ANDRÉIA ZAVALONI SCALCO

**Avaliação de sistema nervoso simpático
em pacientes deprimidos**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Francisco Lotufo Neto

São Paulo
2005

ANDRÉIA ZAVALONI SCALCO

**Avaliação de sistema nervoso simpático
em pacientes deprimidos**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Francisco Lotufo Neto

São Paulo
2005

Esta tese é dedicada a meus pais, que
sempre me incentivaram e me amaram,
e a André, pelo seu amor e compreensão.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Francisco Lotufo Neto, pelo exemplo, incentivo e aprendizado durante esta pesquisa e durante toda a minha formação profissional.

Ao Dr. João Batista Serro Azul, pelo apoio e colaboração durante todo o processo da pesquisa.

Aos profissionais da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Incor, pela ajuda e ensinamentos em todas as etapas desse trabalho.

À Profa. Dra. Clarice Gorenstein, Prof. Dr. Beny Lafer, Dr. Teng Chei Tung e Dr. Hildeberto Tavares pelas sugestões na banca de qualificação.

À Sra. Eliza Sumie Sogabe Fukushima, pelas cuidadosas orientações que tornaram este trabalho possível.

À Dra. Mônica Zavaloni Scalco, minha irmã, pela ajuda na elaboração deste trabalho, e pelos seus conselhos e acolhimento.

Aos amigos, Dra. Elisa Kijner Gutt, Dr. Hildeberto Tavares e Dra. Juliana Yacubian, pelo companheirismo, incentivo e carinho.

À Srta. Mirtes Soares Joseph e Srta. Rosa Maria Demate, pela ajuda sempre pronta e sincera.

Ao Dr. José Luiz Pacheco, Dr. Márcio Bergamini, residentes da Psiquiatria e a todos os funcionários do Registro Geral do IPq-HC, pela inestimável ajuda na triagem dos pacientes.

À amiga Dra. Adriana Ramacciotti pela revisão do português.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

A todos os pacientes e controles que participaram desta pesquisa.

SUMÁRIO

Lista de siglas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Aspectos gerais.....	1
1.2 Revisão da literatura.....	1
1.2.1 Depressão e aumento da mortalidade.....	1
1.2.2 Depressão e prognóstico de cardiopatias.....	3
1.2.3 Depressão e incidência de eventos cardiovasculares.....	4
1.2.4 Mecanismos de associação.....	6
1.2.4.1 Fatores comportamentais	6
1.2.4.2 Efeitos patofisiológicos.....	7
1.2.4.2.1 Hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal	7
1.2.4.2.2 Atividade plaquetária.....	9
1.2.4.2.3 Disfunção de sistema nervoso autonômico.....	10
1.2.5 Estresse e eventos cardíacos.....	14
1.2.6 Investigação do sistema nervoso autonômico pela técnica da microneurografia.....	16
1.2.7 Resumo.....	19
2 OBJETIVOS.....	21
3 MÉTODOS.....	22

3.1 Critérios de seleção.....	22
3.2 Instrumentos.....	25
3.2.1 Teste de cores	26
3.2.2 Escala de avaliação para depressão de Montgomery e Asberg.....	27
3.2.3 Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Transtornos do Eixo I.....	27
3.3 Procedimentos.....	28
3.3.1 Fluxograma	28
3.3.2 Avaliação da atividade nervosa simpática	29
3.3.2.1 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular	29
3.3.2.2 Avaliação do fluxo sanguíneo muscular	31
3.3.2.3 Avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca	32
3.3.2.4 Protocolo de estresse mental	33
3.4 Análise estatística.....	33
4 RESULTADOS.....	35
4.1 Sujeitos.....	35
4.2 Medidas basais.....	37
4.3 Estresse mental	39
4.3.1 Atividade nervosa simpática muscular.....	40
4.3.2 Frequência cardíaca	41
4.3.3 Pressão arterial.....	43
4.3.3.1 Pressão arterial diastólica	43
4.3.3.2 Pressão arterial sistólica.....	44
4.3.3.3 Pressão arterial média.....	45
4.3.4 Fluxo sanguíneo muscular.....	46

4.3.5 Condutância vascular.....	47
4.4 Correlação entre valores hemodinâmicos basais e escores da MADRS.....	48
5 DISCUSSÃO.....	50
5.1 Aspectos gerais.....	50
5.1.1 Gravidade da depressão.....	51
5.1.2 Sintomas ansiosos.....	54
5.1.3 Subtipo de depressão.....	56
5.1.4 Desequilíbrio entre o sistema simpático e parassimpático.....	57
5.1.5 Características do teste de cores.....	58
5.1.6 Hormônios sexuais.....	59
5.2 Uso da microneurografia em pacientes deprimidos.....	60
5.3 Perspectivas.....	61
6 CONCLUSÕES.....	62
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63

LISTA DE SIGLAS

β-TG	β- tromboglobulina
ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
ANSM	atividade nervosa simpática muscular
CES-D	Center for Epidemiological Studies-Depression Scale
CRH	hormônio liberador de corticotropina
DC	débito cardíaco
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais-IV
ECG	eletrocardiograma em repouso
ECT	eletroconvulsoterapia
FC	frequência cardíaca
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FSM	fluxo sangüíneo muscular
HAM-D	Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
HHA	hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
HU	Hospital Universitário
IAM	infarto agudo do miocárdio
IMC	índice de massa corpórea
Incor	Instituto do Coração
IC	intervalo de confiança
ICC	insuficiência cardíaca congestiva

LCR	líquido cefalorraquidiano
MADRS	Escala de Avaliação para Depressão de Montgomery e Asberg
MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
NE	norepinefrina
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PAM	pressão arterial média
PF4	fator plaquetário 4
RR	risco relativo
SCID-I /P	Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Transtornos do Eixo I
SDNN	<i>standard deviation of all normal R-R intervals</i>
SNA	sistema nervoso autonômico
SNS	sistema nervoso simpático
TSH	hormônio tireotrófico estimulante
USP	Universidade de São Paulo
VFC	variabilidade de frequência cardíaca

RESUMO

Scalco AZ. *Avaliação de sistema nervoso simpático em pacientes deprimidos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 87p.

INTRODUÇÃO: Frente às evidências de que a depressão associa-se a eventos cardíacos, morte súbita, desenvolvimento de coronariopatia, e maior mortalidade por causas cardiovasculares, torna-se muito importante estudar as possíveis causas das alterações cardiovasculares na depressão. Alterações de sistema nervoso autonômico (SNA) vêm sendo descritas em pacientes deprimidos. Os estudos sobre funcionamento do SNA têm utilizado a dosagem de catecolaminas séricas e urinárias e análise de VFC, que são avaliações indiretas do funcionamento do SNA. Avaliações diretas, como a microneurografia, aparentemente ainda não foram utilizadas no estudo do funcionamento do SNA em pacientes com depressão maior. **MÉTODOS:** Neste estudo o comportamento do sistema nervoso simpático em indivíduos deprimidos, em período basal e após teste de estresse mental, foi comparado com controles. Realizaram as avaliações: 19 pacientes com depressão maior e 15 controles, com 18 a 45 anos de idade. Indivíduos que apresentassem condições médicas e/ou uso de medicamentos que pudessem interferir com o comportamento do sistema nervoso autonômico não foram incluídos. A avaliação psiquiátrica incluiu a administração da Escala de avaliação para depressão de Montgomery e Asberg (MADRS) e Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Transtornos do Eixo I - Versão 2.0 (SCID-I /P). Atividade nervosa simpática muscular (ANMS) foi medida pela microneurografia. Fluxo sanguíneo muscular (FSM) no antebraço foi medido pela técnica de peltismografia de oclusão venosa. A pressão arterial (PA) foi monitorizada de forma não invasiva por um manguito inflado automaticamente, e a frequência cardíaca (FC) foi medida por eletrocardiograma. O registro basal foi realizado por 3 minutos, seguido de teste de cores, que foi realizado por 4 minutos. **RESULTADOS:** Os grupos de pacientes deprimidos e controles não diferiram significativamente em relação a idade, peso e índice de massa corpórea. Os grupos de pacientes deprimidos e controles não apresentaram diferenças significativas nos valores de ANSM, PA sistólica, PA diastólica, PA média, FC, FSM e condutância vascular no antebraço no período basal. Não houve diferença significativa na reatividade ao estresse mental entre os grupos. Houve correlação positiva e significativa (0,84; $p=0,0001$) entre os valores de MADRS e de ANSM média no período basal dos pacientes com depressão. Houve correlação positiva e significativa (0,70; $p=0,01$) entre os valores do item tensão da MADRS e de ANSM média no período basal dos pacientes com depressão. **CONCLUSÕES:** Não foram encontradas diferenças nas medidas basais de atividade simpática entre indivíduos deprimidos e controles. Também não foram encontradas diferenças na reatividade cardiovascular a teste de estresse mental entre os grupos. Houve uma correlação positiva e significativa entre sintomas depressivos e atividade nervosa simpática muscular (ANSM), medida por microneurografia. Houve também uma correlação positiva e significativa entre sintomas ansiosos e ANSM.

Descritores: depressão, atividade nervosa simpática, microneurografia, fluxo sanguíneo muscular, estresse mental.

SUMMARY

Scalco AZ. *Evaluation of sympathetic nervous system in depressed patients* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2005. 87p.

INTRODUCTION: It is well established that depression is associated with cardiac events, sudden death, higher cardiovascular mortality and higher incidence of coronary artery disease (CAD). A number of biological mechanisms linking depression and CAD have been identified, including dysregulation of autonomic nervous system (ANS). Studies with heart rate variability and catecholamines measures have been performed in depressed patients. Microneurography is a direct and efficient method to measure sympathetic nerve traffic in humans. To our knowledge, there is no previous study with microneurography in depressed patients. **METHODS:** ANS functioning, during rest and mental stress, in depressed patients was compared to controls. Nineteen depressed patients and 15 controls (18 to 45 years old) were involved in the study. Subjects with medical conditions and/or use of medications that could interfere on ANS were not included. Psychiatric evaluation included the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I/P, Version 2.0) and the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Muscle sympathetic nervous activity (MSNA) was directly measured from the peroneal nerve using microneurography. Forearm blood flow (FBF) was measured by venous occlusion pletysmography. Blood pressure (BP) was monitored noninvasively by an automatic BP cuff, and heart rate (HR) was measured by electrocardiogram. Baseline register was performed by 3 minutes and Stroop color word test was performed for 4 minutes. **RESULTS:** There was no difference in age, weight and body mass index between the two groups studied. No significant difference was found between groups in regard to systolic BP (SBP), diastolic BP (DBP), mean BP (MBP), HR, MSNA, FBF and forearm vascular conductance at baseline. All parameters significantly increased during mental stress in the two groups. The reactivity to mental stress showed no difference between groups. There was a significant positive correlation between MADRS total scores and mean baseline MSNA (0,84; $p=0,0001$) among depressed patients. There was also a significant positive correlation between MADRS tension scores and mean baseline MSNA (0,70; $p=0,01$) among depressed patients. **CONCLUSIONS:** There were no differences in baseline measures of sympathetic activity between depressed patients and controls. The reactivity to mental stress between the groups did not differ as well. There was a positive significant correlation between depressive symptoms and mean baseline MSNA. There was a positive significant correlation between anxiety symptoms and mean baseline MSNA.

Key-words: depression, sympathetic neural activity, microneurography, muscle blood flow, mental stress.

INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos gerais

A associação epidemiológica entre depressão e eventos cardiovasculares tem sido extensivamente descrita na literatura. Pesquisadores vêm buscando esclarecer quais são os mecanismos patofisiológicos relacionados à depressão e envolvidos nessa associação. Foram realizadas inúmeras pesquisas abordando as alterações de eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, alterações de agregação plaquetária e disfunção de sistema nervoso autônomo na depressão (Koslow et al., 1983; Gold et al., 1986; Musselman et al., 1996). Várias evidências apontam para a existência de alterações de sistema nervoso simpático na depressão, embora, até a presente data, tenham sido feitas apenas medidas indiretas de atividade simpática, como dosagem de catecolaminas e análise de variabilidade de frequência cardíaca (Koslow et al., 1983; Dalack, Roose, 1990).

1.2. Revisão da Literatura

1.2.1. Depressão e aumento da mortalidade

Há muito tempo se observa um aumento de mortalidade por causas cardiovasculares em pacientes com doença afetiva. A primeira descrição desse

aumento foi feita por Malzberg (1937) analisando as taxas de mortalidade em pacientes com melancolia involutiva no “New York State Hospital” por um período de 3 anos. Esse estudo encontrou que as taxas de mortalidade eram 6,8 vezes maiores nas mulheres e 6 vezes maiores nos homens com melancolia, sendo que causas cardíacas foram responsáveis por 40% das mortes.

Novas pesquisas confirmaram essa hipótese. Murphy et al. (1987), em estudo prospectivo de 16 anos, constataram que a depressão aumentou o risco de morte, independente de idade ou doença clínica. Em um seguimento de 8000 pessoas na Finlândia, o risco de morte por causas cardiovasculares foi maior em pacientes deprimidos, com ou sem doença cardiovascular prévia (Aromaa et al., 1994). O uso de antidepressivos, provavelmente como marcador da presença de depressão, aumentou a mortalidade de uma população acima de 65 anos independente da presença de doença clínica (Bingefors et al., 1996).

Sintomas depressivos se associaram a aumento de mortalidade por doenças cardiovasculares em 7518 mulheres com 67 anos ou mais, acompanhadas durante 6 anos (RR 1,8; IC 95% 1,2-2,7) (Whooley, Browner, 1998). Da mesma forma, possuir altos escores de sintomas depressivos foi um fator de risco independente para mortalidade em idosos residindo na comunidade (n=5201) no estudo de Schulz et al. (2000). Em uma revisão sistemática sobre mortalidade e depressão, Wulsin et al. (1999) encontraram

que depressão aumenta substancialmente a mortalidade por causas não naturais e por doenças cardiovasculares.

1.2.2. Depressão e prognóstico de cardiopatias

A prevalência de depressão em pacientes cardiopatas vem sendo estimada ao redor de 18% (Carney et al., 1987; Carney et al., 1988_a). Schleifer et al. (1989), avaliando 283 pacientes após infarto agudo do miocárdio (IAM), encontraram depressão maior em 18% deles e depressão menor em 27%.

Após 3 meses, 33% dos pacientes ainda estavam deprimidos. Em estudo no qual foram avaliados 50 pacientes no pré e pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio, depressão foi o diagnóstico psiquiátrico mais freqüente, presente em 28% dos pacientes no pré e 29,2% no pós-operatório (Fráguas Junior, 1995).

