 8, p. 157-166, 2001.
4. ACHARYA, U. et al. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput*, v. 44, p. 1031-1051, 2006.
5. AGATISA, PK. et al. Coronary and aortic calcification in women with a history of major depression. *Arch Intern Med*, v. 165, p. 1229-1236, 2005
6. AGELINK, MW. et al. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res*, v. 113, p. 139-149, 2002.
7. AIRAKSINEN, E. et al. Cognitive functions in depressive disorders: evidence from a populationbased study. *Psychol Med*, v. 34, p. 83–91, 2004.
8. ALBONI, P. et al. Is there an association between depression and cardiovascular mortality or sudden death? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, v. 9, p. 356-362, 2008.
9. AMAT, J. et al. Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nat Neurosci*, v. 8, p. 365-371, 2005.
10. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice Guideline for Major Depressive Disorder in Adults. Washington, DC. 1993.

11. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4th ed.: DSM-IV-TR. Washington, D.C.2000a.
12. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, v. 157(Suppl.), p. 1-45, 2000b.
13. ANDA, R. et al. Depressed Affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. *Epidemiology*, v. 4, p. 285-294, 1993.
14. ANDERSON, AK; PHELPS, EA. Lesions of the human amygdale impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature*, v. 411, p. 305–309, 2001
15. ANFOSSI, G; TOVATI, M. Role of catecholamines in platelet function: pathophysiological and clinical significance. *Eur J Clin Invest*, v. 32, p. 353-370, 1996.
16. ARBORELIUS, L. et al. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol*, v. 160, p. 1-12, 1999.
17. ARCHER, SL. Measurement of nitric oxide in biological models. *FASEB J*, v. 7, p. 349-360, 1993.
18. ARIYO, AA. et al. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation*, v. 102, p. 1773-1779, 2000.
19. BADDELEY, A. Working memory. *Science*, v. 255, p. 556-559, 1992.
20. BADDELEY, A. Working memory: Looking back and forward. *Nat Rev Neurosci*, v. 4, p. 829-839, 2003.
21. BALANESCU, S. et al. Prognostic value of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Med Sci Monit*, v. 10, p. CR307-CR315, 2004.

22. BALLIGAND, JL. et al. Control of cardiac muscle cell function by an endogenous nitric oxide signaling system. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, v. 90, p. 347-351, 1993.
23. BAR, KJ. et al. The influence of major depression and its treatment on heart rate variability and pupillary light reflex parameters. *J Affect Disord*, v. 82, p. 245-252, 2004.
24. BARBAS, H. et al. Serial pathways from primate prefrontal cortex to autonomic areas may influence emotional expression. *BMC Neurosci*, v. 4, p. 25-36, 2003.
25. BAREFOOT, JC. et al. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*, v. 78, p. 613-617, 1996a.
26. BAREFOOT, JC; SCHROLL, M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation*, v. 93, p. 1976-1980, 1996b.
27. BARTH, J; SCHUMACHER, M; HERRMANN-LINGEN, C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med*, v. 66, p. 802-813, 2004.
28. BECKNER, VE. et al. Stress facilitates consolidation of verbal memory for a film but does not affect retrieval. *Behav Neurosci*, v.120, p. 518–527, 2006.
29. BERNSTEIN, HG. et al. Further immunohistochemical evidence for impaired NO signaling in the hypothalamus of depressed patients. *Ann N Y Acad Sci*, v. 973, p. 91-93, 2002.
30. BERNSTEIN, HG. et al. Nitric oxide synthase-containing neurons in the human hypothalamus: reduced number of immunoreactive cells in the paraventricular nucleus of depressive patients and schizophrenics. *Neuroscience*, v. 83, p. 867–875, 1998
31. BICAKOVA-ROCHER, A. et al. Temperature rhythm of patients with major affective disorders: reduced circadian period length. *Chronobiol Int*, v. 13, p. 47-57, 1996.

32. BIGGER, JT. et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*, v. 85, p.164–171, 1992
33. BJORKANDER, I. et al. Differential index: a simple time domain heart variability analysis with prognostic implications in stable angina pectoris. *Cardiology*, v. 111, p. 126-133, 2008.
34. BLUMENTHAL, JA. et al. Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. *Lancet*, v. 362, p. 604-609, 2003.
35. BOTELHO DE OLIVEIRA S. et al. Evaluación de la memoria declarativa asociada con contenido emocional en una muestra colombiana. *Rev Latinoam Psicol*, v. 36, p. 229-242, 2004.
36. BREDT, DS; HWANG, PM; SNYDER, SH. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature*, v. 347, p. 768–770, 1990.
37. BROADLEY, AJ. et al. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. *Heart*, v. 88, p. 521-524, 2002.
38. BROWN, MR. et al. Corticotropin-releasing factor: actions on the sympathetic nervous system and metabolism. *Endocrinology*, v. 111, p. 928-931, 1982.
39. BRUCE, E; MUSSELMAN, DL. Depression, alterations in platelet function, and ischemic heart disease. *Psychosom Med (Suppl)*, v. 67, p. 34-36, 2005.
40. BUCHANAN, TW; LOVALLO, WR. Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology*, v. 26, p. 307–317, 2001.
41. BURG, MM. et al. Presurgical depression predicts medical morbidity 6 months after coronary artery bypass graft surgery. *Psychosom Med*, v. 65, p. 111-118, 2003.

42. BURT, DB ; ZEMBAR, MJ ; NIEDEREHE, G. Depression and memory impairment : A meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychol Bull*, v. 117, p. 285-305, 1995.
43. BUSH, DE. et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, v. 88, p. 337-341, 2001.
44. CAHILL, L .et al. Betaadrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*, v. 371(6499), p. 702–704, 1994
45. CAHILL, L ; MCGAUGH, JL. A novel demonstration of enhanced memory associated with emotional arousal. *Conscious Cogn*, v. 4, p. 410-421, 1995.
46. CAHILL, L; MCGAUGH, JL. Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci*, v. 21, p. 294–299, 1998.
47. CAHILL, L. A neurobiological perspective on emotional influence on long-term memory. *Sem clin neuropsychiatry*, v. 4, p. 266-273, 1999.
48. CAHILL, L; AKIRE, MT. Epinephrine enhancement of human memory consolidation: interaction with arousal at encoding. *Neurobiol Learn Mem*, v. 79, p. 194–198, 2003a.
49. CAHILL, L; GORSKI, L; LE, K. Enhanced human memory consolidation with post-learning stress: interaction with the degree of arousal at encoding. *Learn Mem*, v. 10, p. 270–274, 2003b.
50. CAHILL, L. Sex-related influences on the neurobiology of emotionally influenced memory. *Ann N Y Acad Sci*, v. 985, p. 163–173, 2003c
51. CAHILL, L; VAN STEGEREN, A. Sex-related impairment of memory for emotional events with beta-adrenergic blockade. *Neurobiol Learn Mem*, v. 79, p. 81–88, 2003d.
52. CAHILL, L. Why sex matters for neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, v. 7, p. 477–484, 2006

53. CALABRESE, V. et al. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci*, v. 8, p. 766-775, 2007
54. CAMPO-ARIAS, A. et al. Validación de la escala de Zung para depresión en universitarias de Bucaramanga, Colombia. *Rev Col Psiq*, v. 34, p. 54-62, 2005.
55. CAPRIOTTI, T. Update on depression and antidepressant medications. *Medsurg Nurs*, v. 15, p. 241-246, 2006.
56. CARDOSO, G; TRANCAS, B; LUENGO, A. Heart failure and depression: an association with clinical importance. *Rev Port Cardiol*, v. 27, p. 91-109, 2008.
57. CARNEY, RM. et al. Depression as a risk factor for cardiac events in established coronary heart disease: a review of possible mechanisms. *Ann Behav Med*, v.17, p. 142-149, 1995.
58. CARNEY, RM. et al. Depresión as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *J Psychosom Res*, v. 53, p. 897-902, 2002.
59. CARNEY, RM. et al. Depression as a risk factor for mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, v. 92, p. 1277-1281, 2003.
60. CARNEY, RM; FREEDLAND, KE; VEITH RC. Depression, the autonomic nervous system and coronary heart disease. *Psychosom Med (Suppl)*, v. 67, p. 29-33, 2005a.
61. CARNEY, RM. et al. Low heart rate variability and the effect of depression on post-myocardial infarction mortality. *Arch Intern Med*, v. 165, p. 1486-1491, 2005b.
62. CARNEY, RM. et al. History of depression and survival after acute myocardial infarction. *Psychosom Med*, v. 71, p. 253-259, 2009.

63. CARPEGGIANI, C. et al. Early assessment of heart rate variability is predictive of in-hospital death and major complications after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*, v. 96, p. 361-368, 2004.
64. CELERMAJER, DS. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, v. 340, p. 1111-1115, 1992.
65. CELERMAJER, DS. et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med*, v. 334, p. 150-154, 1996.
66. CENGEL, A; SAHINARSLAN, A. Nitric oxide and cardiovascular system. *Anadolu Kardival Derg*, v. 6, p. 364-368, 2006.
67. CHAMBERS, AS; ALLEN, JJ. Sex differences in cardiac vagal control in a depressed sample: implications for differential cardiovascular mortality. *Biol Psychol*, v. 75, p. 32-36, 2007
68. CHANNON, KM. Tetrahydrobiopterin: regulator of endothelial nitric oxide synthase in vascular disease. *Trends Cardiovasc Med*, v. 14, p. 323-327, 2004.
69. CHARNEY, DS. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: Implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J of Psychiatry*, v. 161, p. 195–216, 2004.
70. CHATTIPAKORN, N. et al. Heart rate variability in myocardial infarction and heart failure. *Int J Cardiol*, v. 120, p. 289-296, 2007.
71. CHOATE, JK; PATERSON, DJ. Effect of sodium nitroprusside and 8-bromo-cyclic GMP on the sympathetic control of heart rate and contraction in the isolated guinea-pig atria. *J Physiol (London)*, v. 509P, p. 120P-121P, 1998.
72. CHOWDHARY, S. et al. Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans. *Hypertension*, v. 36, p. 264–269, 2000.
73. CHOWDHARY, S. et al. Nitric oxide and cardiac parasympathetic control in human heart failure. *Clin Sci (Lond)*, v. 102, p. 397–402, 2002.

74. CHOWDHARY, S. et al. Nitric oxide and cardiac muscarinic control in humans. *Hypertension*, v 43, p. 1023–1028, 2004.
75. CHRAPKO, WE. Decreased nitric oxide synthase and plasma nitric oxide metabolites in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, v. 56, p. 129-134, 2004.
76. CHRAPKO, W. et al. Alteration of decreased plasma NO metabolites and platelet NO synthase activity by paroxetine in depressed patients. *Neuropsychopharmacology*, v. 31, p. 1286-1293, 2006
77. CIPRIANI, A. Review: selective serotonin reuptake inhibitors as effective as tricyclic antidepressants for major depression, and may have fewer adverse effects. *Evid Based Ment Health*, v. 6, p. 117, 2003.
78. COE, CL. et al. Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of juvenile rhesus monkeys. *Biol Psychiatry*, v. 54, p. 1025–1034, 2003.
79. CONNERNEY, I. et al. Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study. *Lancet*, v. 358, p. 1766-1771, 2001.
80. CONRAD, CD. et al. Repeated restraint stress facilitates fear conditioning independently of causing hippocampal CA3 dendritic atrophy. *Behav Neurosci*, v. 113, p. 902–913, 1999.
81. CORETTI, MC. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelium-dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery. A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*, v. 39, p. 257-265, 2002.
82. CORYELL, W. et al. Subgenual prefrontal cortex volumes in major depressive disorder and schizophrenia: diagnostic specificity and prognostic implications. *Am J Psychiatry*, v. 162, p. 1706–1712, 2005.

83. CORYELL, W; YOUNG, E; CARROLL, B. Hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and mortality in major depressive disorder. *Psychiatry Res*, v. 142, p. 99-104, 2006.
84. COYLE, JT; SCHWARCZ, R. Mind glue: implications of glial cell biology for psychiatry. *Arch Gen Psychiatry*, v. 57, p. 90-93, 2000.
85. CUJPERS, P; SMIT, F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord*, v. 72, p. 227–236, 2002
86. DABIRE, H. Central 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors in blood pressure regulation. *Therapie*, v. 46, p. 421-429, 1991.
87. DABIRE, H. et al. Comparison of effects of some 5-HT₁ agonists on blood pressure and heart rate of normotensive anaesthetized rats. *Eur J Pharmacol*, v. 140, p. 259-266, 1987.
88. DALACK, GW ; ROOSE, SP. Perspectives on the relationship between cardiovascular disease and affective disorder. *J Clin Psychiatry*, v. 51, 4-12, 1990.
89. DAVIDSON, J; TURNBULL, CD. Diagnostic significance of vegetative symptoms in depression. *Br J Psychiatry*, v. 148, p. 442-446, 1986.
90. DAWSON, TM. et al. Nitric oxide synthase and neuronal NADPH diaphorase are identical in brain and peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 88, p. 7797–7801, 1991.
91. DE KLOET, ER; JOELS, M; HOLSBOER, F. Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*, v. 6, p. 463–475, 2005.
92. DECAVEL, C; VAN DEN POL, AN. GABA: a dominant neurotransmitter in the hypothalamus. *J Comp Neurol*, v. 302, p. 1019–1037, 1990.
93. DEERING, J; COOTE, JH. Paraventricular neurones elicit a Volume expansion-like change of activity in sympathetic nerves to the heart and kidney in the rabbit. *Exp Physiol*, v. 85, p. 177–186, 2000.

