LUCAS BORRIONE

**Relação entre componentes de sintomas depressivos e variabilidade de
frequência cardíaca**

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

Programa de Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Renério Fráguas
Júnior

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Borrione, Lucas

Relação entre componentes de sintomas depressivos e variabilidade de
frequência cardíaca / Lucas Borrione. -- São Paulo, 2017.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.

Orientador: Renério Fráguas Júnior.

Descritores: 1.Transtorno depressivo 2.Sistema cardiovascular
3.Frequência cardíaca 4.Sistema nervoso autônomo 5.Sistema nervoso
simpático 6.Sistema nervoso parassimpático 7.Barorreflexo

USP/FM/DBD-329/17

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, Ada e Michele, por terem me dado todas as condições para
estar aqui.*

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Renério Fráguas Júnior, que me introduziu no mundo da pesquisa científica, com enormes paciência e rigor; modelo de médico e pesquisador a ser seguido na vida.

Ao Professor André Russowsky Brunoni, por ter generosamente compartilhado o banco de dados do projeto SELECT, e por estar sempre disponível para esclarecer dúvidas e oferecer o melhor apoio.

A toda a equipe de pesquisadores do projeto SELECT, pelo excelente trabalho.

Aos Professores André Russowsky Brunoni, Teng Chei Tung e Yuan-Pang Wang, pelas valiosas e precisas recomendações recebidas no meu Exame de Qualificação.

À Professora Luisa Terroni, por me escutar e ampliar meus horizontes.

Aos estatísticos Melaine Cristina de Oliveira, Helton Graziadei de Carvalho e Eriton Barros dos Santos, por terem tornado as reuniões de estatística produtivas e interessantes.

Às Sras. Eliza Fukushima e Isabel Ataíde, do Departamento de Pós-Graduação do Instituto de Psiquiatria da FMUSP, por todas as orientações e por todo o cuidado, sempre.

À Sra. Edna Betânia Braz dos Santos, do Centro de Apoio à Pesquisa do Instituto de Psiquiatria da FMUSP (CEAPESQ), pelo apoio organizacional.

Ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria da FMUSP pelo auxílio financeiro para participação no *APA Research Colloquium* em 2016.

Aos pacientes que formaram a base deste trabalho, por tudo.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de siglas

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 O transtorno depressivo maior (TDM)	4
1.2 Variabilidade de frequência cardíaca (VFC)	4
1.2.1 Domínio de tempo	6
1.2.2 Domínio de frequência	6
1.3 Transtorno depressivo maior (TDM) e a variabilidade de frequência cardíaca (VFC)	8
1.4 Fatores que podem interferir na avaliação da relação entre o transtorno depressivo maior (TDM) e a variabilidade de frequência cardíaca (VFC)	9
1.4.1 Medicações antidepressivas	9
1.4.2 Atividade física e VFC	11
1.4.3 Doenças cardiovasculares	12
1.4.4 Comorbidades psiquiátricas	13
1.5 Sintomas depressivos específicos, transtorno depressivo maior (TDM) e variabilidade de frequência cardíaca (VFC)	14
1.6 Justificativa do estudo	16
2 OBJETIVO	18
3 HIPÓTESES	20
4 MÉTODOS	22
4.1 Aspectos éticos	23
4.2 Desenho do estudo	23

4.3 Tamanho da mostra	24
4.4 Seleção dos pacientes	24
4.4.1 Critérios de inclusão	25
4.4.2 Critérios de exclusão	26
4.5 Instrumentos	26
4.5.1 Escalas de Depressão	26
4.5.1.1 Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D-17)	27
4.5.1.2 Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS)	29
4.5.1.3 Inventário de Depressão de Beck-I _A (BDI-I _A)	30
4.5.2 Registro da VFC	31
4.6 Análise estatística	32
5 RESULTADOS	34
5.1 Características dos participantes	35
5.2 Componentes de sintomas depressivos	37
5.2.1 Componentes da HAM-D-17	37
5.2.2 Componentes da MADRS	38
5.2.3 Componentes da BDI-I _A	38
5.3 Associação entre componentes de sintomas depressivos e parâmetros de VFC	43
6 DISCUSSÃO	45
6.1 Componentes de sintomas depressivos, especificadores melancólicos e VFC	46
6.2 Componentes de sintomas depressivos, sintomas não-melancólicos e VFC	48
6.3 Componentes de sintomas depressivos não-relevantes para VFC	51
6.4 Significado clínico e fisiológico de LF e LF/HF	52
6.5 Limitações do estudo	53
7 CONCLUSÕES	54
8 PERSPECTIVAS	56
9 REFERÊNCIAS	59