Há inúmeras evidências sugerindo que a presença de depressão tem efeito negativo sobre o prognóstico das cardiopatias (Kimball, 1969; Garrity, Klein, 1975; Stern et al., 1977; Carney et al., 1988_a; Ladwig et al., 1991; Roose, Dalack, 1992). Depressão foi fator de risco para mortalidade (n=222) 6 meses após IAM (Frasure-Smith et al., 1993). Em seguimento da mesma amostra por mais 12 meses, possuir escore elevado na escala de Beck aumentou em seis vezes a mortalidade (Frasure-Smith et al., 1995). Depressão também foi um preditor de mortalidade importante em 817 pacientes após revascularização do miocárdio (Blumenthal et al., 2003).

No estudo de Barefoot et al. (1996), pacientes coronariopatas com depressão moderada e grave tiveram um risco de mortalidade por causas cardíacas 69% maior do que indivíduos não deprimidos. Após 10 anos, o risco continuou igualmente alto.

Outras cardiopatias parecem sofrer influência prognóstica da depressão. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) por miocardiopatia dilatada não isquêmica (n=396), foram encontradas maiores taxas de mortalidade em 5 anos nos pacientes com depressão (Faris et al., 2002). Possuir altos escores de depressão foi fator de risco significativo para morte em 502 pacientes com arritmia no “Cardiac Arrhythmia Pilot Study” (Ahern et al., 1990). Em estudo de coorte com 4367 pacientes idosos com hipertensão arterial sistólica, aumento nos escores de depressão durante 4 anos de seguimento foi preditivo de eventos cardiovasculares (Wassertheil-Smoller et al., 1996).

A influência da depressão na morbidade e mortalidade de pacientes com doença coronariana parece ser independente da gravidade da doença cardíaca e da presença de sintomas somáticos (Barefoot et al., 2000).

1.2.3. Depressão e incidência de eventos cardiovasculares

Há evidência robusta e bem controlada de que indivíduos deprimidos sem doença cardíaca possuem risco elevado de virem a apresentar morbidade

cardiovascular (Engel, 1968; Bruhn et al., 1974; Everson et al., 1996; Glassman, Shapiro, 1998).

Anda et al. (1993) encontraram aumento da incidência de doença isquêmica fatal do coração, relacionada a presença de humor depressivo (RR 1,5; IC 95% 1-2,3) e desesperança (RR 1,6; IC 95% 1-2,5), em 2832 adultos. Possuir história de depressão maior aumentou em 4 vezes o risco de ocorrência de IAM em 1551 indivíduos sem doença cardíaca, seguidos durante 13 anos (Pratt et al., 1996).

Uma corte prospectiva de 3701 idosos com idade acima de 70 anos foi estudada durante 6 anos (Penninx et al., 1998). Em 3 ocasiões, foi mensurada sintomatologia depressiva e o risco para ocorrência de eventos cardiovasculares foi comparado entre indivíduos com e sem depressão. Em homens, a incidência de humor depressivo foi associada a maior risco de mortalidade por causas cardiovasculares (RR 1,75; IC 95% 1-3,05), eventos cardiovasculares (RR 2,07; IC 1,44-2,96) e eventos coronarianos (RR 2,03; IC 95% 1,28-3,24).

A presença de depressão aumentou o risco de mortalidade, independente da presença de doença cardíaca, no seguimento de uma coorte de 2847 participantes, com 55 a 85 anos de idade. O risco relativo (RR) de mortalidade foi de 1,6 (IC 95% 1,0-2,7) para indivíduos com doença cardíaca e depressão menor, 1,5 (IC 95% 0,9-2,6) para indivíduos sem doença cardíaca e depressão menor, de 3,0 (IC 95% 1,1-7,8) para indivíduos com doença cardíaca e depressão maior e de 3,9 (IC 95% 1,4-10,9) para indivíduos sem doença

cardíaca e depressão maior, ou seja, foi demonstrado um efeito dose-resposta: quanto mais depressão, maior a mortalidade (Pennix et al., 2001).

Em revisão sistemática realizada por Lett et al. (2004), depressão parece conferir RR entre 1,5 e 2 para o desenvolvimento de doença coronariana, em indivíduos saudáveis. No mesmo estudo, o RR de morbidade e mortalidade cardíaca associado à presença de depressão em indivíduos com doença coronariana foi estimado entre 1,5 a 2,5.

1.2.4. Mecanismos de associação entre depressão e eventos cardíacos

Os mecanismos através dos quais a depressão associa-se a eventos cardíacos podem ser divididos em comportamentais e patofisiológicos diretos (Rozanski et al. 1999).

1.2.4.1. Fatores Comportamentais

Entre os fatores comportamentais, a depressão está associada a tabagismo e não adesão a tratamentos, dietas e exercícios (Blumenthal et al., 1982; Glassman et al., 1990; Carney et al., 1995_a; Zigelstein et al., 1998). Deprimidos pós-infarto do miocárdio, por exemplo, têm baixa aderência a dieta, exercícios, medicações, atividades sociais e interrupção do hábito de fumar (Frasure-Smith et al., 1993).

Variáveis psicológicas medidas pela MMPI (“Minnesota Multiphasic Personality Inventory”), entre elas depressão e ansiedade, associaram-se com não aderência a exercícios, independentemente da condição clínica em 35 pacientes após IAM (Blumenthal et al., 1982).

Em revisão sistemática sobre depressão e mortalidade, Wulsin et al. (1999) encontraram que o aumento de mortalidade por causas cardiovasculares na depressão parece ocorrer tanto por efeito patofisiológico direto como por perda de auto-cuidados.

1.2.4.2. Efeitos Patofisiológicos

Os efeitos patofisiológicos diretos da depressão parecem envolver: hiperatividade do eixo hipotálamo-hipofisário (HHA) , hiper-reatividade plaquetária e disfunção de sistema nervoso autônomo (SNA) (Lett et al., 2004).

1.2.4.2.1. Hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

O eixo HHA é um sistema envolvido na resposta ao estresse. Em resposta a um estressor, neurônios hipotalâmicos aumentam a síntese e liberação de hormônio liberador de corticotropina (CRH), o que promove a secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O ACTH e o sistema nervoso simpático estimulam as glândulas adrenais a secretar cortisol e catecolaminas.

Glicocorticóides adrenais modulam a atividade do eixo HHA, provendo estímulo inibitório para a hipófise, hipocampo e hipotálamo (Grippe e Johnson, 2002).

Vários estudos demonstraram que depressão está associada com hiperatividade do eixo HHA. Pacientes deprimidos tendem a exibir aumento das glândulas adrenais e pituitária, maiores níveis basais de cortisol e não supressão de secreção de cortisol endógeno após administração de dexametasona (Gold et al., 1986; Yeith et al., 1994; Musselman et al., 1998).

Investigadores identificaram concentrações elevadas de CRH no líquido cefalorraquidiano (LCR) de indivíduos deprimidos (Nemeroff et al., 1984; Banki et al., 1992). Níveis de CRH aumentados foram também encontrados nos núcleos paraventriculares do hipotálamo de pacientes com depressão (Raadsheer et al., 1995). Além do mais, quando esse hormônio é administrado intraventricularmente em ratos ou macacos, ele induz o aparecimento de quadro que se assemelha a depressão, caracterizado por diminuição da ingestão alimentar e da atividade sexual, distúrbios do sono e comportamento motor alterado (Sirinathsinghji et al., 1983; Krahn et al., 1988; Glowa, Gold, 1991).

Interações entre o eixo HHA e o sistema nervoso simpático (SNS) podem estar envolvidas no risco de eventos cardiovasculares encontrado na depressão (Musselman et al., 1998; Grippe, Johnson, 2002). Vias de CRH possuem conexões para componentes do sistema nervoso autônomo central. Em estudos com animais, a administração intracerebroventricular de CRH aumentou os níveis plasmáticos de norepinefrina (NE) e deflagrou um súbito

aumento de pressão arterial (PA), ou seja, CRH parece agir em sistema nervoso central estimulando fluxo simpático (Brown et al., 1982; Fisher et al., 1983).

A conexão entre o eixo HHA, SNS e depressão pode envolver a reposta ao estresse. A presença de estressores exógenos influencia o humor e é um componente importante na etiologia da depressão. Além disso, é descrito como desencadeante de eventos cardiovasculares (Grippe, Johnson, 2002).

1.2.4.2.2. Atividade plaquetária

Estudos confirmam a associação entre maior agregação plaquetária e aumento de mortalidade em pacientes com coronariopatia (Flores, Sheridan, 1994). O mecanismo proposto é a ativação plaquetária no vaso, a qual libera substâncias como fator plaquetário 4 (PF4), β - tromboglobulina (β -TG) e serotonina, induzindo agregação plaquetária e vasoconstrição (Nilsson et al., 1992; Cerrito et al., 1993).

Pacientes com depressão mostraram maior ativação plaquetária basal e maior responsividade plaquetária a mudanças ortostáticas em comparação a controles normais (Musselman et al., 1996). Laghrissi-Thode et al. (1997) encontraram maiores níveis de PF4 e β -TG em pacientes deprimidos com coronariopatia comparados com coronariopatas não deprimidos e controles normais, evidenciando aumento da reatividade plaquetária e maior liberação de

produtos plaquetários nesses pacientes. Essa alteração pode ser um marcador prognóstico de morte cardíaca em pacientes deprimidos coronariopatas.

Além disso, observaram-se maiores níveis de cálcio intracelular em pacientes deprimidos após estimulação, comparados com controles normais. Já que elevações de cálcio intracelular são mediadoras de agregação plaquetária, esse aumento em pacientes deprimidos pode contribuir para o maior risco de doença vascular nesses pacientes (Delisi et al., 1998).

1.2.4.2.3. Disfunção de sistema nervoso autonômico

Fatores simpáticos desempenham um papel central no controle da homeostase vascular, na patogênese e progressão de várias doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), IAM, arritmias cardíacas e ICC (Esler et al., 1997; Jennings, 1998; Grassi, Esler, 1999; Mancia et al., 1999; Esler, 2000; Esler et al., 2003).

Na literatura há vários trabalhos que demonstram alterações do sistema nervoso autonômico na depressão, especialmente aumento da atividade nervosa simpática e prejuízo do controle vagal (Dalack, Roose, 1990; Carney et al., 1995_b; Sloan et al., 1999; Watkins, Grossman, 1999).

Pacientes com depressão apresentam níveis de NE plasmática maiores comparados a controles, o que indica hiperatividade simpática na depressão (Wyatt et al., 1971; Lake et al., 1982; Roy et al., 1985; DeVilliers et al., 1987; Gold et al. 2005).

Veith et al. (1994) encontraram aumento dos níveis de NE em pacientes deprimidos comparados a controles, sendo que a taxa de *clearance* de NE plasmática foi similar nos 2 grupos. Pacientes com depressão maior apresentaram maior frequência cardíaca (FC) e maiores níveis de NE plasmática comparados com controles, no estudo de Lechin et al. (1995).

A excreção urinária de NE, epinefrina, dopamina e seus metabólitos também esteve aumentada em pacientes deprimidos (Koslow et al., 1983; Lista, 1989).

No entanto, não há consenso sobre o aumento dessas substâncias, pois vários estudos não encontraram diferenças nesses parâmetros em relação a controles normais. Níveis plasmáticos de NE e níveis urinários de seu metabólito, 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol (MHPG), foram descritos como semelhantes em indivíduos deprimidos e controles (Rosembaum et al., 1983; Siever et al., 1984).

Foi detectado em alguns estudos FC maior em pacientes deprimidos, comparados com controles sem depressão, e postulou-se que a FC poderia ser um marcador de tono simpático aumentado nesses pacientes. (Carney et al., 1988; Carney et al., 1999; Carney et al., 2000_b; Agelink et al., 2001; Volkers et al., 2003).

A análise da variabilidade de frequência cardíaca (VFC) é outra forma de estudo do SNA. Sabe-se que o ritmo cardíaco sofre influência do SNA, do tecido nervoso cardíaco e de mecanismos humorais. A VFC consiste no desvio padrão dos intervalos R-R sucessivos no ritmo sinusal e é determinada pelo

balanço entre os sistemas simpático e parassimpático. A função desse balanço é variar os intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos de acordo com necessidades fisiológicas (Kingwell et al., 1994).

Há achados de diminuição de VFC em pacientes com depressão, o que denota maior atividade simpática e/ou prejuízo vagal em pacientes deprimidos (Dalack, Roose, 1990; Rechlin et al., 1994_b; Guinjoan et al., 1995; Tulen et al., 1996_a; Tulen et al., 1996_b; Light et al., 1998; Yeragani et al., 2000; Yeragani et al., 2002).

Em pacientes coronariopatas, vários autores também relacionaram depressão ou altos escores de sintomas depressivos a menor VFC, sugerindo que o aumento do tono simpático e a diminuição do parassimpático possam explicar a maior morbidade e mortalidade cardíaca nesses pacientes (Carney et al., 1988; Carney et al., 1995_b; Krittayaphong et al., 1997; Pitzalis et al., 2001). Em uma amostra de 380 pacientes com IAM recente e depressão e 424 pacientes com IAM recente sem depressão, VFC foi menor nos pacientes deprimidos (Carney et al., 2001).

A gravidade da depressão parece influenciar a presença de disfunção autonômica em coronariopatas. No trabalho de Stein et al. (2000), foram encontradas maior FC e diminuição de VFC em pacientes com depressão moderada e grave, mas não em pacientes com depressão leve, quando comparados a controles sem depressão. Na maioria dos índices medidos, os pacientes com depressão leve diferiram significativamente dos pacientes com depressão moderada e grave.

É interessante notar que foi detectado aumento da VFC em pacientes deprimidos após o tratamento com antidepressivos ou Terapia Cognitiva-comportamental (Balogh et al., 1993; Khaykin et al., 1998; Carney et al., 2000_b). Nahshoni et al. (2001) encontraram aumento da modulação vagal cardíaca após eletroconvulsoterapia (ECT) em pacientes internados com depressão, sendo que tal efeito se relacionou com diminuição dos sintomas depressivos.

No entanto, vários autores falharam em mostrar aumento do tônus simpático na depressão usando o método de VFC (Yeragani et al., 1991; Rechlin et al., 1994_a; Volkers et al., 2003), até mesmo em pacientes deprimidos com doença coronariana (Carney et al., 2003). Reportou-se acentuação da diminuição da VFC após tratamento com antidepressivos ou ECT (Tulen et al., 1996_a; Schultz et al., 1997). Também foram encontrados resultados negativos na associação entre sintomas depressivos e menor VFC (Horsten et al., 1999).