94. DEMYTTENAERE, K; BRUFFAERTS, R; POSADA-VILLA, J. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the world health organization world mental health surveys. *JAMA*, v. 291, p. 2581-2590, 2004.
95. DEWEER, B. et al. Is the HM only a “remote memory”? Some facts about hippocampus and memory in humans. *Behav Brain Res*, v. 127, p. 209-224, 2001.
96. DI GENNARO, C. et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in long-term withdrawing alcoholics. *J Hypertens*, v. 25, p. 367-373, 2007
97. DOLAN, RJ. Emotion, cognition, and behavior. *Science*, v. 298, p. 1191–1194, 2002.
98. DOUGLAS, KM; TAYLOR, AJ; O’MALLEY, PG. Relationship between depression and C-reactive protein in a screening population. *Psychosom Med*, v. 66, p. 679-683, 2004.
99. DREVETS, WC. Neuroimaging studies of mood disorders: Implications for a neural model of major depression. *Biol Psychiatry*, v. 48, p. 813–829, 2000.
100. DREVETS, W. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications for the cognitive emotional manifestations of mood disorders. *Curr Op Neurobiol*, v. 11, p. 240–249, 2001.
101. DREVETS, WC. et al. Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacol Biochem Behav*, v. 71, p. 431–447, 2002.
102. DREVETS, WC; GADDE, K; KRISHNAN, KRR. Neuroimaging studies of depression. In: CHARNEY, DS; NESTLER, EJ; BUNNEY, BS (eds) *The neurobiological foundation of mental illness*, 2nd edn. Oxford University Press, New York. 2004.

103. DREVETS, WC; TODD, RD. Depression, mania and related disorders. In: RUBIN, E; ZORUMSKI, C (eds) *Adult psychiatry*, 2nd edn. Blackwell Publishing, Oxford. 2005.
104. DREVETS, WC; PRICE, JL; FUREY, ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*, v. 213, p. 93-118, 2008.
105. DUMAN, RS. et al. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry*, v. 48, p. 732-739, 2000.
106. ELZINGA, BM; ROELOFS, K. Cortisol-induced impairments of working memory require acute sympathetic activation. *Behavioral. Neuroscience*, v.119, p. 98-103, 2005.
107. EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Task force of Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, v. 93, p. 1043-1065, 1996.
108. FAULX, MD; WRIGHT, AT; HOIT, BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J*, v. 145, p. 943-951, 2003
109. FELDMAN, P; GALIANO, F. Cardiovascular effects of serotonin in the nucleus of the solitary tract. *Am J Physiol*, v. 269, p. R48-56, 1995.
110. FIRST, MB. et al. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders Clinician Version (SCID-CV)*. Washington: American Psychiatric Press, 1997 [versión española: entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV (SCID-I). Barcelona: Masson, 1999].
111. FOSSATI, P. et al. Influence of age and executive functioning on verbal memory of inpatients with depression. *J Affect Disord*, v. 68, p. 261-271, 2002.

112. FRANK, J; TOMAZ, C. Lateralized impairment of the emotional enhancement of verbal memory in patients with amygdala–hippocampus lesion. *Brain Cogn*, v. 52, p. 223-230, 2003.
113. FRANK, JE; TOMAZ, C. Enhancement of declarative memory associated with emotional content in a Brazilian sample. *Braz J Med Biol Res*, v. 33, p. 1483-1489, 2000
114. FRASURE-SMITH, N; LESPERANCE, F; TALAJIC, M. Depression following myocardial infarction: impact on 6 month survival. *JAMA*, v. 270, p. 1819-1825, 1993.
115. FRASURE-SMITH, N; LESPERANCE, F; TALAJIC, M. Depression and 18 months prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, v. 91, p. 999-1005, 1995.
116. FRASURE-SMITH, N; LESPERANCE, F. Recent evidence linking coronary heart disease and depression. *Can J Psychiatry*, v. 51, p. 730-737, 2006.
117. FREEDLAND, KE. et al. Prevalence of depression in hospitalized patients with congestive heart failure. *Psychosom Med*, v. 65, p. 119-128, 2003.
118. FRIEDMANN, E. et al. Relationship of depression, anxiety, and social isolation to chronic heart failure outpatient mortality. *Am Heart J*, v. 152, p. e1-8, 2006.
119. GARCIA, RG; LÓPEZ-JARAMILLO, P; TOMAZ, CA. Papel del sistema nervioso autónomo en la relación entre depresión y enfermedad cardiovascular. *Rev Neurol*, v. 44, p. 225-233, 2007a.
120. GARCIA, RG. et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in metabolic syndrome. *Int J Cardiol*, v. 122, p. 176-178, 2007b.
121. GARCIA, RG. et al. Raised C-reactive protein and impaired flow-mediated vasodilation precede the development of preeclampsia. *Am J Hypertens*, v. 20, p. 98-103, 2007c.

122. GASBARRI A, et al. Sex-related lateralized effect of emotional content on declarative memory: An event related potential study. *Behav Brain Res*, v. 168, p. 177-184, 2006.
123. GASBARRI, A. et al. Declarative memory retention and emotional stimuli. A study of an Italian sample. *Funct Neurol*, v. 20, p. 157-162, 2005
124. GERRITSEN, ME. Physiological and pathophysiological roles of eicosanoids in the microcirculation. *Cardiovasc Res*, v. 32, p. 720-732, 1996.
125. GHACIBEH, GA. et al. The influence of vagus nerve stimulation on memory. *Cogn Behav Neurol*, v. 19, p. 119–122, 2006.
126. GHIADONI, L. et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation*, v. 102, p. 2473-2478, 2000
127. GLASSMAN, AH; ROOSE, SP; BIGGER, JT JR. The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients: risk-benefit reconsidered. *JAMA*, v. 269, p. 2673–2675, 1993.
128. GLASSMAN, AH; SHAPIRO, PA. Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry*, v. 155, p. 4-11, 1998.
129. GLASSMAN, AH. et al. Sertraline treatment of major depression in patients with Acute MI or Unstable Angina. *JAMA*, v. 288, p. 701-709, 2002.
130. GLASSMAN, A. Depression and cardiovascular disease. *Pharmacopsychiatry*, v. 41, p. 221-225, 2008.
131. GOLD, PW; CHROUSOS, GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*, v. 7, p. 254–275, 2002.
132. GOLD, PW. et al. Cardiac implications of increased arterial entry and reversible 24-h central and peripheral norepinephrine levels in melancholia. *Proc Natl Acad*, v. 102, p. 8303-8308, 2005.

133. GOLDEN, SH. et al. Depression and type 2 diabetes mellitus: the multiethnic study of atherosclerosis. *Psychosom Med*, v. 69, p.529-536, 2007.
134. GOLDSTEIN, MM. Depression --An independent risk factor for cardiovascular disease. *JAAPA*, v. 19, p. 40-42, 2006.
135. GOODFELLOW, J. et al. Endothelium and inelastic arteries: an early marker of vascular dysfunction in non-insulin dependent patients. *BMJ*, v. 312, p. 744-745, 1996.
136. GOULD, E. et al. Regulation of hippocampal neurogenesis in adulthood. *Biol Psychiatry*, v. 48, p. 715–720, 2000.
137. GRACE, SL. et al. Effect of depression on five-year mortality after an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*, v. 96, p. 1179-1185, 2005.
138. GREEN, IC. et al. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem*, v. 126, p. 131-138, 1982.
139. GRIPPO, AJ; JOHNSON, AK. Stress, depression and cardiovascular dysregulation: a review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. *Stress*, v. 12, p. 1-21, 2009.
140. GROMOVA, HA; GAFAROV, VV; GAGULIN, IV. Depression and risk of cardiovascular diseases among males aged 25-64 (WHO MONICA—psychosocial). *Alaska Med*, v. 49, p. 255-258, 2007.
141. GRUBB, BP ; KARAS, BJ. The potential role of serotonin in the pathogenesis of neurocardiogenic syncope and related autonomic disturbances. *Interv Card Electrophysiol*, v. 2, p. 325-332, 1998.
142. GUIADONI, L. et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation*, v. 102, p. 2473-2478, 2000.

143. GUINJOAN, SM; BERNABO, JL; CARDINALI, DP. Cardiovascular tests of autonomic function and sympathetic skin responses in patients with major depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 59, p. 299-302, 1995.
144. GUIX, FX. et al. The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain. *Prog Neurobiol*, v. 76, p. 126-152, 2005.
145. GUMP, BB. More severe symptoms of depression increase coronary heart disease mortality. *Evid Based Ment Health*, v. 11, p. 56, 2008.
146. GUZMÁN, JC. et al. Central serotonergic response to orthostatic challenge in patients with neurocardiogenic syncope. *Europace*, v. 8, p. 306-311, 2006.
147. HADDJERI, N; BLIER, P; DE MONTIGNY, C. Long-term antidepressant treatments result in a tonic activation of forebrain 5-HT_{1A} receptors. *J Neurosci*, v. 18, p. 10150–10156, 1998.
148. HAMANN, SB; ADOLPHS, R. Normal recognition of emotional similarity between facial expressions following bilateral amygdale damage. *Neuropsychologia*, v. 37, p. 1135–1141, 1999.
149. HAMIDI, M; DREVETS, WC; PRICE, JL. Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. *Biol Psychiatry*, v. 55, p. 563-569, 2004.
150. HANCE, M. et al. Depression in patients with coronary heart disease: a 12-month follow-up. *Gen Hosp Psychiatry*, v. 18, p. 61-65, 1996.
151. HARRIS, KF. et al. Associations between psychological traits and endothelial function in postmenopausal women. *Psychosom Med*, v. 65, p. 402–409, 2003
152. HASIN, DS. et al. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*, v. 62, p. 1097-1106, 2005.

153. HERBERT, J. et al. Do corticosteroids damage the brain? *J Neuroendocrinol*, v. 18, p. 393–411, 2006.
154. HERBST, S. et al. Lifetime major depression is associated with coronary heart disease in older adults: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Psychosom Med*, v. 69, p. 729-734, 2007.
155. HERMAN, JP; CULLINAN, WE. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci*, v. 20, p. 78–84, 1997.
156. HERRING, N; PATERSON, DJ. Nitric oxide-cGMP pathway facilitates acetylcholine release and bradycardia during vagal nerve stimulation in the guinea-pig in vitro. *J Physiol*, v. 535, p. 507–518, 2001.
157. HERTEL, PT; MAHAN, A. Depression-related differences in learning and forgetting responses to unrelated cues. *Acta Psychol*, v. 127, p. 636–644, 2008.
158. HEUER, F; REISBERG, D. Vivid memories of emotional events: The accuracy of remembered minutiae. *Memory & Cognition*, v. 18, p. 496–506, 1990.
159. HILZ, M; DUTSCH, M. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve*, v. 33, p. 6-20, 2006.
160. HIPPISELEY-COX, J; FIELDING, K; PRINGLE, M. Depression as a risk factor for ischaemic heart disease in men: population based case-control study. *Br Med J*, v. 316, p. 1714-1719, 1998.
161. HORN, T. et al. Nitric oxide actions in paraventricular nucleus: cardiovascular and neurochemical implications. *Am J Physiol*, v. 266, p. R306– R313, 1994.
162. HUDETZ AG; SHEN, H; KAMPINE, JP. Nitric oxide from neuronal NOS plays critical role in cerebral capillary flow response to hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 274, p. H982-989, 1998
163. HUIKURI, HV. et al. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation*, v. 94, p. 122-125, 1996

164. ILSLEY, JE; MOFFOOT, AP; O'CARROLL, RE. An analysis of memory dysfunction in major depression. *J Affect Disord*, v. 35, p. 1-9, 1995.
165. IRANI, S. A novel neurological mechanism to explain the adverse effect of depression on coronary artery disease. *Med Hypotheses*, v. 64, p. 284-287, 2005.
166. IRWIN, W. et al. Amygdalar interhemispheric functional connectivity differs between the non-depressed and depressed human brain. *NeuroImage*, v. 21, p. 674-686, 2004.
167. ITO, A. et al. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*, v. 99, p. 3092-3095, 1999.
168. JACOBS, BL; PRAAG, H; GAGE, FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry*, v. 5, p. 262-269, 2000.
169. JAFFREY, SR; SNYDER, SH. Nitric oxide: A neural messenger. *Annu Rev Cell Dev Biol*, v. 11, p. 417-440, 1995.
170. JELICIC, M. et al. Acute stress enhances memory for emotional words but impairs memory for neutral words. *Int J. Neurosci*, v. 114, p. 1343-1351, 2004.
171. JIANG, W. et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med*, v. 161, p. 1849-1856, 2001.
172. JINDAL, RD. et al. Heart rate variability in depressed elderly. *Am J Geriatr Psychiatry*, v. 16, p. 861-866, 2008.
173. JOËLS, M. Corticosteroid actions in the hippocampus. *J Neuroendocrinol*, v. 13, p. 657-669, 2001.
174. JOELS, M. et al. Effects of chronic stress on structure and cell function in rat hippocampus and hypothalamus. *Stress*, v. 7, p. 221-231, 2004.

175. JOKINEN, J; NORDSTRÖM, P. HPA axis hyperactivity and cardiovascular mortality in mood disorder inpatients. *J Affect Disord*, v. 116, p. 88-92, 2008.
176. JONES, DJ. et al. Lifetime history of depression and carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arch Gen Psychiatry*, v. 60, p. 153-160, 2003
177. JOW, GM; YANG, TT; CHEN,CL. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *J Affect Disord*, v. 90, p. 21-27, 2006.
178. JOYNT, KE; WHELLAN, DJ; O'CONNOR, CM. Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biol Psychiatry*, v. 54, p. 248-261, 2003.
179. KALIA, M. Neurobiological basis of depression: and update. *Metabolism (Suppl)*, v. 54, p. 24-27, 2005.
180. KANDEL, E. Distúrbios do Humor: Depressão, Mania e Distúrbios de Ansiedade. In: KANDEL, E; SCHWARTZ, J. eds. *Princípios de Neurociência*. editora Manole,. 2002, p. 1210-1225.
181. KAROLEWICZ, B. et al. Low nNOS protein in the locus coeruleus in major depression. *J Neurochem*, v. 91, p. 1057-1066, 2004.
182. KAYA, B. et al. Altered diurnal variation of nitric oxide production in patients with panic disorder. *Tohoku J Exp Med*, v. 204, p. 147-154, 2004
183. KEANEY, Jr. JF. Inhibition of nitric oxide synthase augments myocardial contractile responses to b-adrenergic stimulation. *Am J Physiol*, v. 271, p. H2646-H2652, 1996.
184. KENSINGER, EA. Remembering emotional experiences: The contribution of valence and arousal. *Rev Neurosci*, v. 15, p. 241–251, 2004.
185. KESSLER, RC. et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, v. 289, p. 3095-3105, 2003.

186. KIM, CK. et al. Depressive symptoms and heart rate variability in postmenopausal women. *Arch Intern Med*, v. 165, p. 1239–1244, 2005
187. KIM, YK. et al. Increased plasma nitric oxide level associated with suicide attempt in depressive patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, v.20, p. 1091-1096, 2006.
188. KISS, JP. Role of nitric oxide in the regulation of monoaminergic neurotransmission. *Brain Res Bull*, v. 52, p. 459-466, 2000.
189. KITZLEROVA, E; ANDERS, M. The role of some new factors in the pathophysiology of depression and cardiovascular disease: overview of recent research. *Neuro Endocrinol Lett*, v. 28, p. 832-840, 2007.
190. KIVINIEMI, AM. et al. Novel spectral indexes of heart rate variability as predictors of sudden and non-sudden cardiac death after an acute myocardial infarction. *Ann Med*, v. 39, p. 54-62, 2007.
191. KLEINERT, H; SCHWARZ, PM; FÖRSTERMANN, U. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase. *Biol Chem*, v. 384, p. 1343-1364, 2003
192. KNOL, MJ. et al. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia*, v. 49, p. 837-845, 2006.
193. KORKMAZ, H; ONALAN, O. Evaluation of endothelial dysfunction: flow-mediated dilation. *Endothelium*, v. 15, p. 157-163, 2008.
194. KRITTAYAPHONG, R. et al. Heart rate variability in patients with coronary artery disease : differences in patients with higher and lower depression scores. *Psychosom Med*, v. 59, p. 231-235, 1997.
195. KUHLMANN, S; WOLF, OT. Arousal and cortisol interact in modulating memory consolidation in healthy young men. *Behav Neurosci*, v. 120, p. 217–223, 2006.

196. KUO, TB. et al. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol*, v. 277, p. H2233-2239, 1999
197. LABAR, KS; CABEZA, R. Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Rev Neurosci*, v. 7, p. 54–64, 2006.
198. LAFER, B; RENSHAW, PF; SACHS, GS. Depressão maior e os gânglios da base. Em MIGUEL, EC; LAUCH, SL; LECKMAN JF. (orgs.), *Neuropsiquiatria dos gânglios da base*. São Paulo: Lemos Editorial. 1998.
199. LAGHRISSI-THODE, F. et al. Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry*, v. 42, p. 290-295, 1997.
200. LARA, N. et al. Paroxetine induced increase in metabolic end products of nitric oxide. *J Clin Psychopharmacol*, v. 23, p. 408-412, 2003.
201. LECHIN, F. et al. Plasma neurotransmitters, blood pressure, and heart rate during supine resting, orthostasis, and moderate exercise conditions in major depressed patients. *Biol Psychiatry*, v. 38, p. 166-173, 1995.
202. LEDOUX, J. The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell Mol Neurobiol*, v. 23, p. 727–738, 2003.
203. LEHOFER, M. et al. Major depression and cardiac autonomic control. *Biol Psychiatry*, v. 42, p. 914-919, 1997.
204. LENT, R. *Cem Bilhões de Neurônios*. São Paulo: Atheneu. 2004.
205. LEPPANEN, JM. Emotional information processing in mood disorders: A review of behavioral and neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry*, v. 19, p. 34–39, 2006.
206. LESPERANCE, F. et al. Depression and 1-year prognosis in unstable angina. *Arch Intern Med*, v. 160, p. 1354-1360, 2000.

207. LESPERANCE, F. et al. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation*, v. 105, p. 1049-1053, 2002.
208. LETT, HS; DAVIDSON, J; BLUMENTHAL, JA. Nonpharmacologic treatments for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med*, v. 67(suppl 1), p. S58 –S62, 2005.
209. LI, YF; MAYHAN, WG; PATEL, KP. NMDA-mediated increase in renal sympathetic nerve within the PVN: role of nitric oxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 281, p. H2328– H2336, 2001.
210. LI, JM. et al. Behavioral and biochemical studies on chronic mild stress models in rats treated with a Chinese traditional prescription Banxia-houpu decoction. *Life Sci*, v. 74, p. 55-73, 2003.
211. LICHT, CM. et al. Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands study of depression and anxiety (NESDA). *Arch Gen Psychiatry*, v. 65, p. 1358-1367, 2008.
212. LICHTMAN, JH. et al. 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*, v. 118, p. 1768-1775, 2008.
213. LIEBETRAU, M; STEEN, B; SKOOQ, I. Depression as a risk factor for the incidence of first-ever stroke in 85-year-olds. *Stroke*, v. 39, p. 1960-1965, 2008.
214. LIGHT, KC ; KOTHANDAPANI, RV ; ALLEN, MT. Enhanced cardiovascular and plasma catecholamine responses in women with depressive symptoms. *Int J Psychophysiol*, v. 28, p. 157-166, 1998.

215. LISTON, C. et al. Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. *J Neurosci*, v. 26, p. 7870–7874, 2006.
216. LIU, CC; KUO, TB; YANG, CC. Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 285, p. H2188-2193, 2003
217. LÓPEZ-JARAMILLO, P. et al. Oestrogens and depression. *Lancet*, v. 348, p. 135-136, 1996
218. LÓPEZ-JARAMILLO, P; TERÁN, E. Improvement in functions of the central nervous system by estrogen replacement therapy might be related with an increased nitric oxide production. *Endothelium (New York)*, v. 6, p. 263-265, 1999
219. LÓPEZ-JARAMILLO, P. et al. An integrated proposal to Explain the Epidemic of Cardiovascular Disease in a Developing Country: From Socio-economic Factors to Free Radicals. *Cardiology*, v. 96, p. 1-6, 2001a.
220. LOPEZ-JARAMILLO, P. Bioquímica del oxido nítrico y su síntesis enzimática. En: LOPEZ-JARAMILLO, P (Eds). *Bioquímica del endotelio vascular: implicaciones fisiológicas y clínicas*. Quinta edición, Bogotá-Colombia: Horizonte Impresores LTDA, 2001b. p. 59-73.
221. LÓPEZ-JARAMILLO, P. Función endotelial y radicales libres. En: LÓPEZ-JARAMILLO (Eds). *Bioquímica del Endotelio Vascular: Implicaciones Fisiológicas y Clínicas*. Quinta Edición. Bogotá-Colombia: Horizonte Impresores LTDA, 2001c. p. 75-86.
222. LÓPEZ-JARAMILLO P. et al. [Nitric oxide, endothelial function and major depressive disorder]. *Revista MED*, v. 14, p. 19-26, 2006.
223. LÓPEZ-PAJARO, LF. Desarrollo de una unidad dedicada al estudio del sistema nervioso autónomo. *Rev Neurol*, v. 36, p. 653-660, 2003.

224. LUDMAN, P. et al. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *JACC*, v. 38, p. 111-116, 2001.
225. LYONS, D. M. et al. Stress level cortisol treatment impairs inhibitory control of behavior in monkeys. *J Neurosci*, v. 20, p. 7816–7821, 2000.
226. MAAS, R. et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in Colombian women with preeclampsia. *JAMA*, v. 291, p. 823-824, 2004.
227. MACLEOD, CM. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull*, v. 109, p. 163-203, 1991.
228. MACQUEEN, GM. et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 100, p. 1387–1392, 2003.
229. MAES, M. et al. Serum levels of excitatory amino acids, serine, glycine, histidine, threonine, taurine, alanine and arginine in treatment-resistant depression: modulation by treatment with antidepressants and prediction of clinical responsivity. *Acta Psychiatr Scand*, v. 97, p. 302-308, 1998.
230. MAGUIRE, EA. et al. Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science*, v. 280, p. 921-924, 1998.
231. MALBERG, JE. et al. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*, v. 20, p. 9104–9410, 2000.
232. MANJI, HK; DREVETS, WC; CHARNEY, DS. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med*, v. 7, p. 541–547, 2001.
233. MANN, GE; YUDILEVICH, DL; SOBREVIA, L. Regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells. *Physiol Rev*. v. 83, p. 183-252, 2003.

234. MARKOWITSCH, HJ. et al. The amygdala's contribution to memory – A study on two patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuroreport*, v. 5, p. 1349–1352, 1994.
235. MARTINMAKI, K. et al. Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 290, p. 640–647, 2006
236. MATT, GE; VAZQUEZ, C; CAMPBELL, WK. Mood-congruent recall of affectively toned stimuli: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev*, v. 12, p. 227-255, 1992.
237. MATTHEWS, JN. et al. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ*, v. 300, p. 230-235, 1990.
238. MCEWEN, BS. Allostasis and allostatic load: Implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*, v. 22, p. 108– 124, 2000.
239. MCEWEN, BS. Mood disorders and allostatic load. *Biol Psychiatry*, v. 54, p. 200–207, 2003.
240. MCEWEN, BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*, v. 338, p. 171–179, 1998.
241. MCEWEN, BS; MAGARINOS, AM. Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders. *Hum Psychopharmacol*, v. 16, p. S7–S19, 2001.
242. MCGAUGH, JL ; CAHILL, L ; ROOZENDAAL, B. Involvement of the amygdala in memory storage : interaction with other brain systems. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 93, 13508-13514, 1996.
243. MCGAUGH, JL. Memory - A century of consolidation. *Science*, v. 287, p. 248-251, 2000.

244. MCGAUGH, JL. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci*, v. 27, p. 1–28, 2004.
245. MEININGER, CJ. et al. Impaired nitric oxide production in coronary endothelial cells of the spontaneously diabetic BB rat is due to tetrahydrobiopterin deficiency. *Biochem J*, v. 349, p. 353-356, 2000.
246. MILAKOFSKY, L.; HARRIS, N.; VOGEL, W.H. Effects of repeated stress on plasma arginine levels in young and old rats. *Physiol. Behav*, v. 54, p. 725-728, 1993.
247. MILNER, B; SQUIRE, LR; KANDEL, ER. Cognitive Neuroscience and the study of memory. *Neuron*, v. 20, p. 445-468, 1998.
248. MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL. Estudio nacional de salud mental, Colombia. República de Colombia. 2003. Disponível em: <http://www.minproteccionsocial.gov.co/VBeContent/NewsDetail.asp?ID=14822&IDCompany=3>. Acesso em: 10 de Julho de 2009.
249. MINISTERIO DE SALUD, REPUBLICA DE COLOMBIA. Resolución número 8430 de 1993. Disponível em: <http://www.minproteccionsocial.gov.co/VBeContent/library/documents/DocNewsNo267711.pdf>. Acesso em 10 de Julho de 2009.
250. MIYAKAWI, E ; SALZMAN, C. Autonomic nervous system tests in psychiatry : Implications and potential uses of heart rate variability. *Integr Psychiatry*, v. 7, p. 21-28, 1991.
251. MOLGAARD, H; SORENSEN, KE; BJERREGAARD, P. Attenuated 24-h heart rate variability in apparently healthy subjects, subsequently suffering sudden cardiac death. *Clin Auton Res*, v. 1, p. 233–237, 1991
252. MONCADA, S. et al. The l-arginine: nitric oxide pathway. *J Cardiovasc Pharmacol*, v. 17, p. S1-S9, 1991.

253. MONCADA, S; HIGGS, A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*, v. 329, p. 2002-2012, 1993.
254. MONTANO, N. et al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*, v. 90, p. 1826-1831, 1994
255. MONTANO, N. et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between hearth and behavior. *Neurosci Biobehav Rev*, v. 33, p. 71-80, 2009.
256. MORGADO, I. The psychobiology of learning and memory: fundamentals and recent advances. *Rev Neurol*, v. 40, p. 289-297, 2005.
257. MORGAN, DA. et al. Serotonergic mechanisms mediate renal sympathoinhibition during severe hemorrhage in rats. *Am J Physiol*, v. 255, p. H496-502, 1988.
258. MORILLO, CA; JONES, DL; KLEIN, GJ. Effects of autonomic manipulation on ventricular fibrillation and internal cardiac defibrillation thresholds in pigs. *Pacing Clin Electrophysiol*, v. 19, p. 1355–1362, 1996
259. MÜNDEL, T. et al. Pathophysiology diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med*, v. 40, p. 180-196, 2008.
260. MURRAY, IA; BULLIMORE, DW; LONG, RG. Fasting plasma nitric oxide products in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, v. 15, p. 1091-1095, 2003
261. MUSSELMAN, DL, et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry*, v. 153, p. 1313-1317, 1996.
262. MUSSELMAN, DL; EVANS, DL, NEMEROFF, CF. The relationship of depression to cardiovascular disease. *Arch Gen Psychiatry*, v. 55, p. 580-592, 1998.

263. MUSSELMAN, DL. et al. Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*, v. 57, p. 875-882, 2000.
264. NAKAO, M; YANO, E. Relationship between major depression and high serum cholesterol in Japanese men. *Tohoku J Exp Med*, v. 204, p. 273-287, 2004.
265. NARITA, K. et al. Association between trait anxiety and endothelial function observed in elderly males but not in young males. *Int Psychogeriatr*, 19, p. 947-954, 2007
266. NAVARRO, X. Fisiología del sistema nervioso autónomo. *Rev Neurol*, v. 35, p. 553-562, 2002.
267. NEVES, VF. et al. Autonomic modulation of heart rate of young and postmenopausal women undergoing estrogen therapy. *Braz J Med Biol Res*, v. 40, p. 491-499, 2007
268. NICHOLSON, A; KUPER, H; HEMINGWAY, H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*, v. 27, p. 2763-2774, 2006.
269. NIERENBERG, AA; PETERSEN, TJ; ALPERT, JE. Prevention of relapse and recurrence in depression: the role of long-term pharmacotherapy and psychotherapy. *J Clin Psychiatry*, v. 64 (Suppl. 15), p. 13-17, 2003.
270. O'CARROLL, RE. et al. Stimulation of the noradrenergic system enhances and blockade reduces memory for emotional material in man. *Psychol. Med.* V. 29, p. 1083–1088, 1999.
271. O'CONNOR, CM; P; SEREBRUANY, VL. Depression and ischemic heart disease. *Am Heart J (Suppl)*, v.140, p. 63-69, 2000.