Quando levado em conta o tipo de depressão, os resultados são igualmente conflitantes. Rechlin et al. (1994_b) encontraram menor VFC em pacientes com depressão maior melancólica, comparados com pacientes com transtorno de pânico, pacientes com depressão reativa e controles normais. Por outro lado, outros trabalhos não encontraram diferenças no controle vagal cardíaco entre pacientes deprimidos melancólicos e controles normais (Lehofer et al., 1997; Moser et al., 1998).

Finalmente, é importante citar que as medidas de VFC refletem uma mistura de influências simpáticas e parassimpáticas, levando a alguns autores concluírem que o distúrbio autonômico na depressão não pode ser explicado

simplesmente por aumento na atividade simpática e diminuição da parassimpática, e sim por um distúrbio na interação entre essas influências (Tulen et al., 1996_a; Carney et al., 2000_a; Agelink et al., 2001).

As alterações autonômicas podem estar relacionadas com o pior prognóstico das cardiopatias em deprimidos. Elas podem ser responsáveis por baixar o limiar para arritmias ventriculares nesses indivíduos, como propuseram Dalack e Roose (1990), baseados em análises de variabilidade de frequência cardíaca.

Esse efeito pode ser muito mais perigoso em pacientes coronariopatas, já que nas coronariopatias a VFC pode estar diminuída devido à própria doença arterial ou congestão cardíaca. Kleiger et al. (1987) examinaram 808 pacientes após IAM e sugeriram que a diminuição da VFC é um dos preditores de mortalidade mais importantes, sendo a mortalidade 5,3 vezes maior no grupo com baixa VFC quando comparado ao grupo com variabilidade normal.

1.2.5. Estresse e eventos cardíacos

Em humanos, o estresse desencadeia uma reação de defesa caracterizada por aumento de atividade nervosa simpática, a qual pode, em indivíduos susceptíveis, disparar eventos cardíacos adversos. A associação entre morte súbita e arritmias ventriculares com eventos vitais estressantes foi descrita por vários autores na literatura (Lown et al., 1980; Reich et al., 1981). Follick et al. (1988), avaliando 125 pacientes após IAM, encontraram correlação

entre nível de tensão psicológica e ocorrência de batimentos cardíacos ectópicos. Isquemia desencadeada por estresse mental foi descrita por Rozanski et al. (1988) e Gottdiener et al. (1994).

A resposta fisiológica ao estresse se caracteriza pela reação de alerta, com aumento da FC, da PA, do débito cardíaco (DC) e vasodilatação muscular (Hjemdahl et al. 1984; Joyner, Ditz, 2003).

A presença de sintomas depressivos pode influenciar as conseqüências da resposta ao estresse. Em pacientes com doença isquêmica do coração, sintomas depressivos leves e moderados foram associados com um aumento no risco de isquemia miocárdica durante testes de estresse mental. Nesses mesmos pacientes, observou-se um efeito dose-resposta: um aumento de 5 pontos na CES-D (“Center for Epidemiological Studies-Depression Scale”) foi associado com um risco 2 vezes maior de isquemia do miocárdio (Jiang et al., 2003).

É possível que pacientes com sintomas depressivos e/ou depressão apresentem uma hiper-reatividade simpática ao estresse. Uma amostra de mulheres com sintomas depressivos apresentaram maior aumento de NE plasmática, DC e FC após teste de estresse mental do que o grupo controle (Light et al., 1998). Maior resposta cardiovascular ao teste de cores (“Stroop color word test”) se correlacionou com a presença de afeto negativo em indivíduos com HAS (Waked, Jutai, 1990). Além disso, a presença de sintomas depressivos em indivíduos saudáveis foi relacionada a maior redução de VFC

após agentes estressores, o que denota diminuição do controle parassimpático cardíaco (Hughes et al., 2000).

A vasodilatação eliciada pelo estresse mental faz parte dos ajustes hemodinâmicos do organismo para aumentar o fluxo sanguíneo muscular (Hjemdahl et al., 1984). Acredita-se que um dos mecanismos da vasodilatação no estresse mental seja a diminuição do estímulo simpático para a musculatura vascular (Halliwill et al., 1997). Em estados com aumento da atividade nervosa simpática, como a ICC, a resposta vasodilatadora muscular é menor na medida em que se intensifica a gravidade da ICC (Rondon, Negrão, 1997).

Em pacientes deprimidos, foi encontrada menor resposta vasodilatadora após oclusão temporária da circulação sanguínea em antebraço, comparados ao grupo controle (Rajagopalan et al., 2001; Broadley et al., 2002). Bruno et al. (1983) encontraram correlações negativas entre escores de sintomas depressivos, medidos pela escala de avaliação para depressão de Hamilton (HAM-D) e medidas de fluxo sanguíneo em antebraço e dedos.

1.2.6. Investigação do sistema nervoso autônomo pela técnica da microneurografia

A microneurografia é um método eficaz e seguro de avaliação do SNA por meio do registro intraneural direto da atividade nervosa simpática para o músculo, a vasculatura muscular e a pele em humanos (Kingwell et al., 1994; Mion et al., 1994; Esler et al., 2003). Essa técnica foi descrita por Hagbarth e

Vallbo em 1968 (Vallbo et al., 2004) e tem sido utilizada extensamente durante os últimos 20 anos na caracterização da regulação da atividade nervosa simpática em humanos (Yamada et al., 1989; Mion et al., 1994; Middlekauff et al., 1997; Munhoz et al., 2003).

O registro direto do tráfico nervoso simpático via microneurografia suplantou a medida de NE plasmática nos últimos anos por permitir a estimação precisa do comportamento da função nervosa simpática (Esler et al., 1997; Jennings, 1998; Grassi, Esler, 1999). Os níveis de catecolaminas plasmáticas podem ser afetados por variações regionais na sua liberação, assim como por mudanças na taxa de depuração (Esler et al., 1990). Além disso, a microneurografia demonstrou possuir maior reprodutibilidade e sensibilidade que a medida de NE para avaliação de atividade simpática (Grassi et al., 1997).

A microneurografia também suplantou a análise da VFC, pois esta é influenciada não só pelo sistema simpático, mas também pela resposta mediadora do coração (Jennings, 1998). Tal resposta depende de muitos fatores que não apenas os disparos dos nervos simpáticos cardíacos, por exemplo, reflexos neurais e sensibilidade de receptores adrenérgicos cardíacos (Kingwell et al., 1994).

Grassi et al. (1998) compararam a medida de FC supina com atividade nervosa simpática muscular (ANSM) em 243 pacientes, dos quais 38 eram controles normais, 113 hipertensos, 27 obesos normotensos e 65 tinham ICC. Encontraram correlações positivas entre FC e ANSM nos normotensos e

pacientes com ICC, sugerindo que essa medida pode ser um marcador de tônus simpático tanto para a população em geral como para cardiopatas.

Medidas da atividade nervosa simpática por meio de microneurografia confirmam a associação entre prognóstico de cardiopatias e SNS. Em indivíduos hipertensos, a hiperatividade simpática medida por ANSM se correlacionou inversamente com a fração de ejeção ventricular esquerda (Graham et al., 2002). ANMS e fluxo sanguíneo foram marcadores prognósticos na ICC em trabalho de Munhoz et al. (2003).

O aumento da atividade nervosa simpática muscular ao estresse também tem sido registrado por meio da microneurografia. Em pacientes hipertensos, a presença do médico (efeito do avental branco) ocasionou um aumento da PA e da FC (ou de PA e FC) acompanhadas de aumento do tráfego nervoso simpático da pele (Grassi et al., 1999). A mortalidade aumentada em pacientes com ICC tem sido diretamente relacionada à excitação simpática medida por microneurografia, em período basal e durante estresse (Middlekauff et al., 1997).

Aparentemente não há nenhum trabalho prévio com o uso de microneurografia em pacientes deprimidos. Uma busca ao banco de dados bibliográficos Medline, utilizando-se as palavras microneurografia e depressão, no período de 1970 a 2005, não forneceu nenhum artigo.

A técnica da microneurografia envolve registros que são realizados, na sua maioria, no nervo fibular, adjacente à cabeça da fíbula, abaixo do joelho. Os registros são feitos com microeletrodos de tungstênio flexíveis, o que permite

inserção sem anestesia local, ocasionando desconforto leve. O procedimento envolve estimulação elétrica externa, interna e ajustes finos da posição do eletrodo. As complicações são pouco freqüentes. Em levantamento de 1320 microneurografias realizadas em 718 voluntários, entre 1984 e 1989, houve relatos de sintomas em 7% dos indivíduos com duração média dos sintomas de 4 dias. Os mais freqüentes foram parestesias (38%), dor no local de registro (30%) e fraqueza muscular (14%) (Mion et al., 1994).

Algumas diretrizes devem ser observadas para a segurança do exame: o tempo de registro não deve exceder 60 minutos, o eletrodo deve ser examinado sob microscopia após cada estudo e cada eletrodo deve ser usado apenas para um registro intra-neural (Mion et al., 1994).

1.2.7. Resumo

Em resumo, frente às evidências de que a depressão associa-se a eventos cardíacos, morte súbita, desenvolvimento de coronariopatia e maior mortalidade por causas cardiovasculares, torna-se muito importante estudar as possíveis causas das alterações cardiovasculares na depressão. Além de desequilíbrio do eixo HHA e de prejuízos da função plaquetária, alterações de SNA vêm sendo descritas em pacientes deprimidos.

Os estudos sobre funcionamento do SNA têm utilizado a dosagem de catecolaminas, séricas e urinárias, e análise de VFC, que são avaliações indiretas do funcionamento do SNA. Avaliações diretas, como a

microneurografia, embora venham sendo extensivamente utilizadas em cardiologia, aparentemente ainda não foram usadas no estudo do funcionamento do SNA em pacientes com depressão maior.

2. OBJETIVOS

1. Descritivos: descrever o comportamento do sistema nervoso autonômico em indivíduos deprimidos.
2. Testar as hipóteses:
 - a) pacientes deprimidos apresentam maior atividade simpática basal e ao teste de estresse mental do que controles;
 - b) pacientes deprimidos apresentam menor resposta vasodilatadora ao estresse mental do que controles.

3. MÉTODOS

3.1. Critérios de seleção

Os pacientes foram selecionados na triagem geral do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (USP), no período de abril de 2002 a agosto de 2004.

Foram selecionados pacientes que apresentassem diagnóstico de episódio depressivo maior, episódio único ou transtorno depressivo recorrente segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-IV) (APA, 1994).

Optou-se por incluir apenas indivíduos entre 18 e 45 anos de idade, pois é descrito na literatura aumento da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e diminuição da variabilidade de frequência cardíaca relacionadas ao envelhecimento (Sundlof, Wallin, 1978; Yamada et al., 1989; Ng et al., 1993; Rechlin et al. 1994_b; Nahshoni et al., 2001;).

Alterações discretas de disfunção autonômica talvez sejam imperceptíveis em pacientes com algum tipo de disfunção prévia, como a relacionada ao envelhecimento. Portanto, parece mais lógico que as diferenças entre indivíduos com e sem depressão maior sejam mais visíveis em faixas etárias mais jovens (Rechlin et al., 1994_b). Neste estudo foi optado por excluir

pacientes com idade acima de 45 anos a fim de otimizar a detecção de alterações de sistema nervoso simpático.

Os critérios de exclusão foram:

- presença de sintomas psicóticos ou história de fase de mania ou hipomania;
- outros diagnósticos psiquiátricos, como esquizofrenia, transtorno bipolar, transtornos relacionados a substâncias e transtornos de personalidade;
- risco de suicídio ou necessidade de internação;
- presença de diabetes melito, hiper ou hipotireoidismo;
- presença de hipertensão arterial não controlada, doença arterial coronariana sintomática, instável ou com infarto agudo do miocárdio prévio, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), valvopatia ou arritmia cardíaca;
- tabagismo;
- uso de medicamentos que pudessem interferir no comportamento do sistema nervoso autonômico, como lítio, benzodiazepínicos, antidepressivos, anticonvulsivantes ou de eletroconvulsoterapia (Tabela 1); foi permitido o uso de zolpidem 10mg/dia;
- presença de alterações eletrocardiográficas significativas, como alterações de frequência ou presença de sobrecargas; e
- história ou presença de condições hepáticas ou renais clinicamente significativas, ou qualquer outra condição médica que pudessem comprometer o estado do paciente ou a avaliação do estudo.

Tabela 1. Medicamentos proibidos

Agonistas beta adrenérgicos	Por exemplo: salbutamol, salmeterol, terbutalina, isoproterenol.
Agonistas alfa adrenérgicos	Por exemplo: fenilefrina, clonidina, guanfacina.
Simpatomiméticos de ação direta	Por exemplo: anfetamina, efedrina.
Antagonistas alfa adrenérgicos	Por exemplo: fenilpropanolamina, fentolamina, prazosina, ergotamina.
Antagonistas beta adrenérgicos	Por exemplo: propranolol, metoprolol, labetalol, isoprenalina, alfa-metil-tirosina, carbidopa, metildopa, reserpina, guanetidina.
Agonistas muscarínicos	Por exemplo: carbacol, pilocarpina, metacolina, betanecol, metacolina, nicotina.
Antagonistas muscarínicos	Por exemplo: atropina, brometo de ipratrópio, escopolamina, toxina botulínica.
Anticolinesterásicos	Por exemplo: donepezil, tacrina, rivastigmina.
Psicofármacos	Por exemplo: antidepressivos, inibidores da monoaminoxidase, antipsicóticos, anticonvulsivantes, antiparkinsonianos, analgésicos opióides, lítio, benzodiazepínicos.

(Hardman, Limbird, 2001)

Como outros diagnósticos psiquiátricos já foram relacionados a disfunção autonômica, como transtorno bipolar (Cohen et al., 2003; Todder et al., 2005) e transtornos psicóticos (Okada et al., 2003; Valkonen-Korhonen et al., 2003; Mujica-Parodi et al., 2004; Williams et al., 2004), optou-se neste estudo por excluir pacientes com sintomas psicóticos atuais ou pregressos a fim de garantir a especificidade diagnóstica e estudar o efeito da depressão no comportamento autonômico (Serretti et al., 2004; Serretti e Olgiati, 2004).

Funcionários e colegas do Hospital das Clínicas da FMUSP foram convidados a participar como controles. Foram incluídos indivíduos com idade

entre 18 e 45 anos, submetidos aos mesmos critérios de exclusão dos pacientes.