272. OGAWA, T; KIMOTO, M; SASAOKA, K. Purification and properties of a new enzyme, NG, NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase, from rat kidney. *J Biol Chem*, v. 264, p. 10205–10209, 1989.
273. OHAYON, MM. Epidemiology of depression and its treatment in the general population. *J Psychiatr Res*, v. 41, p. 207-213, 2007.
274. OKADA, G. et al. Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology*, v. 47, p. 21–26, 2003.
275. OXENKRUG, GF. et al. Is serum cholesterol a biological marker for major depressive disorder? *Am J Psychiatry*, v. 40, p. 920-921, 1983.
276. PAGANI, M. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*, v. 59, p. 178–193, 1986
277. PALATINI, P. Heart rate as a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular mortality. *Drugs*, v. 57, p. 713-724, 1999.
278. PARAKH, K. et al. Platelet function in patients with depression. *South Med J*, v. 101, p. 612-617, 2008.
279. PATEL, KP; LI, YF; HIROOKA, Y. Role of nitric oxide in central sympathetic outflow. *Exp Biol Med (Maywood)*, v. 226, p. 814-824, 2001.
280. PATON, JF; KASPAROV, S; PATERSON, DJ. Nitric oxide and autonomic control of heart rate: a question of specificity. *Trends Neurosci*, v. 25, p. 626-631, 2002.
281. PATTEN, SB. et al. Major depression as a risk factor for high blood pressure: epidemiologic evidence from a national longitudinal study. *Psychosom Med*, v. 71. p. 273-279, 2009.
282. PENG, CK. et al. Non-equilibrium dynamics as an indispensable characteristic of a healthy biological system. *Integr Physiol Behav Sci*, v. 29, p. 283-293, 1994.

283. PENNINX, BWJH. et al. Minor and major depression and the risk of death in older persons. *Arch Gen Psychiatry*, v. 56, p. 889–895, 1999
284. PENNINX, BW. et al. Changes in depression and physical decline in older adults: a longitudinal perspective. *J Affect Disord*, v. 61, p. 1-12, 2000.
285. PERGHER, G. et al. Memória, humor e emoção. *Rev Psiquiatr RS*, v. 28, p. 61-68, 2006.
286. PIGNAY-DEMARIA V. et al. Depression and anxiety and outcomes of coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*, v. 75, p. 314-321, 2003.
287. PIKE, JL; IRWIN, MR. Dissociation of inflammatory markers and natural killer cell activity in major depressive disorder. *Brain Behav Immun*, v. 20, p. 169-174, 2006.
288. PINTO, VL. et al. Depression and cardiovascular disease: role of nitric oxide. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, v. 6, p. 142-149, 2008.
289. PLANTE, G. Depression and cardiovascular disease: a reciprocal relationship. *Metab Clin Exp*, v. 54, p. 45-48, 2005.
290. PLAYFORD, DA; WATTS, GF. Specil article: non-invasive measurement of endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, v. 25, p. 640-643, 1998.
291. PLOTSKY, PM; OWEN, MJ; NEMEROFF, CB. Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am*, v. 21, p. 293-307, 1998.
292. POLLOCK, BG; LAGHRISSI-THODE, F; WAGNER, WR. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol*, v. 20, p. 137-140.
293. PORTILLO, F; CARRASCO, M; VALLO, JJ. Separate populations of neurons within the paraventricular hypothalamic nucleus of the rat project to vagal and

- thoracic autonomic preganglionic levels and express c-Fos protein induced by lithium chloride. *J Chem Neuroanat*, v. 14, p. 95–102, 1998.
294. PRADA, EL. et al. Emoção e memória: inter-relações Psicobiológicas. *Brasília Med*, v. 44, p. 24-39, 2007.
295. PRATT, LA. et al. Depression, psychotropic medication and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation*, v. 94, p. 3123-3129, 1996.
296. PRYOR, JC; SULSER, F. Evolution of the monoamine hypothesis of depression. In: HORTON, RW; KATONA, CLE (eds). *Biological aspects of affective disorders*. New York7 Academic Press; 1991. p. 77- 94.
297. PURCELL, R. et al. Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychol Med*, v. 27, p. 1277- 1285, 1997.
298. PYNER, S; COOTE, JH. Identification of an efferent projection from the paraventricular nucleus of the hypothalamus terminating close to spinally projecting rostral ventrolateral medullary neurons. *Neuroscience*, v. 88, p. 949–957, 1999.
299. QUEVEDO, J. et al. Consolidação da memória e estresse pós-traumático. *Ver Bras Psiquiatr*, v. 25(Supl 1), p. 25-30, 2003.
300. RAADSHEER, FC. et al. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology*, v. 60, p. 436-444, 1994.
301. RADLEY, JJ; MORRISON, JH. Repeated stress and structural plasticity in the brain. *Ageing Res Rev*, v. 4, p. 271–287, 2005.
302. RAJAGOPALAN, S. et al. Abnormal Brachial Artery Flow –mediated vasodilatation in young adults with major depression. *Am J Cardiol*, v. 88, p. 196-198, 2001.

303. RAJKOWSKA, G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry*, v. 48, p. 766-777, 2000.
304. RAMAN, CS. et al. Crystal structure of constitutive endothelial nitric oxide synthase: a paradigm for pterin function involving a novel metal center. *Cell*, v. 95, p. 939-950, 1998.
305. RICCIO, A. et al. Mediation by a CREB family transcription factor of NGF-dependent survival of sympathetic neurons. *Science*, v. 286, p. 2358–2361, 1999.
306. ROBERTS, CK. et al. Acute exercise increases nitric oxide synthase activity in skeletal muscle. *American Physiological Society: Endocrinology and Metabolism: Rapid Communication*, Bethesda, v.277, p.E390-E394, 1999.
307. RODRÍGUEZ, T. et al. Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular disease in the Americas: 1970-2000. *Heart*, v. 92, p. 453-460, 2006.
308. ROOZENDAAL, B ; MCGAUGH, JL. Amygdaloid nuclei lesions differentially affect glucocorticoid-induced memory enhancement in an inhibitory avoidance task. *Neurobiol Learn Mem*, v. 65, p. 1-8, 1996.
309. ROOZENDAAL, B. Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology*, v. 25, p. 213–238, 2000.
310. ROOZENDAAL, B. et al. Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. *Neuroscience*, v. 138, p. 901–910, 2006a.
311. ROOZENDAAL, B. et al. Basolateral amygdala noradrenergic activity mediates corticosterone-induced enhancement of auditory fear conditioning. *Neurobiol Learn Mem*, v. 86, p. 249-255, 2006b.
312. ROSENGREN, A. 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*, v. 364, p. 953-962, 2004.

313. ROSMOND, R; BJÖRNTORP, P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke. *J Intern Med*, v. 247, p. 188-197, 2000.
314. ROY, A. et al. Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma, and urine: relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. *Arch Gen Psychiatry*, v. 45, p. 849-857, 1988.
315. ROZENTHAL, M; LAKS, J; ENGELHARDT, E. Aspectos neuropsicológicos da depressão. *R Psiquiatr RS*, v. 26, p. 204-212, 2004.
316. RUEDA-CLAUSEN, CF. et al. Olive, soybean and palm oils intake have a similar acute detrimental effect over the endothelial function in healthy young subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, v. 17, p. 50-57, 2006.
317. RUGULIES, R. Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis. *Am J Prev Med*, v. 23, p. 51-61, 2002.
318. SANTARELLI, L. et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, v. 301, p. 805–809, 2003.
319. SAPOLSKY, RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*, v. 57, p. 925–935, 2000.
320. SAPOLSKY, RM. Stress and plasticity in the limbic system. *Neurochem Res*, v. 28, p. 1735–1742, 2003.
321. SAUR, CD. et al. Depressive symptoms and outcome of coronary artery bypass grafting. *Am J Crit Care*, v. 10, p. 4-10, 2001.
322. SAXENA, PR; VILLALON, CM. Cardiovascular effects of serotonin agonists and antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol, (Suppl)*, v. 15, p. 17-34, 1990.
323. SCHACTER, DL; GRAF, P. Modality specificity of implicit memory for new associations. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, v. 15, p. 3-12, 1989.

324. SCHULZ, R. et al. Association between depression and mortality in older adults: the Cardiovascular Health study. *Arch Intern Med*, v. 160, p. 1761-1768, 2000.
325. SEARS, CE; ASHLEY, EA; CASADEI, B. Nitric oxide control of cardiac function: is neuronal nitric oxide synthase a key component? *Philos Trans R Soc Lond A*, v. 359, p. 1021-1044, 2004.
326. SELLEY, ML. Increased (E)-4-hydroxy-2-nonenal and asymmetric dimethylarginine concentrations and decreased nitric oxide concentrations in the plasma of patients with major depression. *J Affect Disord*, v. 80, p. 249-256, 2004.
327. SHAH, PJ. et al. Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry*; v. 172, p. 527–532, 1998.
328. SHELINE, YI. et al. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry*, v. 50, p. 651–658, 2001.
329. SHINOZAKI, K. et al. Abnormal biopterin metabolism is a major cause of impaired endothelium-dependent relaxation through nitric oxide/O₂-imbalance in insulin-resistant rat aorta. *Diabetes*, v. 48, p. 2437-2445, 1999.
330. SIEGLE, GJ. et al. Can't shake the feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biol. Psychiatry*, v. 51, p. 693–707, 2002.
331. SIERRA-LAGUADO, J; GARCIA, RG; LOPEZ-JARAMILLO, P. Flow-mediated dilatation of the brachial artery in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*, v. 93, p. 60-61, 2006.
332. SILVA, SY. et al. Colombian study to assess the use of noninvasive determination of the endothelium-mediated vasodilation (CANDEV) II: does

- location of the occlusion device affects the accuracy of the diagnosis? *Endothelium*, v. 12, p. 107-111, 2005.
333. SMILDE, TD; VAN VELDHUISEN, DJ; VAN DEN BERQ, MP. Prognostic value of heart variability and ventricular arrhythmias during 13-year follow-up in patients with mild to moderate heart failure. *Clin Res Cardiol*, v. 98, p. 233-239, 2009.
334. SNYDER, SH; FERRIS, CD. Novel neurotransmitters and their neuropsychiatric relevance. *Am J Psychiatry*, v. 157, p. 1738– 1751 2000
335. SOCIEDAD COLOMBIANA DE CARDIOLOGIA. Guías de Síndrome Coronario Agudo. *Rev Col Cardiol*, vol. 15, suppl 3, 2008.
336. SOUTHWICK, SM. et al. Relationship of enhanced norepinephrine activity during memory consolidation to enhanced long-term memory in humans. *Am J Psychiatry*, v. 159, p. 1420– 1422, 2002.
337. STEIN, PK. et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res*, v. 48, p. 493-500, 2000.
338. STEINBERG, D; LEWIS, A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation*, v. 95, p. 1062–1071, 1997.
339. STRAWN, W. et al. Endothelial dysfunction in responses to psychosocial stress in monkeys. *Circ Res*, v. 68, p. 1270-1279, 1991.
340. STRINE, TW; MOKDAD, AH; BALLUZ, LS. Depression and anxiety in the United States: findings from the 2006 behavioral risk factor surveillance system. *Psychiatr Serv*, v. 59, p. 1383-1390, 2008.
341. STÜHLINGER, MC. et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA*, v. 287, p. 1420-1426, 2002.
342. STÜHLINGER, MC. et al. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation*, v. 108, p. 933-938, 2003.

343. SUZUKI, E. et al. Elevated plasma nitrate levels in depressive states. *J Affect Disord*, v. 63, p. 221–224, 2001.
344. SWEENEY, JA; KMIEC, JA; KUPFER, DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry*, v. 48, p. 674-684, 2000.
345. SYDOW, K; MONDON, CE; COOKE, JP. Insulin resistance: potential role of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA. *Vasc Med*, v. 10, p. S35-S43, 2005.
346. TAFET, GE; SMOLOVICH, J. Psychoneuroendocrinological studies on chronic stress and depression. *Ann N Y Acad Sci*, v. 1032, p. 276-278, 2004.
347. TAKASE, B. et al. Endothelium-dependent flow mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*, v. 82, p. 1535-1539, 1998.
348. TAYLOR, CB. et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry*, v. 65, p. 792-798, 2005.
349. THAYER, JF. et al. Heart period variability and depressive symptoms: gender differences. *Biol Psychiatry*, v. 44, p. 304-306, 1998
350. THAYER, JF; BROSSCHOT, JF. Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain. *Psychoneuroendocrinology*, v. 20, p. 1050-1058, 2005.
351. THAYER, JF; STERNBERG, E. Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. *Ann N Y Acad Sci*, v. 1088, p. 361-372, 2006.
352. THOMBS, BD. et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med*, v. 21, p. 30-38, 2006.

353. TIMONEN, M. et al. Insulin resistance and depression: cross sectional study. *BMJ*, v. 330, p. 17-18, 2005.
354. TOMAZ, C. Amnésia. *In*: GRAEFF, FG; BRANDÃO, ML. *Neurobiologia das doenças mentais*, São Paulo: Lemos Editora; 1993. p. 175-184.
355. TOMAZ, C; COSTA, JC. Neurociência e memória. *Humanidades*, v. 48, p. 145-160, 2001.
356. TULEN, JHM. et al. Anxiety and autonomic regulation in major depressive disorder: an exploratory study. *J Affect Disord*, v. 40, p. 61-71. 1996.
357. TULLY, PJ; BAKER, RA; KNIGHT, JL. Anxiety and depression as risk factors for mortality after coronary artery bypass surgery. *J Psychosom Res*, v. 64, p. 285-290, 2008.
358. TULVING, E. Multiple memory systems and consciousness. *Human Neurobiology*, v. 6, p. 67-80, 1987.
359. UDUPA, K. et al. Alteration of cardiac autonomic functions in patients with major depression: a study using heart rate variability measures. *J Affect Disord*, v. 100, p. 137-141, 2007.
360. ULLIAN, EK. et al. Control of synapse number by glia. *Science*, v. 291, p. 657-660, 2001.
361. URANOVA, NA. et al. Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley neuropathology consortium. *Schizophr Res*, v. 67, p. 269-275, 2004.
362. USTÜN, TB; AYUSO-MATEOS, JL; CHATTERJI, S. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry*, v. 184, p. 386-392, 2004.
363. VALKONEN, VP. et al. Risk acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet*, v. 358, p. 2127-2128, 2001.

364. VALLANCE, P. et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*, v. 339, p. 572–575, 1992.
365. VALLEJO RUILOBA, J. Current situation of long-term treatment of depression. *Actas Esp Psiquiatr*, v. 35, p. 285-299, 2007.
366. VAN AMSTERDAM, JG; OPPERHUIZEN, A. Nitric oxide and biopterin in depression and stress. *Psychiatry Res*, v. 85, p. 33-38, 1999.
367. VAN DER KOOY, KG. et al. Differences in heart rate variability between depressed and non-depressed elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*, v. 21. p. 147-150, 2006.
368. VAN DER KOOY, K; VAN HOUT, H; MARWIJK H. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, v. 22, p. 613-626, 2007.
369. VAN MELLE, JP. et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: A meta-analysis. *Psychosom Med*, v. 66, p. 814-822, 2004.
370. VAN STEGEREN, AH. et al. Endogenous cortisol level interacts with noradrenergic activation in the human amygdala. *Neurobiol Learn Mem*, v. 87, p. 57–66, 2007.
371. VAN STEGEREN, AH. The role of the noradrenergic system in emotional memory. *Acta Psychol (Amst)*, v. 127, p. 532-541, 2008.
372. VAN ZYL, LT; HASEGAWA, T; NAGATA, K. Effects of antidepressant treatment on heart rate variability in major depression: A quantitative review. *Biopsychosoc Med*, v. 2, p. 12. 2008.
373. VEITH, RC. et al. Sympathetic nervous system activity in major depression: Basal and desipramine-induced alterations in plasma NE kinetics. *Arch Gen Psychiatry*, v. 51, p. 411-442, 1994.

374. VERRIER, RL; DICKERSON, LW. Central nervous system and behavioral factors in vagal control of cardiac arrhythmogenesis. In: Levy MM, Schwartz PJ, editors. Vagal control of the heart. Armonk (NY): Futura;. p. 557–77, 1994
375. VERRIER, RL; LOWN, B. Behavioral stress and cardiac arrhythmias. *Annu Rev Physiol*, v. 46, p. 155–176, 1984
376. VIDEBECH, P; RAVNKILDE, B. Hippocampal volume and depression: A meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*, v. 161, p. 1957–1966, 2004.
377. VOGELZANGS, N. et al. Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology*, v. 32, p. 151-159, 2007.
378. VOLKERS, AC. et al. Motor activity and autonomic cardiac functioning in major depressive disorder. *J Affect Disord*, v. 76, p. 23-30, 2003.
379. VYAS, A. et al. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci*, v. 22, p. 6810–6818, 2002.
380. WAGNER, J. et al. History of major depressive disorder and endothelial function in post-menopausal women. *Psychosom Med*, v. 68, p. 80-86, 2006.
381. WAGNER, J. et al. Endothelial dysfunction and history of recurrent depression in postmenopausal women with type 2 diabetes: a case-control study. *J Diabetes Complications*, v. 23, p. 18-24, 2009.
382. WATKINS, LL. et al. Anxiety reduces baroreflex cardiac control in older adults with major depression. *Psychosom Med*, v. 61, p. 334-340. 1999.
383. WATKINS, PC. Implicit memory bias in depression. *Cognition and Emotion*, v. 16, p. 381-402, 2002.
384. WEBER-HAMANN, B. et al. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. *Psychosom Med*, v. 64, p. 274-277, 2002.

385. WIESBECK, GA. et al. Tobacco smoking and depression--results from the WHO/ISBRA study. *Neuropsychobiology*, v. 57, p. 26-31, 2008.
386. WOLF, OT. The influence of stress hormones on emotional memory: relevance for psychopathology. *Acta Psychol (Amst)*, v. 127, p. 513-531, 2008.
387. WU, WC. et al. Serotonin modulates glutamate action in the medulla to regulate cardiovascular functions in cats. *Chin J Physiol*, v. 48, p. 65-71, 2005.
388. WULSIN, LR; SINGAL, BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med*, v. 65, p. 201-210, 2003.
389. XING, G. et al. Decreased calcium-dependent constitutive nitric oxide synthase (cNOS) activity in prefrontal cortex in schizophrenia and depression. *Schizophr Res*, v. 58, p. 21-30, 2002
390. YAMABE, H. et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in myocardial reactive hyperemia. *Am J Physiol*, v. 263, p. H8-14, 1992.
391. YERAGANI, VK. et al. Heart rate variability in patients with major depression. *Psychiatry Res*, v. 37, p. 35-46, 1991.
392. ZHANG, K; PATEL, KP. Effect of nitric oxide within the paraventricular nucleus on renal sympathetic nerve discharge: role of GABA. *Am J Physiol*, v. 275, p. R728– R734, 1998.
393. ZIEGELSTEIN, RC. et al. Depression and coronary artery disease: is there a platelet link?. *Mayo Clin Proc*, v. 82, p. 1366-1368, 2007.
394. ZORAWSKI, M. et al Sex, stress, and fear: individual differences in conditioned learning. *Cogn Affect Behav Neurosci*, v. 5, p. 191–201, 2005.
395. ZUNG, WW. A self rating depression scale. *Arch Gen Psychiatr*. v.12, 63-70, 1965.

ANEXO A – ESCALA DE RASTREAMENTO DE DEPRESSÃO DE ZUNG

ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÉ DE ÉTICA

Floridablanca, abril 30 de 2004

Doctor
RONALD GARCÍA GÓMEZ
Investigador Principal
Presente

El Comité de Ética en Investigación de la Fundación Cardiovascular de Colombia en reunión de abril 30 de 2004 según consta en el acta N° 076, revisó el protocolo de proyecto **"EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN AUTONÓMICA CARDIACA Y LA FUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES CON DEPRESIÓN MAYOR (FACED)"**. El comité de ética decide dar su aprobación dado que cumple con las normas éticas establecidas para la investigación en seres humanos según el código de Nuremberg, la convención de Helsinki del 2000 y la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia.

Atentamente,




FRANKLIN ROBERTO QUIROZ
Presidente
Comité de Ética Inst. Investigaciones

ANEXO C – CONSENTIMIENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDIO “EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN AUTONÓMICA CARDIACA Y ENDOTELIAL EN PACIENTES CON DEPRESIÓN MAYOR” CONSENTIMIENTO INFORMADO

INTRODUCCION

La Fundación Cardiovascular de Colombia, la Universidad Industrial de Santander (UIS) y el Hospital Psiquiátrico San Camilo unieron esfuerzos para la realización del proyecto **“Evaluación de la Función Autonómica Cardíaca y Endotelial en Pacientes con Depresión Mayor (FACED)”**, este es un proyecto de investigación que tiene como objeto estudiar las alteraciones del sistema cardiovascular en las personas que presentan Depresión Mayor. La Depresión es una enfermedad que se caracteriza por Tristeza persistente, pérdida del ánimo y la voluntad, insomnio, pérdida del apetito y del peso, fatiga y pérdida del interés en las actividades diarias. De igual forma esta enfermedad se ha asociado a un mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular como Infartos, hipertensión arterial, trombosis cerebrales y trastornos de los movimientos del corazón. Hasta el momento no se han podido establecer los mecanismos exactos por los cuales se produce un aumento de la enfermedad cardiovascular en pacientes deprimidos. Su colaboración en este estudio será de valiosa ayuda para una mejor comprensión de los mecanismos de esta asociación, permitiendo generar conocimiento científico y sus resultados podrían ser utilizados para la búsqueda de nuevos tratamientos para el control del mayor riesgo cardiovascular en personas con Depresión.

Este estudio se llevará a cabo en el Instituto de Investigaciones de la Fundación Cardiovascular de Colombia e incluirá 50 personas que presenten Depresión diagnosticada por un médico Psiquiatra y 50 personas que no presenten síntomas depresivos y que no tengan ninguna otra enfermedad, para un número total de 100 participantes. Usted deberá asistir aproximadamente a 3 citas para la realización de los diferentes procedimientos que se llevaran a cabo en esta investigación.

PROCEDIMIENTOS Y RIESGOS

Durante el estudio se le realizará un cuestionario acerca de su salud, estilo de vida, hábitos alimentarios, consumo de medicamentos, examen físico completo y será valorado por un médico especialista (Psiquiatra). Adicionalmente le será extraída una muestra de sangre de 40 cm³ (equivalente a 4 cucharadas) para realizar pruebas sanguíneas, se practicarán exámenes especiales tales como pruebas de función autonómica (PFA), vasodilatación mediada por flujo (VMF) y doppler transcraneal.

Pruebas de Sangre

Se realizarán mediante la punción de una vena en el brazo derecho con el fin de recoger una muestra de sangre suficiente para el análisis de cuadro hemático, glicemia en ayunas, perfil lipídico, creatinina, cortisol y noradrenalina. Este procedimiento equivale a una toma de exámenes normal, puede producir algo de dolor y equimosis leves (morados), los cuales se mejoran por sí solos

Electrocardiograma

Procedimiento realizado mediante un electrocardiógrafo con la colocación de sensores en la superficie del pecho que tiene una duración de 5 minutos, sin ningún riesgo para usted, el cual nos permitirá evaluar el funcionamiento cardíaco.

Pruebas de Función Autonómica

Comprende un grupo de pruebas que evalúan el comportamiento de la frecuencia cardiaca y la tensión arterial ante diferentes estímulos. Es importante que usted sepa que estas pruebas se están realizando desde hace más de 20 años en diversos lugares del mundo, sin que hasta el momento se reporten complicaciones, debido a que son pruebas muy seguras. Todas estas pruebas se realizan en el Laboratorio de Fisiología Autonómica de la Fundación Cardiovascular de Colombia bajo vigilancia médica. Los procedimientos a realizar se describen a continuación.

Canalización de una vena periférica: Se le canalizará una vena en el antebrazo con el fin de poder administrar líquidos (suero) durante las pruebas. Además esta vena servirá para extraer las muestras de sangre necesarias para determinar niveles de cortisol y noradrenalina séricas sin necesidad de puncionar nuevamente. Este procedimiento se realizará bajo estrictas condiciones de limpieza con material nuevo y desechable y será realizado por personal experto. Podrá experimentar una sensación pasajera de ardor en el sitio de la punción.

Medición de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo: Se medirá su tensión arterial y ritmo cardiaco durante 10 minutos en la posición acostada sin ningún otro tipo de intervención para posterior análisis en un computador.

Prueba de respiración profunda controlada: Se realizará pidiéndole a usted que haga respiraciones profundas cada 10 segundos distribuidos (5 segundos tomando aire y 5 segundos botando el aire) en 6 ocasiones durante un minuto.

Prueba de mesa basculante a 60 grados de inclinación durante 10 minutos: En esta prueba se inclinará la camilla a 60° de elevación durante 10 minutos. Usted estará sujeto por unas bandas protectoras que le impedirán caerse o sufrir cualquier traumatismo. Se realizará con el fin de evaluar la respuesta de la presión arterial y la frecuencia cardiaca al cambio de posición. Es probable que inicialmente usted sienta leves palpitaciones, eventualmente puede sentir mareo, debilidad y/o visión borrosa por disminución de su presión arterial y frecuencia cardiaca. Si alguno de los síntomas anteriormente mencionados llegaran a presentarse, se resolverían al volver la camilla a la posición horizontal sin repercusiones para su salud.

Pruebas de Evaluación Psicológica:

Las pruebas de evaluación psicológica pretenden evaluar la respuesta de cada persona frente a diferentes estímulos de la vida cotidiana, para observar el comportamiento de éstos relacionado con los cambios de la presión arterial y la frecuencia cardiaca.

Prueba de atención a imágenes: Se realizará pidiéndole a usted que observe con atención una serie de 11 imágenes mostradas en la pantalla de un computador que se acompañan de la narración de una historia. Esta prueba tiene una duración aproximada de 10 minutos en los cuales se medirá su tensión arterial y frecuencia cardiaca.

Prueba de atención a palabras: Se realizará pidiéndole a usted que observe con atención una serie de 60 palabras mostradas en la pantalla de un computador durante un minuto. Se le pedirá que identifique las palabras mostradas y se grabarán sus respuestas para una evaluación posterior. Esta prueba tiene una duración aproximada de 5 minutos en los cuales se medirá su tensión arterial y frecuencia cardiaca.

Prueba de discurso: Se realizará pidiéndole a usted que elabore un discurso sobre un tema descrito por los investigadores por un tiempo de 4 minutos. Dicho discurso será grabado para una posterior evaluación. Toda la información almacenada será conocida solo por los investigadores del estudio y se guardará máxima reserva de la misma, haciendo uso de ella solo para fines investigativos. La prueba tiene una duración aproximada de 10 minutos en la cual se le medirá su tensión arterial y frecuencia cardiaca.