3.2. Instrumentos

- Consulta clínica, incluindo anamnese, exame físico e avaliação diagnóstica psiquiátrica segundo o DSM-IV.
- Avaliação cardiológica.
- Escala de avaliação para depressão de Montgomery e Asberg (MADRS) (Montgomery, Asberg, 1979; Dratcu et al. 1987).
- Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Transtornos do Eixo I - Versão 2,0 (SCID-I /P) (First et al., 1996).
- Avaliações laboratoriais: hemograma completo, uréia, creatinina, glicemia de jejum, sódio, potássio, colesterol total e frações, triglicérides, hormônio tireotrófico estimulante (TSH), T4 livre, urina tipo I.
- Radiografia de tórax.
- Eletrocardiograma em repouso (ECG).
- Avaliação de atividade nervosa simpática.
- Teste de cores (“stroop color word test”).

3.2.1. Teste de cores

Optou-se neste estudo por estudar a resposta vasodilatadora ao teste de cores. O teste de cores é considerado padrão ouro de teste psicoemocional para estudos cardiovasculares e tem sido extensivamente utilizado ao longo das últimas décadas em estudos de reatividade (Callister et al., 1992; Sidorenko et al., 2004). Também é conhecido pela sua simplicidade e por satisfazer princípios éticos para pesquisa em humanos (Silva, Leite, 2000). Consiste em uma tabela que possui uma série de nomes de cores, escritos com uma tinta diferente daquela do significado da palavra (Middlekauff et al., 1997). O participante deve dizer, em voz alta e o mais rápido possível, qual a cor em que a palavra está escrita e não o significado da palavra.

Inúmeros estudos encontraram reatividade cardiovascular ao teste de cores, incluindo aumento da pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e vasodilatação periférica (Hjemdahl et al., 1984; Freyschuss et al., 1990; Callister et al., 1992; Lindqvist et al., 1993; Halliwill et al., 1997; Middlekauff et al., 1997; Fauvel et al., 2001; Fauvel et al., 2002; Hamer et al., 2002; Falaschi et al., 2003; McKinley et al., 2003). Em estudos com microneurografia, o teste de cores foi capaz de induzir um aumento de atividade nervosa simpática muscular (Callister et al., 1992; Middlekauff et al., 1997; Hjemdahl et al., 1989; Kuniyoshi et al. 2003).

Em pacientes com transtorno ansioso, testes de estresse mental, incluindo teste de cores, causaram maior aumento de FC, pressão arterial

sistólica (PAS) e níveis séricos de norepinefrina, comparados a indivíduos controles (Gerra et al., 2000).

O teste de cores permitiu diferenciar a magnitude da resposta vasodilatadora entre pacientes com ICC e controles normais (Middlekauf et al., 1997), homens com história familiar de hipertensão com grande e moderada atividade física (Hamer et al., 2002), hipertensos obesos e magros (Rockstroh et al., 1992) e mulheres com e sem resistência à insulina (Sung et al., 1997).

3.2.2. Escala de avaliação para depressão de Montgomery e Asberg

A MADRS é uma escala de avaliação clínica composta de 10 itens, que reflete características físicas, cognitivas, afetivas e comportamentais da depressão e possibilita medir a gravidade de vários sintomas depressivos (Montgomery, Asberg, 1979). Vários estudos mostraram que a MADRS é confiável e válida quando realizada em entrevista clínica (Montgomery, Asberg, 1979; Craighead, Evans, 1996).

3.2.3. Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Transtornos do Eixo I

A SCID-I/P foi desenvolvida para uso em pesquisa por clínicos treinados. Ela contém questões obrigatórias e critérios operacionais para o diagnóstico pelo DSM-IV, um sistema categorial para avaliar a intensidade de sintomas e um algoritmo para chegar ao diagnóstico final. A SCID-I/P encoraja o

entrevistador a utilizar todas as fontes de informação para avaliar presença ou ausência de um sintoma e/ou sinal psicopatológico. Sendo assim, é considerada um bom instrumento diagnóstico em pesquisa (Ventura et al., 1998).

3.3. Procedimentos

3.3.1. Fluxograma

Primeiro os pacientes passavam por uma pré-triagem, feita por telefone, em que se perguntava sua idade, se era tabagista ou não, se estava em uso de antidepressivos atualmente e se possuía diabetes melito ou hipertensão arterial.

Os pacientes que responderam negativamente a essas questões foram encaminhados à consulta clínica, incluindo anamnese, exame físico e avaliação diagnóstica psiquiátrica segundo o DSM-IV.

Após serem informados pela pesquisadora sobre os objetivos e as etapas do estudo, os pacientes elegíveis e que manifestaram desejo de participar do estudo assinaram o termo de consentimento informado. Foram então submetidos a avaliações cardiológicas e laboratoriais, as quais consistiram em hemograma completo, uréia, creatinina, glicemia de jejum, sódio, potássio, colesterol total e frações, triglicérides, TSH, T4 livre e urina tipo I. Realizaram também radiografia de tórax e ECG.

O diagnóstico de depressão maior foi baseado na SCID-I /P. Os sintomas depressivos foram avaliados pela MADRS.

Os controles foram submetidos a história médica e a exame físico, laboratorial e cardiológico. Foi aplicada a SCID-I /P para exclusão de transtornos psiquiátricos. Os controles eram todos saudáveis.

Após 7 a 14 dias da consulta clínica inicial, os sujeitos da pesquisa realizaram avaliação nervosa simpática.

A avaliação nervosa simpática foi realizada na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Incor - FMUSP.

Os exames foram realizados aproximadamente no mesmo período do dia, e os pacientes foram instruídos a se abster de cafeína no dia do exame.

3.3.2. Avaliação da atividade nervosa simpática

3.3.2.1. Avaliação da atividade nervosa simpática muscular

A atividade nervosa simpática muscular (ANSM) foi avaliada por meio da técnica direta de registro de multiunidade da via pós-gangliônica eferente do nervo fibular, imediatamente inferior à cabeça fibular (microneurografia) (Figura 1). Os registros foram obtidos por meio da implantação de um microeletrodo de tungstênio ("tip diameter" 5-15 μm) no nervo fibular e de um microeletrodo referência a aproximadamente 1 cm de distância do primeiro. Os sinais foram

amplificados e filtrados através de um filtro passa-banda. Para fins de registro e análise, o neurograma filtrado foi alimentado com um integrador de capacitância-resistência para a obtenção da voltagem média da atividade neural.

O sinal do nervo foi analisado manualmente, pela contagem do número de disparos por minuto. Foi então revisto por um mesmo observador, cego em relação a condição de paciente ou controle, para todos os participantes.

Figura 1 – Técnica de microneurografia

3.3.2.2. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular

O fluxo sanguíneo muscular (FSM) foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa (Figura 2). O braço foi elevado acima do nível do coração para garantir uma adequada drenagem venosa. Um tubo silástico preenchido com mercúrio, conectado a um transdutor de baixa pressão e a um pletismógrafo (Hokanson), foi colocado ao redor do antebraço, a cinco centímetros da distância da articulação úmero-radial. Colocou-se um manguito ao redor do punho e outro na parte superior do braço. O manguito do punho foi inflado a um nível supra-sistólico um minuto antes de se iniciarem as medidas. Em intervalos de 15 segundos, inflou-se o manguito do braço acima da pressão venosa por um período de 7 a 8 segundos. O aumento da tensão no tubo silástico refletiu o aumento de volume do antebraço e, conseqüentemente, sua vasodilatação.

Figura 2 – Técnica de pletismografia de oclusão venosa

A condutância vascular no antebraço foi calculada pela divisão do fluxo sanguíneo no antebraço (ml/min/100 ml de tecido) pela pressão arterial média (mm Hg), multiplicado por 100, e foi expressa em unidades.

3.3.2.3. Avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca

Foi colocado um manguito de tamanho adequado em torno do dedo médio da mão, mantendo-se o braço apoiado sobre uma mesa de altura ajustável de modo que o dedo ficasse na altura do ventrículo esquerdo. Esse manguito era inflado a cada 20-30s e conectado a um monitor de PA (Ohmeda, 2300 Finapress). Esse sinal foi adquirido em um computador e, em seguida, analisado em um programa específico (AT/CODAS), o que permitiu aferir

pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM), a cada batimento cardíaco.

A FC foi obtida por meio do registro eletrocardiográfico.

3.3.3.4. Protocolo de estresse mental

Esse procedimento foi realizado por meio do teste de cores, da seguinte maneira: 3 minutos de registro basal, seguidos de 4 minutos de teste de cores e 3 minutos de recuperação. Ao final do teste, foi perguntado a cada indivíduo o grau de dificuldade do teste de cores. Isso foi feito a partir de uma tabela padrão de grau de dificuldade: 0= não estressante; 1 = um pouco estressante; 2= estressante; 3= muito estressante; 4= extremamente estressante.

3.4. Análise estatística

As características físicas (idade, peso, índice de massa corpórea), as características laboratoriais (colesterol total, HDL, LDL e triglicérides) e os valores hemodinâmicos e neurais basais (ANSM, PAS, PAD, PAM, FC, FSM e condutância vascular) dos grupos foram comparados por meio do teste de t de Student não pareado.

Os resultados do comportamento da ANSM, PAS, PAD, PAM, FC, FSM e condutância vascular no antebraço durante o estresse mental nos dois grupos foram submetidos a análise de variância, com medidas repetidas. Para a

utilização da técnica da análise de variância com medidas repetidas, o tamanho amostral foi calculado como 15 pacientes em cada grupo, para um nível de significância de 5% e poder de teste de 80%, considerando-se uma correlação entre os momentos próxima de 0,40 (Vonesh, Schork, 1986).

Quando não se observou normalidade dos dados, foi utilizada a transformação logarítmica na análise de variância.

Foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman para analisar se houve correlação entre os escores da MADRS e os parâmetros cardiovasculares e neurais no período basal, nos pacientes com depressão.

Para calcular se houve diferença na percepção de estresse no procedimento de estresse mental, entre pacientes e controles, foi utilizado o teste de Qui-Quadrado.

Os resultados foram expressos em média e desvio padrão, com nível de significância de 5% ($P < 0,05$).

4. RESULTADOS

4.1. Sujeitos

Durante o tempo de triagem (23 meses), foram considerados elegíveis para o estudo 27 pacientes com depressão maior. Dentre os pacientes, cinco se recusaram a participar. Foram então triados 22 pacientes com depressão maior. Dois pacientes desistiram de participar da avaliação após terem sido incluídos, e uma paciente foi excluída por ter apresentado sintomas acentuados de ansiedade na sala de exame.

Realizaram as avaliações 19 pacientes com depressão maior (15 mulheres, 4 homens) e 15 controles sem depressão maior (11 mulheres, 4 homens). Dentre os pacientes com depressão, cinco possuíam depressão melancólica, cinco, atípica, e o restante, depressão de tipo não especificado, de acordo com os subtipos da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Transtornos do Eixo I (SCID-I /P). Três deles apresentavam também distímia, e dois, fobias específicas leves de acordo com a SCID-I /P.

De acordo com o SCID-I/P, dois pacientes apresentavam depressão leve, onze, moderada e seis, grave.

A pontuação média na Escala de avaliação para depressão de Montgomery e Asberg (MADRS) foi 29 ($\pm$ 4). A média do escore da MADRS no dia do exame também foi 29 ($\pm$ 5). A pontuação mínima na

MADRS foi 24, e a máxima, 35. O tempo médio entre a primeira avaliação psiquiátrica e a avaliação nervosa simpática foi de 10 dias.

Em oito pacientes, houve fracasso em obter-se registro gráfico legível da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) no primeiro exame. O procedimento adotado foi marcar um novo dia para o exame. Em duas pacientes, o registro legível da ANSM foi obtido no segundo exame. Em outras duas pacientes, não foi conseguido registro adequado de ANSM nas duas tentativas, e optou-se por prosseguir a avaliação sem esse parâmetro. Em outras duas pacientes, optou-se por prosseguir o exame sem esse parâmetro já na primeira avaliação, e o segundo exame não foi marcado, devido a desconforto durante o primeiro exame. Outras duas pacientes se recusaram a fazer o segundo procedimento e desistiram de participar do estudo, como já foi citado.

Devido a problemas na aquisição dos dados, o número de pacientes na análise de cada parâmetro cardiovascular variou. Como já citado, em quatro pacientes, não foi possível obter o registro da atividade nervosa simpática muscular (Tabela 2). Em outros três pacientes, não foi possível obter a medida de pressão arterial.

Tabela 2. Valores de atividade nervosa simpática muscular nos pacientes

	Média do período basal	1' do estresse mental	2' do estresse mental	3' do estresse mental	4' do estresse mental
JMC	25,3	26	29	32	32
JO	21,0	27	27	27	35
LO	15,7	24	30	33	33
MCP	33,0	42	45	39	42
KMS	24,7	24	26	27	36
LBT	ND	ND	ND	ND	ND
RSA	25,3	36	33	34	39
AFS	28,0	30	45	35	33
LGS	21,0	21	22	30	30
DCM	21,3	24	27	30	25
ANS	11,0	13	13	14	17
RCM	25,7	25	36	33	33
SS	22,3	32	26	28	30
NMP	ND	ND	ND	ND	ND
ACA	22,0	23	27	30	32
RSS	ND	ND	ND	ND	ND
MB	22,0	22	23	23	24
SMF	ND	ND	ND	ND	ND
RG	44,7	33	41	40	48

ND = não disponível

' = minuto

4.2. Medidas basais

Os grupos de pacientes deprimidos e controles não diferiram significativamente em relação a idade, peso e índice de massa corpórea (IMC) (Tabela 3). Os grupos controle e deprimidos permaneceram comparáveis em relação a idade e IMC em todas as análises realizadas.

Também não diferiram significativamente em relação ao perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL e triglicérides).

Tabela 3. Caracterização física da amostra (apresentadas médias e desvios padrão)

	Depressão	Controles	p
Número	19	15	
Idade (anos)	32 ± 7	32 ± 5	0,89
Peso (kg)	59 ± 12	63 ± 11	0,42
IMC (kg/m ²)	23 ± 4	23 ± 3	0,99

IMC = índice de massa corpórea

Os grupos de pacientes deprimidos e controles não apresentaram diferenças significativas nos parâmetros estudados no período basal (Tabela 4).