Prueba de función vascular Vasodilatación mediada por flujo:

En una camilla adecuada se le colocará un brazalete para tomar la presión arterial en su brazo derecho. El brazalete se inflará para evitar el flujo de sangre por 5 minutos, lo cual puede ocasionar una sensación de hormigueo pasajera. Durante la prueba se realizará durante 20 minutos una ecografía de la arteria del brazo, este examen consiste en la medición de la circulación del brazo mediante un dispositivo (parte del ecógrafo) que permite captar la imagen del flujo sanguíneo, únicamente con colocarlo suavemente sobre la piel.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Toda la información generada por este estudio (incluyendo los exámenes de laboratorio) será únicamente usada con fines investigativos relacionados con el objetivo del estudio. Usted recibirá copia de los resultados de cada uno de los exámenes realizados.

A usted se le realizará una consulta psiquiátrica al iniciar al estudio para la valoración de su Depresión y se le realizará un seguimiento médico de 6 meses durante el estudio para el control de su enfermedad.

Usted no recibirá ninguna retribución económica por participar en este estudio. La participación en este estudio no representa ningún gasto adicional para usted. Las pruebas de laboratorio y exámenes especiales que se tomarán serán cubiertas con fondos del proyecto de investigación.

Si usted se enferma o sufre alguna lesión como consecuencia directa de las pruebas y exámenes que se le realizan en el estudio, el instituto de investigaciones de la Fundación Cardiovascular de Colombia pagará los costos razonables del tratamiento médico en la medida en que éstos no sean cubiertos por su seguro médico u hospitalario, por terceros, o por un programa gubernamental que proporciona cobertura. No se dispone de otra forma de compensación.

Las pruebas y exámenes incluidos en este proyecto se consideran de riesgo mínimo según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia

CONFIDENCIALIDAD DE LOS REGISTROS

Los nombres de todas las personas que se encuentran participando en este estudio se mantendrán en estricta reserva. Los resultados del estudio podrán ser publicados en diferentes revistas médicas sin revelar su nombre. Usted es libre de retirarse de este estudio en cualquier momento si lo desea, lo cual no repercutirá en su cuidado médico.

De igual forma el investigador podrá tomar la decisión de retirarlo del estudio si lo considera conveniente o si contribuye a beneficio en su salud.

Los miembros del grupo investigador están en disposición de brindarle ahora y en el futuro cualquier información o pregunta que le surja acerca del estudio y los procedimientos. Si tiene alguna duda puede contactar al Dr. Ronald Garcia al teléfono 6396767 Ext. 216-816 o al celular 3153630025, o al Dr Carlos Barrera al teléfono 6436124 ext 130 o al celular 3107745577.

PARTICIPANTE

He leído, comprendido y recibido copia del presente consentimiento informado y consiento en participar en este estudio.

Nombre _____ Firma: _____

Cédula N° _____ De: _____

Ciudad: _____ Fecha: _____

Dirección: _____

TESTIGOS

1) Nombre: _____ Firma: _____

Fecha: _____

Parentesco con el participante: _____

Dirección: _____ Teléfono _____

2) Nombre: _____ Firma: _____

Fecha: _____

Parentesco con el participante: _____

Dirección: _____ Teléfono _____

INVESTIGADOR QUE BRINDA EL CONSENTIMIENTO

Nombre: _____ Firma: _____

Ciudad: _____ Fecha: _____

ANEXO D – FORMATO DE HISTORÍA CLÍNICA (CRF)

FACED Colciencias Código - 65660416494	Código del Participante					1	<i>INSTITUTO DE INVESTIGACIONES</i> CASO
	Iniciales del participante						

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
 FUNDACIÓN CARDIOVASCULAR DE COLOMBIA

**EVALUACION DE LA FUNCION AUTONOMICA CARDIACA
 Y LA FUNCION ENDOTELIAL EN PACIENTES CON
 DEPRESION MAYOR**

ESTUDIO FACED

CRF – CASO

INFORMACIÓN CONFIDENCIAL



HISTORIA CLINICA (INGRESO)

INFORMACION GENERAL

ELEGIBILIDAD

HISTORIA CLINICA

EXAMEN FISICO

ENCUESTA ESTRUCTURADA DSM-IV EJE I

EXÁMENES DE LABORATORIO

ELEGIBILIDAD DEL PARTICIPANTE

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

CASOS		
ESCALA DE DEPRESION DE ZUNG CON PUNTAJE >50.	SI	NO
RANGO DE EDAD: 18 A 45 AÑOS.	SI	NO
DIAGNOSTICO DSM-IV-TR. PARA TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR.	SI	NO

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

DIAGNOSTICO PREVIO DE HIPERTENSION ARTERIAL	SI	NO	DIAGNOSTICO PREVIO DE ENFERMEDAD HEPATICA.	SI	NO
DIAGNOSTICO PREVIO DE DISLIPIDEMIA	SI	NO	DIAGNOSTICO PREVIO DE ENFERMEDAD RENAL.	SI	NO
DIAGNOSTICO PREVIO DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA (ANGINA, IAM).	SI	NO	DIAGNOSTICO PREVIO DE DISAUTONOMIA PRIMARIA.	SI	NO
DIAGNOSTICO PREVIO DE ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA.	SI	NO	DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD INMUNOLOGICA ACTIVA.	SI	NO
DIAGNOSTICO PREVIO DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.	SI	NO	CIRUGIA GENERAL RECIENTE (30 DIAS PREVIOS A LA INCLUSION).	SI	NO
DIAGNOSTICO PREVIO DE CANCER DE CUALQUIER TIPO.	SI	NO	MUJER EN ESTADO DE EMBARAZO.	SI	NO
DIAGNOSTICO PREVIO DE DIABETES MELLITUS.	SI	NO			
DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD MENTAL PREVIA O ACTIVA DIFERENTE AL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR. TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR, TRASTORNOS DE ANSIEDAD, ABUSO DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS)				SI	NO
DIAGNOSTICO DE TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR O EPISODIO DEPRESIVO MAYOR CON SINTOMAS PSICOTICOS.				SI	NO
DIAGNOSTICO DE TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR O EPISODIO DEPRESIVO MAYOR CON IDEACION, GESTO O INTENTO SUICIDA.				SI	NO
DESEO EXPRESO DE NO PARTICIPAR O LA INCAPACIDAD DE FIRMAR EL CONSENTIMIENTO INFORMADO POR PARTE DEL SUJETO O ACUDIENTE.				SI	NO

PACIENTE ELEGIBLE: SI NO

DATOS DE QUIEN DILIGENCIA EL FORMATO

NOMBRE				TELEFONO						
FECHA DE DILIGENCIAMIENTO	DIA			MES			AÑO			

FACED Colciencias Código - 65660416494	Código del Participante					1	<i>INSTITUTO DE INVESTIGACIONES</i> CASO
	Iniciales del participante						

ANTECEDENTES

PATOLÓGICOS

		Años con el Dx				Años con el Dx	
1 ACCIDENTE ISQUEMICO TRANSITORIO	No	Si		20 ESTENOSIS MITRAL	No	Si	
2 ANEURISMA DEL SEPTUM AURICULAR	No	Si		21 FIBRILACION AURICULAR	No	Si	
3 ANGINA ESTABLE	No	Si		22 FORAMEN OVAL PERMEABLE	No	Si	
4 ANGINA INESTABLE	No	Si		23 HIPERTENSION ARTERIAL	No	Si	
5 CALCIFICACION DEL ANILLO MITRAL	No	Si		24 HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQ	No	Si	
6 CARDIOMIOPATIA ISQUEMICA	No	Si		25 HOMOCISTEINEMIA	No	Si	
7 DIABETES MELLITUS	No	Si		26 IAM EL ULTIMO AÑO	No	Si	
8 DISLIPIDEMIA	No	Si		27 MIGRAÑA	No	Si	
9 DISQUINECIA VENTRICULAR	No	Si		28 OTRAS ENF VALVULARES	No	Si	
10 ECV PREVIO	No	Si		29 PROLAPSO MITRAL	No	Si	
11 ENDOCARDITIS INFECCIOSA	No	Si		30 TEP	No	Si	
12 ENDOCARDITIS NO BACTERIANA	No	Si		31 ENFERMEDAD DE CHAGAS	No	Si	
13 ENFERMEDAD AUTOINMUNE	No	Si		32 FALLA CARDIACA	No	Si	
14 ENFERMEDAD PSIQUIATRICA	No	Si		33 CARDIOMIOPATIA DILATADA	No	Si	
15 ENFERMEDAD VASCULAR PERIFERICA	No	Si		34 INSUFICIENCIA VENOSA	No	Si	
16 EPOC	No	Si		35 TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	No	Si	
17 ESTADO HIPERCOAGULABILIDAD	No	Si		36 TROMBOEMBOLISMO PULMONAR	No	Si	
18 ESTENOSIS AORTICA	No	Si		37 OTRO	No	Si	
19 ESTENOSIS CAROTIDEA	No	Si					

CUAL: _____

QUIRÚRGICOS

		Años de cirugía		¿Cuál?
Si	No			
Si	No			
Si	No			
Si	No			
Si	No			

FACED Colciencias Código - 65660416494	Código del Participante					1	<i>INSTITUTO DE INVESTIGACIONES CASO</i>
	Iniciales del participante						

FAMILIARES

Marcar con una X si existe el antecedente

	PADRES (A)	HERMANOS (B)	HIJOS (C)	NIETO O ABUELO (D)	TIOS (E)
1 HTA					
2 ECV					
3 DM					
4 CANCER					
5 EPOC					
6 DISLIPIDEMIA					
7 IAM					
8 ENF VASCULAR PERIFERICA					
9 DEMENCIA					
10 N/A					

FARMACOLÓGICOS (Medicación de uso permanente)

			DOSIS (mg D/a) m	Genérico				DOSIS (mg D/a) m	Genérico
	No	Si				No	Si		
1 AINES	No	Si			15 DIGITALICOS	No	Si		
2 AINES COX-2	No	Si			16 ESPIRONOLACTONA	No	Si		
3 ANTIARRITMICOS	No	Si			17 ESTATINAS	No	Si		
4 ANTICONVULSIVANTES	No	Si			18 FIBRATOS	No	Si		
5 ANTIDEPRESIVOS	No	Si			19 DIURETICOS	No	Si		
6 ANTIPSICOTICOS	No	Si			20 HIPOGLICEMIANTES ORALES	No	Si		
7 CARBONATO DELITIO	No	Si			21 IECA	No	Si		
8 ANSIOLITICOS	No	Si			22 INHIBORES RCPTS ADP	No	Si		
9 PSICOESTIMULANTES	No	Si			23 INSULINA CRISTALINA	No	Si		
10 SEDNTES HIPNOTICOS	No	Si			24 INSULINANPH	No	Si		
11 ARA II	No	Si			25 NITRATOS	No	Si		
12 ASA					26 WARFARINA				
13 BETABLOQUEADORES					27 ANTIACIDOS				
14 CALCIO ANTAGONISTA	No	Si							

OTROS TRATAMIENTOS PERMANENTES

--	--	--

FACED Colciencias Código - 65660416494	Código del Participante					1	INSTITUTO DE INVESTIGACIONES CASO
	Iniciales del participante						

EXAMEN FISICO

PRESION ARTERIAL primera toma / mmHg TEMPERATURA axilar . °C
 PRESION ARTERIAL Segunda Toma / mmHg

FRECUENCIA RESPIRATORIA Resp/min. FRECUENCIA CARDIACA Lat/min.

TALLA . Cms. PESO . Kgs.

Estado de Conciencia: Alerta Somnoliento Estuporoso Comatoso

EXAMEN FISICO GENERAL

¿El sujeto presenta anomalía en alguno de los siguientes órganos o regiones anatómicas? En caso de marcar SI especifique el hallazgo:

OJOS	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>	Cual?	<input type="text"/>
OIDOS, NARIZ Y GARGANTA	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>	Cual?	<input type="text"/>
CUELLO Y TIROIDES	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>	Cual?	<input type="text"/>
CORAZON	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>	Cual?	<input type="text"/>
PULMONES	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>	Cual?	<input type="text"/>
ABDOMEN	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>	Cual?	<input type="text"/>
NODULOS LINFATICOS	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>	Cual?	<input type="text"/>
EXTREMIDADES	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>	Cual?	<input type="text"/>
PIEL	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>	Cual?	<input type="text"/>
OTROS	NO <input type="checkbox"/>	SI <input type="checkbox"/>	Cual?	<input type="text"/>

Ritmo Cardiaco Rítmico Arritmico

Soplo cardiaco en sistole Ausente G1/3 G2/3 G3/3
 Soplo cardiaco en diástole Ausente G1/3 G2/3 G3/3

Soplo carotídeo derecho Ausente G1/3 G2/3 G3/3
 Soplo carotídeo izquierdo Ausente G1/3 G2/3 G3/3

Pulso radial derecho Ausente Diminuido Normal No Aplica
 Pulso radial izquierdo Ausente Diminuido Normal No Aplica
 Pulso pedio derecho Ausente Diminuido Normal No Aplica
 Pulso pedio izquierdo Ausente Diminuido Normal No Aplica

**ANEXO E – LISTA DE ALIMENTOS COM ALTO
CONTEÚDO DE NITRATOS**

DIETA LIBRE DE NITRITOS NITRATOS

Alimentos que no se deben consumir 24 horas previas al examen:

- Verduras de todo tipo
- Tubérculos
- Raíces
- Agua mineral
- Cerveza
- Vino
- Alcohol
- Jugos de verduras (Tomates, zanahorias, etc)
- Comida en lata
- Salsa de tomate
- Papas fritas u otros fritos empaquetados
- Chorizos
- Tabaco para masticar
- Condimentos a base de hierbas
- Conservantes (E 250, E 251, E 252)
- Todo tiempo de medicamento a base de nitroglicerina.

ANEXO F- INVENTÁRIO DE ANSIEDADE-ESTADO DE STAI

INSTRUCCIONES

A continuación encontrará algunas de las expresiones que la gente usa para describirse así mismo. Lea cada frase y señale con una X (equis) la puntuación 0 a 3 que indique mejor cómo se **SIENTE UD. AHORA MISMO**, es decir, **en éste momento**. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa su situación presente, tenga en cuenta que:

1 = NADA; 2 = UN POCO 3 = MAS O MENOS 4 = MUCHO.

1	Me siento calmado	1	2	3	4*
2	Me siento seguro	1	2	3	4*
3	Estoy tenso	1	2	3	4
4	Estoy contrariado	1	2	3	4
5	Me siento cómodo (estoy a gusto)	1	2	3	4*
6	Me siento alterado	1	2	3	4
7	Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras	1	2	3	4
8	Me siento descansado	1	2	3	4*
9	Me siento angustiado	1	2	3	4
10	Me siento confortable	1	2	3	4*
11	Tengo confianza en mí mismo	1	2	3	4*
12	Me siento nervioso	1	2	3	4
13	Estoy desasosegado (agitado)	1	2	3	4
14	Me siento muy "atado" (como oprimido)	1	2	3	4
15	Estoy relajado	1	2	3	4*
16	Me siento satisfecho	1	2	3	4*
17	Estoy preocupado	1	2	3	4
18	Me siento aturdido y sobreexcitado	1	2	3	4
19	Me siento alegre	1	2	3	4*
20	En este momento me siento bien	1	2	3	4*

**ANEXO G – IMAGENS DOS DIAPOSITIVOS E TEXTO DA NARRAÇÃO DO
TESTE DE MEMÓRIA EMOCIONAL**

FASE 1 – Imagens iguais e narrações iguais para ambas as versões**Slide número 1:**

Narração: La madre y el hijo están saliendo de casa por la mañana.
A mãe e o filho estão saindo de casa pela manhã.

Slide número 2:

Narração: Ella está llevando al hijo a visitar el lugar donde el padre trabaja.
Ela está levando ao filho visitar o lugar onde o pai trabalha.

Slide número 3:

Narração: El padre es un técnico de laboratorio en el hospital de urgencia.
O pai é um técnico de laboratório no hospital de urgência.

Slide número 4:

Narração: Ellos miran antes de atravesar la calle transitada.
Eles olham antes de atravesar a rua movimentada.

FASE 2 – Imagens iguais e narrações diferentes para cada versão.**Slide número 5:****Versão Neutra:**

Narração: En el camino ellos ven un accidente de carro. El niño para y mira interesado.

No camino eles vêem um acidente de carro. O menino para e olha interessado.

Versão Emocional:

Narração: En el camino, mientras atravesaban La calle, el niño sufre un accidente terrible y queda gravemente herido.

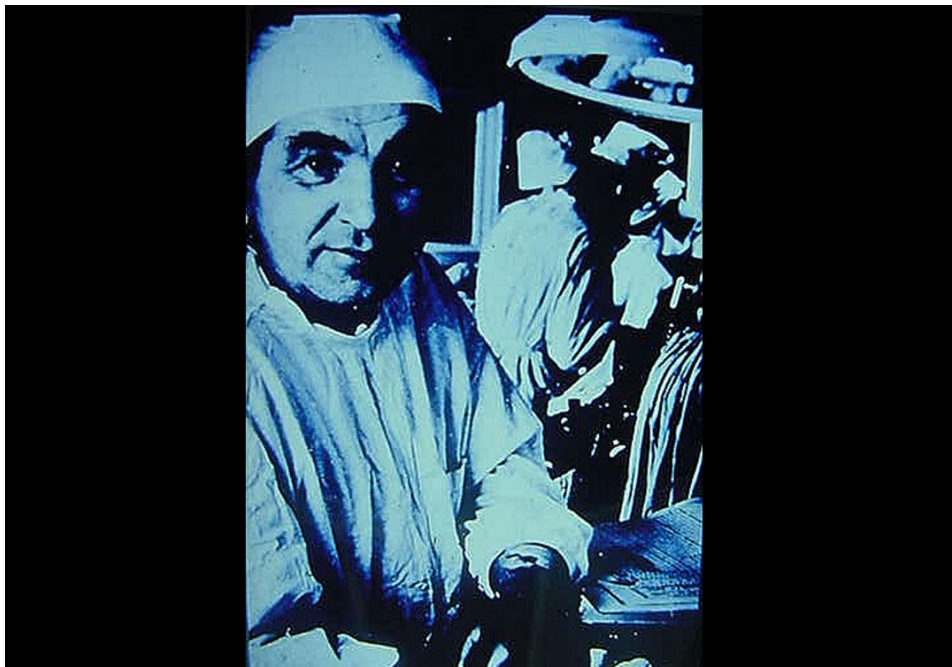
No camino, ao atravessar a pista, o menino sofre um acidente terrível e fica gravemente ferido.

Slide número 6:**Versão Neutra:**

Narração: Em el hospital los médicos se están preparando para un entrenamiento en la atención de urgencias y el niño fue invitado.
No hospital os médicos estão se preparando para um treinamento na atenção de emergências e o menino foi convidado.

Versão Emocional:

Narração: En el hospital los médicos están preparando la sala de urgencias a donde el niño fue llevado.
No hospital os médicos estão preparando a sala de emergência onde o menino foi levado.

Slide número 7:**Versão Neutra:**

Narração: Durante toda la mañana los médicos hicieron el entrenamiento para la atención de urgencias.
Durante toda a manhã os médicos fizeram o treinamento para a atenção de emergências.

Versão Emocional:

Narração: Durante toda la mañana los médicos lucharon por salvar la vida del niño.
Durante toda a manhã os médicos lutaram por salvar a vida do menino.

Slide número 8:**Versão Neutra:**

Narração: Los artistas fueron capaces de usar trucos para imitar heridas de las personas durante el entrenamiento para la atención de urgencias.
Os artistas conseguiram usar truques para imitar feridas das pessoas durante o treinamento para a atenção de emergências.

Versão Emocional:

Narração: Los médicos fueron capaces de suturar los pies mutilados del niño.
Os médicos conseguiram suturar os pés decepados da criança.

FASE 3 – Imagens iguais e narração similar para ambas as versões**Slide número 9:****Versão Neutra:**

Narração: Después del entrenamiento, mientras el padre quedo cuidando del niño, la madre salió para llamar a la escuela de su otro hijo.
Depois do treinamento, enquanto o pai ficou cuidando do menino, a mãe saiu para ligar para a escola do seu outro filho.

Versão Emocional:

Narração: Después de la cirugía, mientras el padre quedó con el niño, la madre salió para llamar a la escuela de su otro hijo.
Depois da cirurgia, enquanto o pai ficou com o menino, a mãe saiu para ligar para a escola do seu outro filho.

Slide número 10:**Versão Neutra:**

Narração: Sabiendo que estaba atrasada, ella llama a la escuela para avisar que luego irá a recoger al hijo.
Sabendo qu estava atrasada, ela liga para a escola para avisar que depois irá apanhar o filho.

Versão Emocional:

Narração: Sintiéndose nerviosa, ella llama a la escuela para avisar que luego irá a recoger al hijo.
Sentindose nervosa, ela liga para a escola para avisar que depois irá apanhar o filho.

Slide número 11:**Versão Neutra e Emocional:**

Narração: Yendo a recoger al hijo, Ella llama un taxi em la parada de bus número nueve.
Indo apanhar o filho, ela chama um táxi na parade de ônibus número nove.

**ANEXO H – QUESTIONÁRIO DE RECONHECIMENTO PARA CADA
VERSÃO DO TESTE DE MEMÓRIA EMOCIONAL**

**CUESTIONARIO DE EVALUACION MNEMONICO
GRUPO "NEUTRO"**

1.1 Quién aparece en la primera foto?

- a) una madre y su hijo
- b) un padre y su hijo
- c) la madre y el padre
- d) ninguno aparece

1.2 Qué están haciendo la madre y el hijo?

- a) comiendo en la mesa
- b) saliendo de la casa
- c) caminando
- d) andando en carro

1.3 Dónde están parados la madre y el hijo?

- a) frente a la escuela
- b) frente al edificio de ellos.
- c) en la parada de bus
- d) cerca del carro de ellos

1.4 Qué está haciendo la madre?

- a) cerrando la puerta
- b) amarrando el cordón del zapato del hijo
- c) entrando en el carro
- d) de pie en frente de la puerta

1.5 Qué se ve en la parte inferior de la foto?

- a) grama
- b) árboles
- c) escalones
- d) una rampa de garaje

1.6Cuál es el color de los escalones?

- a) gris
- b) rojo
- c) verde
- d) negro

1.7 Qué está cargando el niño?

- a) un balón de fútbol
- b) un porta comidas
- c) una bolsa
- d) un osito de peluche

1.8 Qué parte del día era?

- a) mañana
- b) tarde
- c) noche

d) no es dicho

2.1 Quién aparece en la segunda foto?

- a) la madre
- b) el hijo
- c) la madre y el hijo
- d) la madre, el hijo y una persona al fondo

2.2 Qué están haciendo la madre y el hijo?

- a) están de pie
- b) están sentados
- c) están caminando
- d) están corriendo

2.3 Para dónde están yendo?

- a) para la escuela
- b) a hacer compras
- c) al lugar de trabajo del padre
- d) al lugar de trabajo de la madre

2.4 La persona que cuenta la historia dijo que:

- a) ellos habían planeado esta visita hacia mucho tiempo
- b) decidieron salir de repente
- c) salieron después de recibir una llamada
- d) no fue dicho nada respecto a esto

2.5 La cara de ellos caminando es?

- a) normal
- b) triste
- c) alegre
- d) de rabia

2.6Cuál es la parte del cuerpo del niño que se puede ver en esta foto?

- a) el cuerpo entero
- b) de hombros para arriba
- c) de cintura para arriba
- d) de la rodilla para arriba

3.1 Quién aparece en la próxima foto?

- a) la madre y el hijo
- b) el padre
- c) todos los tres
- d) un hospital

3.2 La persona que cuenta la historia dijo que la ocupación del padre era:

- a) profesor
- b) médico
- c) técnico de laboratorio
- d) aseador del hospital

3.3 Qué está haciendo el padre en esta foto?

- a) trabajando en una mesa de laboratorio
- b) mirando en un espejo
- c) barriendo el piso
- d) posando para la foto mirando directamente para usted

3.4 En la foto del padre, al fondo aparece

- a) una puerta
- b) una ventana.
- c) unos frascos y potes con productos químicos
- d) un aparato de ver de cerca, un microscopio

3.5 El padre:

- a) usa lentes
- b) tiene barba
- c) tiene barba y usa lentes
- d) ninguno de los dos

4.1 Quién aparece en la próxima foto?

- a) la madre
- b) la madre y el hijo
- c) el padre y el hijo
- d) nadie

4.2 Qué están haciendo la madre y el hijo?

- a) entrando a un carro
- b) entrando a un bus
- c) parados en un semáforo
- d) mirando antes de atravesar la calle

4.3 Qué aparece al fondo de esta foto?

- a) árboles
- b) una casa
- c) un muro
- d) una bicicleta

4.4 Ellos están de pie próximos a:

- a) un semáforo
- b) un carro estacionado
- c) un poste de luz
- d) un cartel

5.1 Qué aparece en la próxima foto?

- a) un cruce
- b) una ambulancia
- c) un carro parado
- d) un remolque llevando un carro

5.2 Qué pasó en esta foto?

- a) el niño vio un accidente horrible
- b) un carro atropelló el niño
- c) el niño vio un carro dañado
- d) ellos pasaron por un choque de automóviles

5.3 El narrador dijo que el niño:

- a) quedó un poco asustado
- b) quería parar y mirar dentro del carro
- c) paró y miró interesado el carro dañado
- d) no vio el carro

5.4 Quién se ve en esta foto?

- a) la madre
- b) el niño
- c) algunas personas desconocidas
- d) nadie

5.5 El color del carro era?

- a) verde
- b) gris
- c) rojo
- d) azul

5.6 El carro estaba:

- a) de frente para usted
- b) tumbado de lado
- c) atravesado
- d) de reversa

5.7 En esta foto aparece un carro y?

- a) una bicicleta
- b) una cesta de basura
- c) pedazos de vidrio quebrado
- d) una escalera

5.8 El color de la cesta de basura era?

- a) marrón
- b) amarillo
- c) blanco
- d) naranja

6.1 Qué aparece en la próxima foto?

- a) un remolque
- b) una ambulancia
- c) una calle transitada
- d) un hospital

6.2 **Cuál es el color del hospital?**

- a) verde
- b) amarillo claro
- c) marrón
- d) de dos colores

6.3 **Qué tipo de vehículo aparece frente al hospital?**

- a) un carro
- b) una ambulancia
- c) camión de entrega
- d) ninguno

6.4 **Que parte del hospital se ve?**

- a) la entrada del hospital
- b) el muro y el portón
- c) muchos pisos y el techo
- d) todo el hospital

7.1 **Que aparece en la próxima foto?**

- a) la madre
- b) médicos
- c) el padre
- d) enfermeras

7.2 **Dónde están los médicos?**

- a) en el centro quirúrgico
- b) se preparan para entrar a la sala de cirugía
- c) en el corredor
- d) cerca de la puerta

7.3 **Los médicos estaban:**

- a) hablando con los padres del niño
- b) haciendo un entrenamiento de atención de emergencia
- c) operando al niño
- d) no fue dicho

7.4 **Quién aparece en esta foto?**

- a) el niño y los médicos
- b) algunos médicos al fondo
- c) algunos médicos al fondo y uno al frente
- d) dos médicos al frente y algunos atrás

7.5 **El médico del frente está usando:**

- a) una bata quirúrgica
- b) una bata quirúrgica y un gorro
- c) lentes y un gorro
- d) todo lo anterior

7.6 **Cuál es la expresión del rostro de él?**

- a) triste
- b) alegre
- c) normal
- d) impactado

7.7 **La persona que contó la historia dijo que los médicos trabajaron:**

- a) durante toda la mañana
- b) durante todo el día
- c) durante toda la tarde
- d) no fue dicho

8.1 **Qué aparece en la próxima foto?**

- a) médicos conversando con enfermeras
- b) la madre y el padre
- c) una persona en el entrenamiento de emergencia
- d) el padre y el niño