Tabela 4. Valores hemodinâmicos e neurais basais em deprimidos e controles (apresentadas médias e desvios padrão)

	Depressão	Controle	p
Hemodinâmicos			
Pressão Arterial Sistólica (mm Hg)	132 ± 21	128 ± 11	0,62
Pressão Arterial Diastólica (mm Hg)	70 ± 12	75 ± 9	0,16
Pressão Arterial Média (mm Hg)	95 ± 12	89 ± 11	0,13
Frequência Cardíaca (bpm)	76 ± 11	73 ± 10	0,50
Fluxo Sangüíneo Arterial (ml.min. ⁻¹ .100ml ⁻¹)	2,47 ± 1	2,80 ± 1	0,30
Neurais			
Atividade Nervosa Simpática Muscular (disparos/min)	24 ± 8	22 ± 6	0,79

4.3. Estresse mental

Dos pacientes deprimidos, 51% (n=9) consideraram o procedimento de estresse mental como extremamente estressante/muito estressante/estressante, e 49% (n=10), como pouco/nada estressante. Dos indivíduos do grupo controle, essas porcentagens foram 73% (n=11) e 27% (n=4) respectivamente. Não houve diferença estatística entre essas proporções (p=0,13).

Nos parâmetros fluxo sanguíneo muscular e condutância vascular, foi realizada transformação de logaritmo, pois não foi encontrada normalidade nos dados.

Não houve diferença significativa na reatividade ao estresse mental entre os grupos (Gráficos 1 a 7). Foi feita análise excluindo os dois pacientes com fobias, e obteve-se resultado semelhante.

4.3.1. Atividade nervosa simpática muscular

Não houve diferença significativa no comportamento da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) entre os grupos ($p=0,27$) depressão ($n=15$) e controle ($n=15$). Os valores de ANSM no primeiro ($p<0,001$), segundo ($p<0,001$), terceiro ($p<0,001$) e quarto ($p<0,001$) minutos do estresse mental diferiram significativamente relação ao período basal (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Atividade nervosa simpática muscular nos grupos depressão e controle durante o estresse mental

ANSM = Atividade nervosa simpática muscular
' = minuto

4.3.2. Frequência cardíaca

Não houve diferença significativa no comportamento da frequência cardíaca (FC) entre os grupos ($p=0,64$) depressão ($n=19$) e controle ($n=15$). Os valores de FC no primeiro ($p<0,001$), segundo ($p<0,001$), terceiro ($p<0,001$) e quarto ($p<0,001$) minutos do estresse mental diferiram significativamente relação ao período basal (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Frequência cardíaca nos grupos depressão e controle durante o estresse mental

FC = Frequência cardíaca

4.3.3. Pressão arterial

4.3.3.1. Pressão arterial diastólica

Não houve diferença significativa no comportamento da pressão arterial diastólica (PAD) entre os grupos ($p=0,68$) depressão ($n=16$) e controle ($n=15$). Os valores de PAD no primeiro ($p<0,001$), segundo ($p<0,001$), terceiro ($p<0,001$) e quarto ($p<0,001$) minutos do estresse mental diferiram significativamente em relação ao período basal (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Pressão arterial diastólica nos grupos depressão e controle durante o estresse mental

PAD = Pressão arterial diastólica

4.3.3.2. Pressão arterial sistólica

Não houve diferença significativa no comportamento da pressão arterial sistólica (PAS) entre os grupos ($p=0,75$) depressão ($n=16$) e controle ($n=15$). Os valores de PAS no primeiro ($p<0,001$), segundo ($p<0,001$), terceiro ($p<0,001$) e quarto ($p<0,001$) minutos do estresse mental diferiram significativamente em relação ao período basal (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Pressão arterial sistólica nos grupos depressão e controle durante o estresse mental

PAS = Pressão arterial sistólica

4.3.3.3. Pressão arterial média

Não houve diferença significativa no comportamento da pressão arterial média (PAM) entre os grupos ($p=0,88$) depressão ($n=16$) e controle ($n=15$). Os valores de PAM no primeiro ($p=0,014$), segundo ($p<0,001$), terceiro ($p<0,001$) e quarto ($p<0,001$) minutos do estresse mental diferiram significativamente em relação ao período basal (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Pressão arterial média nos grupos depressão e controle durante o estresse mental

PAM = Pressão arterial média

4.3.4. Fluxo sanguíneo muscular

Não houve diferença significativa no comportamento do fluxo sanguíneo muscular (FSM) entre os grupos ($p=0,58$) depressão ($n=19$) e controle ($n=15$). Os valores de FSM no primeiro ($p<0,001$), segundo ($p<0,001$), terceiro ($p<0,001$) e quarto ($p<0,001$) minutos do estresse mental diferiram significativamente em relação ao período basal (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Fluxo sanguíneo muscular ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100\text{ml}^{-1}$) nos grupos depressão e controle durante o estresse mental

FSM = Fluxo sanguíneo muscular

4.3.5. Condutância vascular

Não houve diferença significativa no comportamento da condutância vascular entre os grupos ($p=0,40$) depressão ($n=16$) e controle ($n=15$). Os valores de condutância vascular no primeiro ($p<0,001$), segundo ($p<0,001$), terceiro ($p<0,001$) e quarto minutos ($p<0,001$) do estresse mental diferiram significativamente em relação ao período basal (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Condutância vascular nos grupos depressão e controle durante o estresse mental

4.4. Correlação entre valores hemodinâmicos basais e escores da MADRS

Houve correlação positiva e significativa (0,84; $p=0,0001$) entre os valores de MADRS e de ANSM média no período basal dos pacientes com depressão ($n=15$) (Gráfico 8). Não houve correlação significativa entre os valores de MADRS e os valores médios de FC (0,08; $p=0,74$), PAM (-0,12; $p=0,66$), PAD (-0,25; $p=0,35$), PAS (0,09; $p=0,74$), FSM (-0,18; $p=0,47$) e condutância vascular (-0,06; $p=0,82$) média no período basal.

Gráfico 8 - Correlação entre atividade nervosa simpática muscular e escores da MADRS nos pacientes com depressão

ANSM = atividade nervosa simpática muscular; MADRS = Escala de avaliação para depressão de Montgomery e Asberg

Houve correlação positiva e significativa (0,70; $p=0.01$) entre os valores do item tensão da MADRS e de ANSM média no período basal dos pacientes com depressão ($n=15$) (Gráfico 9). Não houve correlação significativa entre os valores do item tensão da MADRS e os valores médios de FC (-0,05; $p=0,83$), PAM (-0,33; $p=0,22$), PAD (-0,30; $p=0,26$), PAS (-0,08; $p=0,76$), FSM (-0,15; $p=0,55$) e condutância vascular (-0,11; $p=0,68$) no período basal.

Gráfico 9 - Correlação entre atividade nervosa simpática muscular e o item tensão da MADRS nos pacientes com depressão

ANSM = atividade nervosa simpática muscular; MADRS = Escala de avaliação para depressão de Montgomery e Asberg

5. DISCUSSÃO

5.1 Aspectos gerais

O atual estudo aparentemente é o primeiro a utilizar a microneurografia para avaliação do sistema nervoso simpático na depressão.

Apesar da hipótese de que pacientes deprimidos possuiriam maior atividade simpática, não foram encontradas diferenças nas medidas de atividade simpática basal e em resposta ao estresse mental entre o grupo de deprimidos e controles. Os valores basais de atividade nervosa simpática muscular (ANSM), pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e fluxo sanguíneo muscular não diferiram significativamente nos dois grupos (Tabela 4). O mesmo ocorreu em relação ao comportamento dos parâmetros estudados durante o estresse mental (Gráficos 1 a 7).

Comparando os dados encontrados com a literatura disponível, é importante salientar que a presença e as características da disfunção autonômica na depressão têm sido um assunto controverso.

Por meio da análise de variabilidade de frequência cardíaca (VFC) e dosagem de catecolaminas, foram detectados em trabalhos anteriores tanto resultados indicando hiperatividade simpática na depressão como resultados negativos (Rosembaum et al., 1983; Carney et al., 1995_b; Krittayaphong et al., 1997; Moser et al., 1998; Horsten et al., 1999; Carney et al., 2001; Yeragani et al., 2002).

Vários fatores podem ter contribuído para os atuais achados: influência da gravidade da depressão, de sintomas ansiosos e do subtipo de depressão; presença de desequilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático; características do teste de cores; e, por fim, influências hormonais.

5.1.1. Gravidade da depressão

Apesar dos valores de ANSM não terem sido significativamente diferentes entre os grupos, foi encontrada uma correlação positiva e significativa entre os escores totais da MADRS e ANSM média no período basal (0,84; $p=0,0001$) (Gráfico 8).

Esse achado é interessante, pois, como já dito, a gravidade da depressão parece influenciar a presença de disfunção autonômica (Lechin et al., 1995; Volkers et al., 2003). Escores da escala de avaliação para depressão de Hamilton (HAM-D) se correlacionaram negativamente com VFC em pacientes deprimidos, sugerindo associação entre gravidade da depressão e distúrbio regulatório cardiovagal (Agelink et al., 2001; Pitzalis et al., 2001). Em coronariopatas, a gravidade dos sintomas depressivos também foi relacionada a menor VFC e maior FC (Krittayaphong et al., 1997; Stein et al., 2000; Carney et al., 2001; Carney et al., 2000_b).

Também a magnitude da resposta simpática do organismo a estressores já foi correlacionada com intensidade de sintomas depressivos (Light et al., 1998; Hughes et al., 2000).

É interessante notar que diminuição dos sintomas depressivos após tratamento com antidepressivos, eletroconvulsoterapia ou Terapia Cognitiva-comportamental se correlacionou com diminuição da ativação simpática (aumento da VFC) e aumento da modulação cardíaca vagal (Balogh et al., 1993; Khaykin et al., 1998; Carney et al., 2000_b; Nahshoni et al., 2001). No trabalho de Carney et al. (2000_b), observou-se diminuição de FC e aumento de VFC após Terapia Cognitiva-comportamental apenas nos pacientes com depressão grave, e não nos pacientes com depressão leve.

No entanto, também é interessante notar que, mesmo trabalhos que incluíram pacientes com depressão leve, depressão menor e distímia, detectaram maior atividade simpática nos pacientes em relação aos controles (Carney et al., 1995_b; Carney et al., 2001; Pitzalis et al., 2001; Carney et al., 2003).

Também há estudos que falharam em correlacionar gravidade da depressão com maior atividade simpática e menor atividade parassimpática (Esler et al., 1982; Roy et al., 1988; Moser et al., 1998; Horsten et al., 1999). Além disso, diminuição dos escores da HAM-D foi correlacionada com diminuição na VFC após eletroconvulsoterapia, sugerindo uma diminuição da atividade parassimpática após o tratamento (Schultz et al., 1997).

A correlação positiva e significativa entre os escores da escala de avaliação da depressão MADRS e os valores de ANSM encontrada em nossa amostra sugerem a influência da gravidade de sintomas depressivos na presença de disfunção autonômica. Como a amostra atual foi composta

principalmente de pacientes com depressão moderada e grave, e não foi encontrada diferença em relação ao grupo controle, é possível que disfunção autonômica ocorra apenas nos pacientes gravemente deprimidos.

Esse achado pode ter implicações no manejo clínico dos pacientes com depressão. Pode ser importante monitorar sinais como a PA e FC em pacientes deprimidos, principalmente naqueles com depressão grave.

Em 54 indivíduos, cujo comportamento da PA foi monitorizado por 24 horas durante 7 dias, escores de sintomas depressivos associaram-se positivamente com maiores médias de PA sistólica (PAS) e diastólica (PAD). Além disso, os quinze participantes que tiveram diagnóstico de depressão apresentaram médias de PA significativamente maiores (Shinagawa et al., 2002). Indivíduos saudáveis com altos escores de humor depressivo possuíram maiores níveis de PAS do que indivíduos saudáveis com baixos escores de humor depressivo (Hughes et al., 2000).

Em um estudo de coorte, 2992 indivíduos normotensos foram seguidos por 6 a 7 anos e avaliou-se a associação prospectiva entre sintomas depressivos e desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica (HAS). Possuir altos escores de sintomas depressivos aumentou em torno de duas vezes o risco de desenvolver HAS, definida como medida de PAS >160 mmHg e PAD > 95 mm Hg, ou por meio do fato de o indivíduo receber prescrição de anti-hipertensivos (Jonas et al., 1997).

No trabalho de Stein et al. (2000), alterações importantes da VFC foram encontradas com maior frequência nos pacientes com depressão mais grave:

47% dos pacientes com depressão moderada e grave, 29% dos com depressão leve e 13% dos não-deprimidos apresentaram medida de VFC associada a um risco relativo de 4,4 de mortalidade em coronariopatas.

Como já citado, a presença de depressão aumentou o risco de mortalidade, no seguimento de uma coorte de 2847 participantes, realizada por Pennix et al. (2001). Nesse estudo, foi demonstrado um efeito dose-resposta: quanto mais sintomas depressivos, maior a mortalidade.

5.1.2. Sintomas ansiosos

Foi encontrada uma correlação positiva e significativa entre o item tensão da MADRS e ANSM média no período basal (0,70; $p=0,01$) (Gráfico 9), o que sugere que a presença de ansiedade possa estar relacionada a maior atividade simpática basal.

Talvez a presença de sintomas ansiosos associados à depressão tenha influenciado os resultados positivos encontrados na literatura.

Há trabalhos indicando que a presença de sintomas ansiosos e/ou de transtorno ansioso estão relacionados à disfunção autonômica (Stein et al., 1992; Friedman, Thayer, 1998; Watkins et al., 1998; Pitzalis et al., 2001). Estudos com análise de VFC demonstraram menor VFC em pacientes com transtorno de pânico (Yeragani et al., 1990; Yeragani et al., 1993; Klein et al., 1995; Yeragani et al., 1998; Yeragani et al., 2000), ansiedade fóbica (Kawachi

et al., 1995) e transtorno de ansiedade generalizada (Thayer et al., 1996), sugerindo menor controle vagal cardíaco nesses pacientes.

Há indícios de que sintomas ansiosos associados à depressão estejam relacionados à disfunção autonômica. Pacientes deprimidos com altos escores de sintomas ansiosos possuíram menor VFC do que pacientes deprimidos com baixos escores de ansiedade, indicando maior inibição vagal na presença de ansiedade (Tulen et al., 1996₂). Townsend et al. (1998) compararam pacientes com e sem comorbidade com transtorno de pânico e encontraram maior FC, PAS, PAD e débito cardíaco no segundo grupo, sugerindo maior ativação simpática na presença da comorbidade. Lehofer et al. (1997) postularam que o achado de maior FC em pacientes com depressão melancólica pudesse representar ativação simpática às custas de ansiedade, pois os pacientes eram mais ansiosos do que os controles.

É possível que a disfunção autonômica relacionada à ansiedade seja maior do que a disfunção autonômica relacionada à depressão. Trabalhos que realizaram comparação entre pacientes com depressão maior e pacientes com transtorno de pânico encontraram aumento da atividade simpática e menor controle vagal nos pacientes com pânico (Yeragani et al., 1991; Yeragani et al., 1995).

Ainda assim há controvérsias. Há trabalhos em que a presença dos sintomas ansiosos não influenciou a associação entre depressão e disfunção autonômica (Moser et al., 1998; Hughes et al., 2000; Pitzalis et al., 2001).

No entanto, ainda assim pode-se dizer que ansiedade é um fator relevante no estudo do desequilíbrio simpático e parassimpático na depressão (Tulen et al., 1996_b). Apesar disso, vários autores não controlaram os achados de hiperatividade simpática na depressão/sintomas depressivos para sintomas ansiosos (Carney et al., 1988; Dalack, Roose, 1990; Carney et al., 1995_b; Guinjoan et al., 1995; Krittayaphong et al., 1997; Carney et al., 1999; Stein et al., 2000; Carney et al., 2001).

5.1.3. Subtipo de depressão

No atual trabalho, o pequeno número de pacientes não permitiu comparações entre os subtipos de depressão.

Porém é possível que o subtipo de depressão tenha uma influência na presença de disfunção autonômica. Como a depressão melancólica tem sido mais freqüentemente relacionada a alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal do que outros tipos de depressão (Wong et al., 2000; Gold, Chrousos, 2002), poderia postular-se que alterações do sistema nervoso simpático seriam mais proeminentes na depressão melancólica (Gold et al., 2005). De fato, Esler et al. (1982) acharam que apenas pacientes com depressão endógena apresentavam maior concentração plasmática de norepinefrina, comparados com pacientes não deprimidos e com outros subtipos de depressão.

Alguns estudos incluíram apenas pacientes com depressão melancólica e encontraram menor VFC nos pacientes deprimidos comparados a controles,

denotando ativação simpática na depressão melancólica (Dalack, Roose, 1990; Guinjoan et al., 1995). No estudo de Rechlin et al. (1994_b), menor VFC foi encontrada em pacientes com depressão maior melancólica, comparados a pacientes com transtorno de pânico, pacientes com depressão reativa e controles normais, indicando menor atividade parassimpática nos pacientes com depressão melancólica. Por outro lado, outros trabalhos não encontraram diferenças no controle vagal cardíaco, medido por meio da VFC, entre pacientes deprimidos melancólicos e controles normais (Lehofer et al., 1997; Moser et al., 1998).

5.1.4. Desequilíbrio entre o sistema simpático e parassimpático

Uma hipótese para explicar os resultados conflitantes é a de que o distúrbio autonômico na depressão não possa ser explicado simplesmente por aumento na atividade simpática e diminuição da parassimpática, e sim por um distúrbio na interação entre essas influências (Siever, Davis, 1985; Lechin et al., 1995; Tulen et al. 1996_a; Tulen et al., 1996_b; Carney et al., 2000_a; Agelink et al., 2001; Nahshoni et al., 2001).

Um conceito importante na interpretação dos estudos utilizando análise de VFC é que os resultados medidos pela análise da VFC recebem influência simpática e parassimpática, sendo que as contribuições específicas não podem ser precisamente analisadas (Carney et al., 2001). Um dos componentes da análise de VFC é a medição do índice SDNN (“standard deviation of all normal

R-R intervals”), o qual representa todas as fontes de variabilidade incluindo parassimpática, simpática e circadiana (Carney et al., 2000_a). Vários estudos encontraram diminuição de SDNN em pacientes deprimidos (Carney et al., 1995; Krittayaphong et al., 1997; Carney et al., 2000; Pitzalis et al., 2001).

É interessante notar que a maioria dos estudos analisando o efeito preditor da VFC em arritmias malignas ou mortalidade após IAM encontraram que os índices que recebem influências simpáticas, parassimpáticas e circadianas são os mais fortes (Carney et al., 2000).

5.1.5. Características do teste de cores

Apesar da nossa hipótese inicial de que pacientes deprimidos apresentariam menor resposta vasodilatadora ao estresse mental, não encontramos diferenças significativas na vasodilatação de pacientes e controles (Gráfico 6).

Tal achado é compatível com o achado de ANSM semelhante, já que a diminuição de estímulo simpático é um dos mecanismos envolvidos na vasodilatação (Halliwill et al., 1997).

No entanto, sabe-se que variáveis individuais influenciam a resposta a testes de estresse mental, por exemplo, grau de envolvimento do sujeito, nível de atenção, dificuldade em relação à tarefa, sensação de auto-eficácia (Callister et al., 1992; Waldstein et al., 1997; Loures et al., 2002). De fato, dar um incentivo monetário dobrou a resposta de PA ao teste de cores em 48

voluntários homens (Wadstein et al., 1997). No nosso trabalho, o nível de percepção de dificuldade não diferiu significativamente entre os grupos de pacientes deprimidos e controles.

Silva e Leite (2000) estudaram as alterações psicológicas e fisiológicas em 24 voluntários submetidos ao teste de cores numa amostra brasileira. Encontraram diferenças significativas na temperatura, condutância na pele e ansiedade nos voluntários, porém nenhuma alteração em PAS, PAD, PAM ou FC foi observada. Os autores interrogaram se o teste não foi capaz de provocar mudanças cardiovasculares na população estudada, ou se a monitoração fisiológica não foi sensível o suficiente para detectar essas alterações. Neste estudo, PA e FC foram medidos com o uso de um manguito no braço não-dominante, e as medições foram feitas a cada 1 minuto. No atual estudo, os valores de PA e FC foram estimados a cada batimento cardíaco, o que certamente proporcionou maior sensibilidade.

Também é importante salientar que foi detectada reatividade cardiovascular em ambos os grupos, deprimidos e controles, o que demonstra a eficácia do método em eliciar uma reação do organismo ao estresse mental.

5.1.6. Hormônios sexuais

Uma limitação do atual trabalho é que não foi controlada a fase do ciclo menstrual das participantes mulheres. Sabe-se que os hormônios sexuais possuem ação cardiovascular: o estradiol é um vasodilatador (Magness, et al.,

1989; Gilligan et al., 1994; Belfort et al., 1995; Volterrani et al., 1995), enquanto a progesterona tem efeito oposto (Sarrel, 1990; Miller, Vanhoutte, 1991). Além disso, hormônios sexuais podem modificar afinidade de receptores adrenérgicos (Roberts et al., 1979; Elliott et al., 1980; Cohen-Tannoudji et al., 1991). No entanto, estudo realizado por Litschauer et al. (1998) não encontrou diferenças na reatividade cardiovascular ao estresse (incluindo o teste de cores) em mulheres em diferentes fases do ciclo menstrual (Litschauer et al., 1998). Como nossos grupos possuíam número semelhante de mulheres, é provável que diferenças hormonais não tenham influenciado os resultados.

5.2. Uso da microneurografia em pacientes deprimidos

A microneurografia tem sido extensivamente utilizada em população de cardiopatas (Yamada et al., 1989; Mion et al., 1994; Middlekauff et al., 1997; Munhoz et al., 2003). Aparentemente o atual trabalho é o primeiro a utilizar esse método em pacientes deprimidos.

Pode-se levantar algumas dificuldades no uso do método em uma população com depressão.

Primeiramente, o paciente deprimido que busca auxílio psiquiátrico não espera ser submetido a detalhada avaliação cardiológica e procedimentos invasivos.

Além disso, pacientes deprimidos tendem a ser pessimistas, preocupados e ansiosos. Pode-se dizer que aguardar o dia do exame e o

procedimento em si constituem um estresse ao paciente e representam uma dificuldade de manejo.

Apesar disso, o número de recusas e desistências em nossa amostra não foi alto, e foi possível realizar as avaliações com segurança nessa população.

5.3. Perspectivas

A partir do atual estudo, pode-se levantar algumas perspectivas para futuras pesquisas.

Seria interessante, em trabalhos futuros, comparar o comportamento do sistema nervoso simpático entre pacientes com depressão leve, moderada e grave, além de aplicar escalas de sintomas nos controles, o que poderia ajudar na análise da influência dos sintomas ansiosos relacionados à depressão no sistema nervoso simpático.

Merece ser investigado se o comportamento do sistema nervoso simpático se modifica após tratamentos para a depressão.

Um estudo de metanálise dos trabalhos conflitantes utilizando a análise de VFC também poderia trazer informações adicionais.

6. CONCLUSÕES

Não foram encontradas diferenças nas medidas basais de atividade simpática entre indivíduos deprimidos e controles.

Também não foram encontradas diferenças na reatividade cardiovascular a teste de estresse mental entre indivíduos deprimidos e controles.

Houve uma correlação positiva e significativa entre sintomas depressivos e atividade nervosa simpática muscular (ANSM), medida por microneurografia. Houve também uma correlação positiva e significativa entre sintomas ansiosos e ANSM. Tais achados indicam que gravidade de sintomas depressivos e ansiosos possa estar associada a disfunção autonômica na depressão.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C, Postert T, Linka T, Rotterdam S, Klierer E. Autonomic neurocardiac function in patients with major depression and effects of antidepressive treatment with nefazodone. *J Affect Dis.* 2001;62:187-98.

Ahern DK, Gorkin L, Anderson JL, Tierney C, Hallstrom A, Ewart C, Capone RJ, Schron E, Kornfeld D, Herd JA. Biobehavioral variables and mortality or cardiac arrest in the Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS). *Am J Cardiol.* 1990; 66:59-62.

American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4 ed. Washington (DC):APA; 1994.

Anda R, Williamson D, Jones D, Macera C, Eaker E, Glassman A. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. *Epidemiology.* 1993;4:285-94.

Aromaa A, Raitasalo R, Reunannen A, Impivaara O, Heliovaara M, Knekt P, Lehtinen V, Joukamaa M, Maatela J. Depression and cardiovascular diseases. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1994;377:77-82.

Balogh S, Fitzpatrick DF, Hendricks SE, Paige SR. Increases in heart rate variability with successful treatment in patients with major depressive disorder. *Psychopharmacol. Bull.* 1993;29:201-6.

Banki CM, Karmacsi L, Bissette G, Nemeroff CB. CSF corticotropin - releasing hormone and somatostatin in major depression: response to antidepressant treatment and relapse. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1992;2:107–13.

Barefoot JC, Brummet BH, Helms MJ, Mark DB, Siegler IC, Williams RB. Depressive symptoms and survival of patients with coronary artery disease. *Psychosom Med*. 2000;62:790-5.

Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation*. 1996;93:1976-80.

Belfort MA, Saade GR, Snabes M, Dunn R, Moise Junior KJ, Cruz A, Young R. Hormonal status affects the reactivity of the cerebral vasculature. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:1273-8.

Bingefors K, Isacson D, Knorrning LV, Smedby B, Wicknertz K. Antidepressant-treated patients in ambulatory care - mortality during a nine-year period after first treatment. *Br J Psychiatry*. 1996;169:647-54.

Blumenthal JA, Lett HS, Babyak MA, White W, Smith PK, Mark DB, Jones R, Mathew JP, Newman MF. Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. *Lancet*. 2003;362:604-9.

Blumenthal JA, Williams RS, Wallace AG, Williams Junior RB, Needles TL. Psychological variables predict compliance to prescribed exercise therapy in patients recovering from myocardial infarction. *Psychosom Med*. 1982; 44:519-27.

Broadley AJM, Korszun A, Jones CJH, Frenneaux MP. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. *Heart*. 2002;88:521-4.

- Brown MR, Fisher LA, Spiess J, Rivier C, Rivier J, Vale W. Corticotropin-releasing factor: actions on the sympathetic nervous system and metabolism. *Endocrinology*. 1982;111:928–31.
- Bruhn JG, Parades A, Adsett CA, Wolf S. Psychological predictors of sudden death in myocardial infarction. *J Psychosom Res*. 1974;18:187-91.
- Bruno RL, Myers ST, Glassman AH. A correlational study of cardiovascular autonomic functioning and unipolar depression. *Biol Psychiatry*. 1983;18:227-35.
- Callister R, Suwarno NO, Seals DR. Sympathetic activity is influenced by task difficulty and stress perception during mental challenge in humans. *J Physiol*. 1992;454:373-87.
- Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, Czajwoski SM, O'Connor C, Stone PH, Freedland KE. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation*. 2001;104:2024-8.
- Carney RM, Rich MW, Freedland KE, Saini J, Tevelde A, Simeone C, Clark K. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med*. 1988_a;50:627-33.
- Carney RM, Freedland KE, Rich MW, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac events in established coronary artery disease: A review of possible mechanisms. *Ann Behav Med*. 1995_a;17:142-9.
- Carney RM, Freedland KE, Stein PK. Anxiety, depression, and heart rate variability. *Psychosom Med*. 2000_a;62:84-7.

Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Skala JA, Hoffman P, Jaffe AS. Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med*. 2000;_b;62:639-47.

Carney RM, Freedland KE, Stein PK, Watkins LL, Catellier D, Jaffe AS, Yeragani VK. Effects of depression on QT interval after myocardial infarction. *Psychosom Med*. 2003;_b;65:177-80.

Carney RM, Freedland KE, Veith RC, Cryer PE, Skala JA, Lynch T, Jaffe AS. Major depression, heart rate, and plasma norepinephrine in patients with coronary artery disease. *Biol Psychiatry*. 1999;_b;45:458-63.

Carney RM, Rich MW, Freedland KE, Saini J, Tevelde A, Simeone C, Clark K. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med*. 1988;_b;50:627-33.

Carney RM, Rich MW, Tevelde A, Saini J, Clark K, Jaffe AS. Major depressive disorder in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1987;_b;60:1273-5.

Carney RM, Saunders RD, Freedland KE, Stein P, Rich MW, Jaffe AS. Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1995;_b;76:562-4.

Cerrito F, Lazzaro MP, Gaudio E, Arminio P, Aloisi G. 5-HT₂-receptors and serotonin release: Their role in human platelet aggregation. *Life Sci*. 1993;_b;53:209-15.

Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Mittelman I, Osher Y, Bersudsky Y. Impaired heart rate variability in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord*. 2003;_b;5:138-43.