8.2 **Qué fue hecho?**

- a) el niño fue puesto en el aparato de radiografía
- b) fue usada pintura para imitar heridas
- c) él fue llevado en una camilla para la sala de operación para el entrenamiento
- d) no fue dicho

8.3 **Cuál es la parte del cuerpo (del niño/ de la persona) que es vista?**

- a) solamente la cabeza
- b) el cuerpo entero
- c) solamente las piernas
- d) solamente el pecho

8.4 **Dónde se veían las cicatrices en el niño /persona?**

- a) en el muslo
- b) cerca del tobillo
- c) en las rodillas
- d) no se veían cicatrices

8.5 **Qué más se ve además de las piernas?**

- a) un instrumento quirúrgico
- b) una jeringa de inyección
- c) una almohada
- d) nada más

8.6 **Cuál es la posición de la persona / niño?**

- a) acostada (o) boca abajo
- b) acostada (o) boca arriba
- c) acostada (o) de lado
- d) sentada (o)

- 9.1 En la próxima foto quién sale del hospital**
- a) el padre
 - b) la madre
 - c) la madre y el hijo
 - d) la madre y el padre
- 9.2 Porqué sale la madre?**
- a) para llamar a sus padres
 - b) porque está atrasada para el trabajo
 - c) para llamar a la escuela de su otro hijo
 - d) porque tiene un compromiso
- 9.3 Qué está llevando ella en la mano?**
- a) su bolso
 - b) sus llaves
 - c) un balón de fútbol
 - d) nada
- 9.4 Ella está andando próxima a:**
- a) una delegación de policía
 - b) una parada de bus
 - c) una parada de taxis
 - d) un edificio
- 9.5 Ella está andando para:**
- a) una señal de tránsito
 - b) una parada de taxis
 - c) un vendedor ambulante
 - d) un teléfono público
- 9.6Cuál es la dirección en que ella está caminando?**
- a) en su dirección
 - b) de espalda para usted
 - c) andando para la izquierda
 - d) andando para la derecha
- 9.7 Dónde está el bolso de la madre?**
- a) en la mano de ella
 - b) en el hombro de ella
 - c) ella no está cargando un bolso
- 10.1 Dónde está la madre?**
- a) en un carro de policía
 - b) en la calzada
 - c) en el teléfono público
 - d) entrando a un taxi
- 10.2 A quién está llamando la madre?**
- a) a sus padres
 - b) a su jefe
 - c) a la escuela de su hijo

d) una empresa de taxis

10.3 Mientras ella habla por teléfono en qué se está apoyando?

- a) un balón de fútbol
- b) su bolso
- c) un directorio telefónico
- d) una puerta

10.4 La persona que cuenta la historia dijo que la madre estaba:

- a) triste
- b) nerviosa
- c) atrasada
- d) agitada

11.1 Dónde está la madre en la siguiente foto?

- a) en una parada de bus
- b) en una parada de taxi
- c) en casa
- d) atrás de su oficina

11.2 Qué está haciendo ella en la parada de bus?

- a) esperando por un bus
- b) llamando un taxi
- c) atravesando la calle
- d) buscando sus llaves

11.3 Para dónde está yendo ella?

- a) a hablar con la profesora de su hijo
- b) a recoger a su otro hijo
- c) a la casa de sus padres
- d) no quedó claro

11.4 Qué aparece a la derecha, frente a la madre?

- a) Un semáforo
- b) un banco
- c) una señal de tránsito de límite de velocidad
- d) un bus que se está aproximando

11.5Cuál es el límite de velocidad?

- a) 60 Km
- b) 30 Km
- c) 50 Km
- d) no se puede leer

11.6Cuál es el número de la parada de bus donde ella está esperando?

- a) 3
- b) 12
- c) 9
- d) 15

**CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN MNEMONICO
GRUPO " ALERTAMIENTO EMOCIONAL"**

- 1.1 Quién aparece en la primera foto?
- a. una madre y su hijo
 - b. un padre y su hijo
 - c. la madre y el padre
 - d. ninguno aparece
- 1.2 Qué están haciendo la madre y el hijo?
- a. comiendo en la mesa
 - b. saliendo de la casa
 - c. caminando
 - d. andando en carro
- 1.3 Dónde están parados la madre y el hijo?
- a. frente a la escuela
 - b. frente al edificio de ellos.
 - c. en la parada de bus
 - d. cerca del carro de ellos
- 1.4 Qué está haciendo la madre?**
- a. cerrando la puerta
 - b. amarrando el cordón del zapato del hijo
 - c. entrando en el carro
 - d. de pie frente a la puerta
- 1.5 Qué se ve en la parte inferior de la foto?**
- a. grama
 - b. árboles
 - c. escalones
 - d. una rampa de garaje
- 1.6 Cuál es el color de los escalones?**
- a. gris
 - b. rojo
 - c. verde
 - d. negro
- 1.7 Qué está cargando el niño?**
- a. un balón de fútbol
 - b. un porta comidas
 - c. una bolsa
 - d. un osito de peluche
- 1.8 Qué parte del día era?**
- a. mañana
 - b. tarde
 - c. noche
 - d. no es dicho

2.1 Quién aparece en la segunda foto?

- a. la madre
- b. el hijo
- c. la madre y el hijo
- d. la madre, el hijo y una persona al fondo

2.2 Qué están haciendo la madre y el hijo?

- a. están de pie
- b. están sentados
- c. están caminando
- d. están corriendo

2.3 Para dónde están yendo?

- a. para la escuela
- b. a hacer compras
- c. al lugar de trabajo del padre
- d. al lugar de trabajo de la madre

2.4 La persona que cuenta la historia dijo que:

- a. ellos habían planeado esta visita hacia mucho tiempo
- b. decidieron salir de repente
- c. salieron después de recibir una llamada
- d. no fue dicho nada respecto a esto

2.5 La cara de ellos caminando es?

- a. normal
- b. triste
- c. alegre
- d. de rabia

2.6Cuál es la parte del cuerpo del niño que se puede ver en esta foto?

- a. el cuerpo entero
- b. de hombros para arriba
- c. de cintura para arriba
- d. de la rodilla para arriba

3.1 Quién aparece en la próxima foto?

- a. la madre y el hijo
- b. el padre
- c. todos los tres
- d. un hospital

3.2 La persona que cuenta la historia dijo que la ocupación del padre era:

- a. profesor
- b. médico
- c. técnico de laboratorio
- d. aseo del hospital

3.3 Qué está haciendo el padre en esta foto?

- a. trabajando en una mesa de laboratorio
- b. mirando en un espejo
- c. barriendo el piso
- d. posando para la foto mirando directamente para usted

3.4 En la foto del padre, al fondo aparece:

- a. una puerta
- b. una ventana.
- c. unos frascos y potes con productos químicos
- d. un aparato de ver de cerca, un microscopio

3.5 El padre:

- a. usa lentes
- b. tiene barba
- c. tiene barba y usa lentes
- d. ninguno de los dos

4.1 Quién aparece en la próxima foto?

- a. la madre
- b. la madre y el hijo
- c. el padre y el hijo
- d. nadie

4.2 Qué están haciendo la madre y el hijo?

- a. entrando a un carro
- b. entrando a un bus
- c. parados en un semáforo
- d. mirando antes de atravesar la calle

4.3 Qué aparece al fondo de esta foto?

- a. árboles
- b. una casa
- c. un muro
- d. una bicicleta

4.4 Ellos están de pie próximos a:

- a. un semáforo
- b. un carro estacionado
- c. un poste de luz
- d. un cartel

5.1 Qué aparece en la próxima foto?

- a. un cruce
- b. una ambulancia
- c. un carro parado
- d. un remolque llevando un carro

5.2 Qué pasó en esta foto?

- a. el niño vio un accidente horrible
- b. un carro atropelló el niño
- c. el niño vio un carro dañado
- d. ellos pasaron por un choque de automóviles

5.3 El narrador dijo que el niño:

- a. quedó inconsciente con el golpe
- b. quedó gravemente herido
- c. quedó atrapado debajo del carro
- d. quedó levemente herido

5.4 Quién se ve en esta foto?

- a. la madre
- b. el niño
- c. algunas personas desconocidas
- d. nadie

5.5 El color del carro era?

- a. verde
- b. gris
- c. rojo
- d. azul

5.6 El carro estaba:

- a. de frente para usted
- b. tumbado de lado
- c. atravesado
- d. de reversa

5.7 En esta foto aparece un carro y:

- a. una bicicleta
- b. una cesta de basura
- c. pedazos de vidrio quebrado
- d. una escalera

5.8 El color de la cesta de basura era?

- a. marrón
- b. amarillo
- c. blanco
- d. naranja

6.1 Qué aparece en la próxima foto?

- a. un remolque
- b. una ambulancia
- c. una calle transitada
- d. un hospital

6.2Cuál es el color del hospital?

- a. verde

- b. amarillo claro
- c. marrón
- d. de dos colores

6.3 Qué tipo de vehículo aparece frente al hospital?

- a. un carro
- b. una ambulancia
- c. camión de entrega
- d. ninguno

6.4 Que parte del hospital se ve?

- a. la entrada del hospital
- b. el muro y el portón
- c. muchos pisos y el techo
- d. todo el hospital

7.1 Que aparece en la próxima foto?

- a. la madre
- b. médicos
- c. el padre
- d. enfermeras

7.2 Dónde están los médicos?

- a. en el centro quirúrgico
- b. se preparan para entrar a la sala de cirugía
- c. en el corredor
- d. cerca de la puerta

7.3 Los médicos estaban

- a. hablando con los padres del niño
- b. haciendo un entrenamiento de atención de emergencia
- c. operando al niño
- d. no fue dicho

7.4 Quién aparece en esta foto?

- a. el niño y los médicos
- b. algunos médicos al fondo
- c. algunos médicos al fondo y uno al frente
- d. dos médicos al frente y algunos atrás

7.5 El médico del frente está usando:

- a. una bata quirúrgica
- b. una bata quirúrgica y un gorro
- c. lentes y un gorro
- d. todo lo anterior

7.6Cuál es la expresión del rostro de él?

- a. triste
- b. alegre
- c. normal

d. impactado

7.7 La persona que contó la historia dijo que los médicos trabajaron:

- a. durante toda la mañana
- b. durante todo el día
- c. durante toda la tarde
- d. no fue dicho

8.1 Qué aparece en la próxima foto?

- a. médicos conversando con enfermeras
- b. la madre y el padre
- c. el niño después de la operación
- d. el padre y el niño

8.2 Qué fue hecho?

- a. fue hecho un injerto en las piernas del niño
- b. sus pies fueron suturados
- c. sus piernas quebradas fueron enyesadas
- d. no fue hablado

8.3Cuál es la parte del cuerpo (del niño/ de la persona) que es vista?

- a. solamente la cabeza
- b. el cuerpo entero
- c. solamente las piernas
- d. solamente el pecho

8.4 Dónde se veían las cicatrices en el niño /persona?

- a. en el muslo
- b. cerca del tobillo
- c. en las rodillas
- d. no se veían cicatrices

8.5 Qué más se ve además de las piernas?

- a. un instrumento quirúrgico
- b. una jeringa de inyección
- c. una almohada
- d. nada más

8.6Cuál es la posición de la persona / niño?

- a. acostada (o) boca abajo
- b. acostada (o) boca arriba
- c. acostada (o) de lado
- d. sentada (o)

9.1 En la próxima foto quién sale del hospital

- a. el padre
- b. la madre
- c. la madre y el hijo
- d. la madre y el padre

9.2 Porqué sale la madre?

- a. para llamar a sus padres
- b. porque está atrasada para el trabajo
- c. para llamar a la escuela de su otro hijo
- d. porque tiene un compromiso

9.3 Qué está llevando ella en la mano?

- a. su bolso
- b. sus llaves
- c. un balón de fútbol
- d. nada

9.4 Ella está andando próxima a:

- a. una delegación de policía
- b. una parada de bus
- c. una parada de taxis
- d. un edificio

9.5 Ella está andando para:

- a. una señal de tránsito
- b. una parada de taxis
- c. un vendedor ambulante
- d. un teléfono público

9.6Cuál es la dirección en que ella está caminando?

- a. en su dirección
- b. de espalda para usted
- c. andando para la izquierda
- d. andando para la derecha

9.7 Dónde está el bolso de la madre?

- a. en la mano de ella
- b. en el hombro de ella
- c. ella no está cargando un bolso

10.1 Dónde está la madre?

- a. en un carro de policía
- b. en la calzada
- c. en el teléfono público
- d. entrando a un taxi

10.2 A quién está llamando la madre?

- a. a sus padres
- b. a su jefe
- c. a la escuela de su hijo
- d. una empresa de taxis

10.3 Mientras ella habla por teléfono en qué se está apoyando?

- a. un balón de fútbol
- b. su bolso

- c. un directorio telefónico
- d. una puerta

10.4 La persona que cuenta la historia dijo que la madre estaba:

- a. triste
- b. nerviosa
- c. atrasada
- d. agitada

11.1 Dónde está la madre en la siguiente foto?

- a. en una parada de bus
- b. en una parada de taxi
- c. en casa
- d. atrás de su oficina

11.2 Qué está haciendo ella en la parada de bus?

- a. esperando por un bus
- b. llamando un taxi
- c. atravesando la calle
- d. buscando sus llaves

11.3 Para dónde está yendo ella?

- a. a hablar con la profesora de su hijo
- b. a recoger a su otro hijo
- c. a la casa de sus padres
- d. no quedó claro

11.4 Qué aparece a la derecha, frente a la madre?

- a. Un semáforo
- b. un banco
- c. una señal de tránsito de límite de velocidad
- d. un bus que se está aproximando

11.5Cuál es el límite de velocidad?

- a. 60 Km
- b. 30 Km
- c. 50 Km
- d. no se puede leer

11.6Cuál es el número de la parada de bus donde ella está esperando?

- a. 3
- b. 12
- c. 9
- d. 15