- Cohen-Tannoudji J, Vivat V, Heilmann J, Legrand C, Maltier JP. Regulation by progesterone of the high-affinity state of myometrial beta-adrenergic receptor and of adenylate cyclase activity in the pregnant rat. *J Mol Endocrinol*. 1991;6:137-45.
- Craighead WE, Evans DD. Factor analysis of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *Depression*. 1996;4:31-3.
- Dalack GW, Roose SP. Perspectives on the relationship between cardiovascular disease and affective disorder. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(Suppl 7):4-9.
- Delisi JSM, Konopka LM, Russel K, O'Connor FL, Cooper R, Crayton JW. Platelet cytosolic calcium hyperresponsivity to serotonin in patients with hypertension and depressive symptoms. *Biol Psychiatry*. 1999;45:1035-41.
- DeVilliers AS, Russel VA, Carsters ME, Aalbergs C, Cagiano CA, Charlton DO, Taljaard JF. Noradrenergic function and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in primary major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 1987;21:127-39.
- Dicionário eletrônico Houaiss da língua portuguesa, versão 1,0; Objetiva Ltda.
- Dratcu L, Da Costa Ribeiro L, Calil HM. Depression assessment in Brazil – The first application of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *Brit J Psychiat*. 1987;150:797-800.
- Elliott JM, Peters JR, Grahame-Smith D.G. Oestrogene and progesterone change the binding characteristics of alpha-adrenergic and serotonin receptors on rabbit platelets. *Eur J Pharmacol*. 1980;66:21-30.
- Engel GA. A life setting conducive to illness: The-giving-up-giving-up complex. *Ann Intern Med*. 1968;69:293-300.

Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertension*. 2000;13(Suppl 6, Pt2):99-105.

Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: Source, fate, and functions. *Physiol Rev*. 1990;70:963-85.

Esler M, Kaye D, Lambert G, Esler D, Jennings D. Adrenergic nervous system in heart failure. *Am J Cardiol*. 1997;80:7-14.

Esler M, Lambert G, Brunner-La-Rocca HP, Vaddadi G, Kaye D. Sympathetic nerve activity and neurotransmitter release in humans: Translation from pathophysiology into clinical practice. *Acta Physiol Scand*. 2003;177:275-84.

Esler M, Turbott J, Schwarz R, Leonard P, Bobik A, Skews H, Jackman G. The peripheral kinetics of norepinephrine in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39:295-300.

Everson SA, Goldberg DE, Kaplan GA, Cohen RD, Pukkala E, Tuomilehto J, Salonen JT. Hopelessness and risk of mortality and incidence of myocardial infarction and cancer. *Psychosom Med*. 1996;58:113-21.

Falaschi P, Proietti A, De Angelis C, Martocchia A, Giarrizzo C, Biselli R, D'Urso R, D'Amelio R. Effects of mental stress on cardiovascular and endocrine response in Air Force Academy cadets. *Neuro Endocrinol Lett*. 2003;24:197-202.

Faris R, Purcell H, Henein MY, Coats AJ. Clinical depression is common and significantly associated with reduced survival in patients with non-ischemic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4:541-51.

Fauvel JP, Bernard N, Laville M, Daoud S, Pozet N, Zech P. Reproducibility of the cardiovascular reactivity to a computerized version of the Stroop stress test in normotensive and hypertensive subjects. *Clin Auton Res*. 1996;6:219-24.

Fauvel JP, Quelin P, Ducher M, Rakotomalala H, Laville M. Perceived job stress but not individual cardiovascular reactivity to stress is related to higher blood pressure at work. *Hypertension*. 2001;38:71-5.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams J. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – Patient Edition (SCID-I/P, Version 2.0)*. New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute; 1996.

Fisher LA, Jessen G, Brown MR. Corticotropin-releasing factor (CRF): Mechanism to elevate mean arterial pressure and heart rate. *Regul Pept*. 1983;5:153–61.

Flores NA, Sheridan DJ. The pathophysiological role of platelets during myocardial ischemia. *Cardiovasc Res*. 1994;28:295-302.

Follick MJ, Gorkin L, Capone RJ, Smith TW, Ahern DK, Stablein D, Niaura R, Visco J. Psychological distress as a predictor of ventricular arrhythmias in a post-myocardial infarction population. *Am Heart J*. 1988;116:32-6.

Fráguas Junior R. Alterações psiquiátricas associadas à cirurgia de revascularização do miocárdio (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;1995.

Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. *JAMA*. 1993;270:1819-25.

- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Coronary heart disease/myocardial infarction: Depression and 18-Month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1995;91:999-1005.
- Freyschuss U, Fagius J, Wallin BG, Bohlin G, Perski A, Hjemdahl P. Cardiovascular and sympathoadrenal responses to mental stress: a study of sensory intake and rejection reactions. *Acta Physiol Scand*. 1990;139:173-83.
- Friedman BH, Thayer JF. Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability. *J Psychosom Res* 1998;44:133-51.
- Garrity TF, Klein RF. Emotional response and clinical severity as early determinants of six-month mortality after myocardial infarction. *Heart and Lung*. 1975;4:730-7.
- Gerra G, Zaimovic A, Zambelli U, Timpano M, Reali N, Bernasconi S, Brambilla F. Neuroendocrine responses to psychological stress in adolescents with anxiety disorder. *Neuropsychobiology*. 2000;42:82-92.
- Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon RO. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation*. 1994;89:2545-51.
- Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, Cottler LB, Stetner F, Tipp JE, Jonhson J. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA*. 1990;264:1546-49.
- Glassman AH, Shapiro PA. Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry*. 1998;155:4-11.
- Glowa JR, Gold PW. Corticotropin releasing hormone produces profound anorexigenic effects in the rhesus monkey. *Neuropeptides*. 1991;18:55–61.

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*. 2002;7:254-75.

Gold PW, Loriaux DL, Roy A, Kling MA, Calabrese JR, Kellener CH, Nieman LK, Post RM, Pickar D, Galucci W, Avgerinios P, Paul S, Oldfield EH, Cutler JB, Chrousos GP. Response to corticotropin releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. *N Engl J Med* 1986;314:1329-35.

Gold PW, Wong M, Goldstein DS, Gold HK, Rosanville DS, Esler M, Alesci S, Masood A, Licinio J, Geraciotti TD, Perini G, DeBellis MD, Holmes C, Vgontzas NA, Charney DS, Chrousos GP, McCann SM, Kling MA. Cardiac implications of increased arterial entry and reversible 24-h central and peripheral norepinephrine levels in melancholia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;23:8303-8.

Gottdiener JS, Krantz DS, Howell RH, Hecht GM, Klein J, Falconer JJ, Rozanski A. Induction of silent myocardial ischemia with mental stress testing: Relation to the triggers of ischemia during daily life activities and to ischemic functional severity. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:1645-51.

Graham LN, Smith PA, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DASG. Time course of sympathetic neural hyperactivity after uncomplicated acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106:793-7.

Grassi G, Bolla G, Seravalle G, Turri C, Lanfranchi A, Mancia G. Comparison between reproducibility and sensitivity of muscle sympathetic nerve traffic and plasma noradrenaline in man. *Clin Sci*. 1997;92:285-9.

- Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens*. 1999;17:719-34.
- Grassi G, Vailati S, Bertinieri G, Seravalle G, Stella ML, Dell'oro R, Mancia G. Heart rate as marker of sympathetic activity. *J Hypertension*. 1998;16:1635-9.
- Grippe AJ, Johnson AK. Biological mechanisms in the relationship between depression and heart disease. *Neurosci and Biobehav Rev*. 2002;26:941-62.
- Guinjoan SM, Bernabó JL, Cardinalli DP. Cardiovascular tests of autonomic function and sympathetic skin responses in patients with major depression. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:299-302.
- Halliwil JR, Lawler LA, Eickhoff TJ, Dietz NM, Nauss LA, Joyner MJ. Forearm sympathetic withdrawal and vasodilatation during mental stress in humans. *J Physiol*. 1997;504:211-20.
- Hamer M, Boutcher Y, Boutcher SH. Cardiovascular and renal responses to mental challenge in highly and moderately active males with a family history of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002;16:319-26.
- Hardman JG, Limbird LE, editores. *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10 ed. New Haven: Mc Graw-Hill Medical Publishing; 2001.
- Hjemdahl P, Fagius J, Freyschuss U, Wallin BG, Daleskog M, Bohlin G, Perski A. Muscle sympathetic activity and norepinephrine release during mental challenge in humans. *Am J Physiol*. 1989;257(Suppl 5, Pt 1):654-64.

- Hjemdahl P, Freyschuss U, Juhlin-Dannfelt A, Linde B. Differentiated sympathetic activation during mental stress evoked by the Stroop test. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1984;527:25-9.
- Horsten M, Ericson M, Perski A, Wamala SP, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomér K. Psychosocial factors and heart rate variability in healthy women. *Psychosom Med.* 1999;61:49-57.
- Hughes JW, Stoney CM. Depressed mood is related to high-frequency heart-rate variability during stressors. *Psychosom Med.* 2000;62:796-803.
- Jennings GL. Noradrenaline spillover and microneurography measurements in patients with primary hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1998;16:35-8.
- Jiang W, Babyak MA, Rozanski A, Sherwood A, O'Connor CM, Waugh TA, Coleman RE, Hanson MW, Morris JJ, Blumenthal JA. Depression and increased myocardial ischemic activity in patients with ischemic heart disease. *Am Heart J.* 2003;146: 55-61.
- Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension?: Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Fam Med.* 1997;6:43-9.
- Joyner MJ, Dietz NM. Sympathetic vasodilation in human muscle. *Acta Physiol Scand.* 2003;177:329-36.
- Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, Weiss ST. Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety - data from the normative aging study. *Am J Cardiology.* 1995;75:882-5.

Khaykin Y, Dorian P, Baker B, Shapiro C, Sandor P, Mironov D, Irvine J, Newman D. Autonomic correlates of antidepressant treatment using heart-rate variability analysis. *Can J Psychiatry* 1998;43:183-6.

Kimball CP. Psychological responses to the experience of open heart surgery. *Am J Psychiatry*. 1969;126:348-59.

Kingwell BA, Thompson JM, Kaye DM, Mcpherson GA, Jennings GL, Esler MD. Congestive heart failure/hypertension/hypertrophy: heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation*. 1994;90:234-40.

Kleiger LE, Miller JP, Bigger JT. Multicenter post infarction research group: two points decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction point. *Am J Cardiol*. 1987;59:256-62.

Klein E, Cnaani E, Harel T, Braun S, Ben-Haim SA. Altered heart rate variability in panic disorder patients. *Biol Psychiatry*. 1995;37:18-24.

Koslow SH, Maas JW, Bowden CL, Davis JM, Hanin I, Javaid J. CSF and urinary biogenic amines and metabolites in depression and mania: A controlled univariate analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40:999-1010.

Krahn DD, Gosnell BA, Levine AS, Morley JE. Behavioral effects of corticotropin-releasing factor: localization and characterization of central effects. *Brain Res*. 1988;443:63-9.

Krittayaphong R, Cascio WE, Light KC, Sheffield D, Golden RN, Finkel JB, Glekas G, Koch GG, Sheps DS. Heart rate variability in patients with coronary

artery disease: differences in patients with higher and lower depression scores.

Psychosom Med. 1997;59:231-5.

Kuniyoshi FH, Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, Laterza MC, Gowdak MM, Barretto AC, Halpern A, Villares SM, Lima EG, Negrao CE. Abnormal neurovascular control during sympathoexcitation in obesity. *Obes Res.* 2003;11:1411-9.

Ladwig KH, Kieser M, Konig J, Breithardt G, Borggrefe M. Affective disorders and survival after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1991;12:959-64.

Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, Johnson PC, Finkel MS. Elevated platelet factor 4 and β -thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry.* 1997;42: 290-5.

Lake CR, Pickar D, Zeigler MG, Lipper S, Slater S, Murphy DL. High plasma norepinephrine levels in patients with major affective disorder. *Am J Psychiatry.* 1982;139:1315-8.

Lechin F, van der Dijs B, Orozco B, Lechin M, Báez S, Lechin AE, Rada I, Arocha L, Jiménez V, León G, Carcía Z. Plasma neurotransmitters, blood pressure, and heart rate during supine-resting, orthostasis, and moderate exercise conditions in major depressed patients. *Biol Psychiatry.* 1995;38:166-73.

Lehofer M, Moser M, Hoehn-Saric R, Mcleod D, Liebmann P, Drnovsek B, Egner S, Hildebrandt G, Zapotoczky H. Major depression and cardiac autonomic control. *Biol Psychiatry.* 1997;42:914-9.

- Lett HS, Blumenthal JÁ, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, Newman MF. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med.* 2004;66:305-15.
- Light KC, Kothandapani RV, Allen MT. Enhanced cardiovascular and catecholamine responses in women with depressive symptoms. *Int J Psychophysiol.* 1998;28:157-66.
- Lindqvist M, Kahan T, Melcher A, Hjemdahl P. Cardiovascular and sympatho-adrenal responses to mental stress in primary hypertension. *Clin Sci (Lond).* 1993;85:401-9.
- Lista AL. Differential rates of urinary noradrenalin excretion in affective disorders: utility of a short time sampling procedure. *Psychiatry Res.* 1989;30:253-8.
- Litschauer B, Zauchner S, Huemer K, Kafka-Lutzow A. Cardiovascular, endocrine, and receptor measures as related to sex and the menstrual cycle phase. *Psychosom Med.* 1998;60:219-26.
- Lown B, De Silva RA, Reich P, Murawski BJ. Psychologic factors in sudden cardiac death. *Am J Psychiatry.* 1980;137:1325-35.
- Loures DL, Sant'Anna I, Baldotto CSR, Sousa EB, Nóbrega ACL. Estresse mental e sistema cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78:525-30.
- Magness RR, Rosenfeld CR. Local and systemic estradiol-17 beta: Effects on uterine and systemic vasodilatation. *Am J Physiol.* 1989;256(Suppl 4 Pt 1):536-42.

- Malzberg B. Mortality among patients with involutional melancholia. *Am J Psychiatry*. 1937;93:1231-8.
- Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension*. 1999;34(Suppl 4 Pt 2):724-8.
- McKinley PS, Shapiro PA, Bagiella E, Myers MM, De Meersman RE, Grant I, Sloan RP. Deriving heart period variability from blood pressure waveforms. *J Appl Physiol*. 2003;95:1431-8.
- Middlekauff HR, Nguyen BS, Negrao CE, Nitzsche EU, Hoh CK, Natterson BA, Hamilton MA, Fonarow GC, Hage A, Moriguchi JD. Impact of acute mental stress on sympathetic nerve activity and regional blood flow in advanced heart failure: implication for triggering adverse cardiac events. *Circulation*. 1997;96:1835-42.
- Miller VM, Vanhoutte PM. Progesterone and modulation of endothelium-dependent responses in canine coronary arteries. *Am J Physiol*. 1991;261(Suppl 4 Pt 2):1022-7.
- Mion D, Abrahão S, Marcondes M, Krieger E. Microneurografia: Técnica para estudo da regulação cardiovascular pelo sistema nervoso simpático em humanos. *Rev Assoc Méd Bras*. 1994;40:189-94.
- Montgomery AS, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9.
- Moser M, Lehofer M, Hoehn-Saric R, McLeod DR, Hildebrandt G, Steinbrenner B, Voica M, Liebmann P, Zapotoczky HG. Increased heart rate in depressed

subjects in spite of unchanged autonomic balance? *J Affect Dis.* 1998;48:115-24.

Mujica-Parodi LR, Yeragani V, Malaspina D. Nonlinear complexity and spectral analyses of heart rate variability in medicated and unmedicated patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2004;51:10-5.

Munhoz RT, Barreto ACPB, Negrao CE, Ramires JAF. Atividade nervosa simpática muscular e fluxo sanguíneo no antebraço na insuficiência cardíaca congestiva: correlação com prognóstico. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81(Suppl 5):10.

Murphy JM, Monson RR, Olivier DC, Solobol AM, Leighton AH. Affective disorders and mortality. *Arch Gen Psychiatry.* 1987;44:473-80.

Musselman DI, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S, Marzec U, Harker LA, Nemeroff CB. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry.* 1996;153:1313-7.

Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55:580-92.

Nahshoni E, Aizemberg D, Sigler M, Zaisman G, Strasberg B, Imbar S, Weizman A. Heart rate variability in elderly patients before and after electroconvulsive therapy. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2001;9:255-60.

Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science.* 1984;226:1342-4.

Ng AV, Callister DG, Johnson DG, Seals DR. Age and gender influence muscle sympathetic nerve activity at rest in healthy humans. *Hypertension* 1993;21:498-503.

Nilsson J, Volk-Jovinge S, Svensson J, Landou C, De Faire U, Hamsten A. Association between high level of growth factors in plasma and progression of coronary atherosclerosis. *J Intern Med*. 1992;232:397-404.

Okada T, Toichi M, Sakihama M. Influences of an anticholinergic antiparkinsonian drug, parkinsonism, and psychotic symptoms on cardiac autonomic function in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:441-7.

Penninx BW, Beekman A, Honig A, Deeg D, Schoevers R, van Eijk J, van Tilburg W. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:221-7.

Penninx BW, Guralnik JM, Mendes de Leon CF, Pahor M, Visser M, Corti M, Wallace RB. Cardiovascular events and mortality in newly and chronically depressed persons >70 years of age. *Am J Cardiol* 1998;8:988-94.

Pitzalis MV, Iacoviello M, Todarello O, Fioretti A, Guida P, Massari F, Mastropasqua F, Russo GD, Rizzon P. Depression but not anxiety influences the autonomic control of heart after myocardial infarction. *Am Heart J*. 2001;141:765-71.

Pratt LA, Ford DE, Crum RM, Armenian HK, Gallo JJ, Eaton WW. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction: Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation*. 1996;94:3123-9.

- Raadsheer FC, van Heerikhuize JJ, Lucassen PJ, Hoogendijk WJG, Tilders FJH, Swaab DF. Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1372–6.
- Rajagopalan S, Brook R, Rubenfire M, Pitt E, Young E, Pitt B. Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression. *Am J Cardiol*. 2001;88:196-8.
- Rechlin T, Claus D, Weis M. Heart rate analysis in 24 patients treated with 150 mg amitriptyline per day. *Psychopharmacology*. 1994_a;116:110-4.
- Rechlin T, Weis M, Spitzer A, Kaschka WP. Are affective disorders associated with alterations of heart rate variability? *J Affect Dis*. 1994_b;32:271-5.
- Reich P, De Silva RA, Lown B, Murawski B.J. Acute psychological disturbances preceding life-threatening ventricular arrhythmias. *JAMA*. 1981;246:233-235.
- Roberts JM, Goldfien RD, Tsuchiya AM, Goldfien A, Insel PA. Estrogen treatment decreases alpha-adrenergic binding sites on rabbit platelets. *Endocrinol*. 1979;104:722-8.
- Rockstroh JK, Schmieder RE, Schachinger H, Messerli FH. Stress response pattern in obesity and systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1992;70:1035-9.
- Rondon MUPB, Negrao CE. Atividade Nervosa Simpática na Insuficiência cardíaca. *Jornal da Insuficiência Cardíaca*. 1997;3:5-9.
- Roose SP, Dalack GW. Treating the depressed patient with cardiovascular problems. *J Clin Psychiatry*. 1992;53(Suppl 9):25-31.

- Rosenbaum AH, Maruta T, Schatzberg AF, Orsulak PJ, Jiang NS, Cole JO, Schildkraut JJ. Toward a biochemical classification of depressive disorders, VII: Urinary free cortisol and urinary MHPG in depressions. *Am J Psychiatry*. 1983;140:314-8.
- Roy A, Pickar D, De Jong J, Karoum F, Linnoila M. NE and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma and urine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:849-57.
- Roy A, Pickar D, Linnoila M, Potter WZ. Plasma norepinephrine levels in affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42:1181-5.
- Rozanski A, Bairey N, Krantz DS, Friedman J, Resser KJ, Morell M, Hilton-Chalfen S, Hestrin L, Bietendorf J, Berman DS. Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *N Engl J Méd*. 1988;318:1005-12.
- Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*. 1999;99:2192-17.
- Sarrel PM. Ovarian hormones and the circulation. *Maturitas*. 1990;590:287-98.
- Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, Slater WR, Kahn M, Gorlin R, Zucker HD. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 1989;149:1785-9.
- Schultz SK, Anderson EA, van de Borne P. Heart rate variability before and after treatment with electroconvulsive therapy. *J Affect Disord*. 1997; 44:13-20.

- Schulz R, Beach SR, Ives DG, Martire LM, Ariyo AA, Kop WJ. Association between depression and mortality in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2000;160:1761-8.
- Serretti A, Mandelli L, Lattuada E, Smeraldi E. Depressive syndrome in major psychoses: A study on 1351 subjects. *Psychiatry Res*. 2004;127:85-99.
- Serretti A, Olgiati P. Dimensions of major psychoses: a confirmatory factor analysis of six competing models. *Psychiatry Res*. 2004;127:101-9.
- Shinagawa M, Otsuda K, Murakami S, Kubo Y, Cornelissen G, Matsubayashi K, Yano S, Mitsutake G, Yasaka K, Halberg F. Seven-day (24-h) ambulatory blood pressure monitoring, self-reported depression and quality of life scores. *Blood Press Monit* 2002;7(1):69-76.
- Sidorenko GI, Frolov AV, Vorobev AP. Psychoemotional stress tests and prospects for their use in cardiology [abstract]. *Kardiologiia*. 2004;44:59-64.
- Siever LJ, Davis KL. Overview: toward a dysregulation hypothesis of depression. *Am J Psychiatry*. 1985;142:1017-31.
- Siever LJ, Kafka MS, Targum S, Lake CR. Platelet alpha-adrenergic binding and biochemical responsiveness in depressed patients and controls. *Psychiatry Res*. 1984;11:287-302.
- Silva FT, Leite JR. Physiological modifications and increase in state anxiety in volunteers submitted to Stroop Color-Word Interference Test: A preliminary study. *Physiol Behav*. 2000;70:113-118.
- Sirinathsinghji DJ, Rees LH, Rivier J, Vale W. Corticotropin-releasing factor is a potent inhibitor of sexual receptivity in the female rat. *Nature*. 1983;305:232-5.

Sloan RP, Shapiro A, Baggiela E, Myers M, Gorman JM. Cardiac autonomic control buffers blood pressure variability response to challenge: a psychophysiologic model of coronary artery disease. *Psychosom Med*. 1999;61:58-68.

Stein MB, Tancer ME, Uhde TW. Heart Rate and plasma norepinephrine responsivity to orthostatic challenge in anxiety disorders: comparison of patients with panic disorder and social phobia and normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:311-7.

Stein PK, Carney RM, Freedlnd KE, Skala JA, Jaffe AS, Kleiger RE, Rottman JN. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary artery disease. *J Psychosom Res*. 2000;48: 493-500.

Stern MJ, Pascale L, Ackerman A. Life adjustment postmyocardial infarction: determining predictive variables. *Arch Intern Med*. 1977;137:1680-5.

Sundlöf G, Wallin BG. Human muscle nerve sympathetic activity at rest: Relationship to blood pressure and age. *J Physiol*. 1978; 274:621-37.

Sung BH, Wilson MF, Izzo Junior JL, Ramirez L, Dandona P. Moderately obese, insulin-resistant women exhibit abnormal vascular reactivity to stress. *Hypertension*. 1997;30:848-53.

Thayer JF, Friedman BH, Borkovec TD. Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biol Psychiatry*. 1996;39:255-66.

Todder D, Bersudsky Y, Cohen H. Nonlinear analysis of RR interval in euthymic bipolar disorder. *Auton Neurosci*. 2005;117:127-31.

- Townsend MH, Bologna NB, Berbee JG. Heart Rate and blood pressure in panic disorder, major depression, and comorbid panic disorder with major depression. *Psychiatry Research*. 1998;79:187-90.
- Tulen JH, Bruijn JA, de Man KJ, Pepplinkhuizen L, van den Meiracker AH, Man in't Veld AJ. Cardiovascular variability in major depressive disorder and effects of imipramine or mirtazapine (Org 3770). *J Clin Psychopharmacol*. 1996_a;16:135-45.
- Tulen JH, Bruijn JA, de Man KJ, van der Velden E, Pepplinkhuizen L, Man in't Veld AJ. Anxiety and autonomic regulation in major depressive disorder: An exploratory study. *J Affect Disord*. 1996₂;40:61-71.
- Valkonen-Korhonen M, Tarvainen MP, Ranta-Aho P, Karjalainen PA, Partanen J, Karhu J, Lehtonen J. Heart rate variability in acute psychosis. *Psychophysiology*. 2003;40:716-26.
- Vallbo AB, Hagbarth KE, Wallin BG. Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol*. 2004;96:1262-9.
- Veith RC, Lewis N, Linares O, Barnes R, Raskind M, Villacres H, Murburg M, Ashleigh A, Castillo S, Peskind ER, Pascualy M, Halter JB. Sympathetic nervous system activity: basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:411-22.
- Ventura J, Liberman RP, Green MF, Shaner A, Mintz J. Training and quality assurance with the Structured Clinical Interview for the DSM-IV (SCID-I/P). *Psychiatry Res*. 1998;79:163-73.

- Volkers AC, Tulen JH, van den Broek WW, Brujin JA, Passchier J, Pepplinkhuizen L. Motor activity and autonomic cardiac functioning in major depressive disorder. *J Affect Dis.* 2003;76:23-30.
- Volterrani M, Rosano G, Coats A, Beale C, Collins P. Estrogen acutely increases peripheral blood flow in postmenopausal women. *Am J Med.* 1995;99:119-22.
- Vonesh EF, Schork MA. Sample sizes in the multivariate analysis of repeated measurements. *Biometrics.* 1986;42:601-10.
- Waked EG, Jutai JW. Baseline and reactivity measures of blood pressure and negative effect in borderline hypertension. *Physiol Behav.* 1990;47:265-71.
- Waldstein SR, Bachen EA, Manuck SB. Active coping and cardiovascular reactivity: A multiplicity of influences. *Psychosom Med.* 1997;59:620-5.
- Wassertheil-Smoller S, Applegate WB, Berge K, Chang CJ, Davis BR, Grimm JRR, Kostis J, Pressel S, Schron E. SHEP Cooperative Research Group. Change in depression as a precursor of cardiovascular events. *Arch Intern Med.* 1996;156:553-61.
- Watkins LL, Grossman P. Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease. *Am Heart J.* 1999;37:453-7.
- Watkins LL, Grossman P, Krishnan R, Sherwood A. Anxiety and vagal control of heart rate. *Psychosom Med.* 60:1998;498-502.

Whooley MA, Browner WS. Association between depressive symptoms and mortality in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med*. 1998;158:2129-35.

Williams LM, Das P, Harris AW, Liddell BB, Brammer MJ, Olivieri G, Skerrett D, Phillips ML, David AS, Peduto A, Gordon E. Dysregulation of arousal and amygdala-prefrontal systems in paranoid schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;161:480-9.

Wong M, Kling MA, Munson PJ, Listwak S, Licinio J, Prolo P, Karp B, McCutcheon IE, Geraciotti TD, de Bellis Junior MD, Rice KC, Goldstein DS, Veldhuis JD, Chrousos GP, Oldfield EH, McCann SM, Gold PW. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: Relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:325–30.

Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality in depression. *Psychosom Med*. 1999;61:6-17.

Wyatt RJ, Portnoy B, Kupfer DJ, Synder F, Engelman K. Resting plasma catecholamine concentrations in patients with depression and anxiety. *Arch Gen Psychiatry*. 1971;51:411-22.

Yamada Y, Miyajima E, Tochikubo O, Matsukawa T, Ishii M. Age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in essential hypertension. *Hypertension*. 1989;13:870-7.

Yeith RC, Lewis L, Linares OA, Raskin MA, Villacres EC, Murburg MM, Ashleigh EA, Castillo S, Peskind ER, Pascualy M, Halter JB. Sympathetic nervous system

- in major depression: basal and desipramine-induced alteration in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:411-22.
- Yeragani VK, Balon R, Pohl R, Ramesh C. Depression and heart rate variability. *Biol Psychiatry*. 1995;38:768-70.
- Yeragani VK, Pohl R, Balon R, Ramesh C, Glitz D, Jung I, Sherwood P. Heart rate variability in patients with major depression. *Psychiatry Res*. 1991;37:35-46.
- Yeragani VK, Pohl RB, Berger R, Balon R, Ramesh C, Glitz D, Srinivasan K, Weinberg P. Decreased heart rate variability in panic disorder patients: A study of power spectral analysis of heart rate. *Psychiatry Res*. 1993;46:89-103.
- Yeragani VK, Pohl RB, Jampala VC, Balon R, Ramesh C, Srinivasan S. Increased QT variability in patients with panic disorder and depression. *Psychiatry Res*. 2000; 93:225-35.
- Yeragani VK, Rao KA, Pohl RB, Balon R, Srinivasan S. Diminished chaos- of heart rate time series in patients with major depression. *Biol Psychiatry*. 2002;51:733-44.
- Yeragani VK, Sobolewski E, Igel G, Johnson C, Jampala VC, Kay J, Hillman N, Yeragani S, Vempati S. Decreased heart-period variability in patients with panic disorder: a study of Holter ECG records. *Psychiatry Res*. 1998;78:89-99.
- Yeragani VK, Balon R, Pohl R, Ramesh C, Glitz D, Weinberg P, Merlos B. Decreased R-R variance in panic disorder patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1990;81:554-9.
- Ziegelstein RC, Bush DE, Fauerbach JA. Depression, adherence and behavior, and coronary disease outcomes. *Arch Intern Med*. 1998;158:808-9.