LISTA DE SIGLAS

ADT	Antidepressivo tricíclico
BDI-I _A	“Beck’s Depression Inventory-I _A ”
CGI	“Clinical Global Impression”
DCV	Doença cardiovascular
DSM-IV-TR	“Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, 4 ^a edição, Texto Revisado
DSM-5	“Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, 5 ^a edição
EMT	Estimulação magnética transcraniana
ETCC	Estimulação transcraniana por corrente contínua
HAM-D-17	“Hamilton Rating Scale for Depression”, versão com 17 itens
HF	“High frequency”
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
ISRS	Inibidor seletivo de recaptação de serotonina
LF	“Low frequency”
LF/HF	“Low frequency/high frequency”
MADRS	“Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale”
MINI	“Mini-International Neuropsychiatric Interview”
RMSSD	“Root mean square of successive differences”
SDNN	“Standard deviation of the normal to normal intervals”
TAG	Transtorno de ansiedade generalizada
TDM	Transtorno depressivo maior
VFC	Variabilidade de frequência cardíaca

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1– *Scree plot*, Escala de Depressão de Hamilton, versão com 17 itens (HAM-D-17).....40

Gráfico 2 – *Scree plot*, Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS).....41

Gráfico 3 – *Scree plot*, Inventário de Depressão de Beck-IA (BDI-_{IA}).....42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sócio-demográficas e clínicas da amostra.....36

Tabela 2 – Relação entre parâmetros de VFC e componentes de sintomas depressivos: análise de regressão linear múltipla, ajustada.....44

RESUMO

Borrione L. *Relação entre componentes de sintomas depressivos e variabilidade de frequência cardíaca* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: O transtorno depressivo maior (TDM) está associado à doença cardiovascular (DCV), possivelmente por alterações no sistema nervoso autônomo (SNA), dentre outros mecanismos. Um dos marcadores de atividade do SNA mais estudados na literatura é a variabilidade de frequência cardíaca (VFC), um índice de variação entre batimentos cardíacos. VFC elevada é sinal de um SNA saudável, enquanto VFC diminuída reflete inflexibilidade autonômica. Alguns estudos têm relatado uma relação entre o TDM e VFC reduzida, enquanto outros não confirmaram esses achados. Além de fatores de confusão, uma possível explicação para esta inconsistência é a complexidade da síndrome depressiva, composta por sintomas de vários domínios. Logo, alguns sintomas podem estar associados com VFC reduzida, enquanto outros portam nenhuma associação. Consequentemente, quando todos os sintomas são avaliados simultaneamente, as associações de sintomas depressivos específicos com VFC não seriam identificadas. Este estudo teve como objetivo investigar a relação entre VFC e componentes de sintomas depressivos a partir de dados de estudo previamente realizado na Universidade de São Paulo, entre 2010 e 2011. **MÉTODOS:** Neste estudo, foram analisados dados de 120 pacientes com TDM, com baixo risco de DCV, coletados na avaliação basal de um ensaio clínico duplo-cego e randomizado, avaliando o uso da estimulação transcraniana por corrente contínua versus cloridrato de sertralina para tratar o TDM. Para avaliação da gravidade do TDM, foram utilizadas a Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D-17), a Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) e o Inventário de Depressão de Beck-I_A (BDI-I_A). Os componentes de sintomas depressivos foram extraídos de cada escala através de análise de componentes principais. Para avaliar a VFC, foram utilizados 4 parâmetros: a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes (RMSSD, ou *root mean square of successive differences*), alta frequência (HF, ou *high frequency*), baixa frequência (LF, ou *low frequency*) e baixa frequência/alta frequência (LF/HF, ou *low frequency/high frequency*), computados a partir de segmento de eletrocardiograma de 15 minutos de duração, em repouso. Para investigar a associação dos 4 parâmetros de VFC com os componentes de sintomas depressivos de cada escala, construíram-se equações de regressão linear múltipla, incluindo em cada equação um parâmetro de VFC como variável dependente e os componentes de sintomas depressivos das três escalas como variáveis independentes. O modelo foi ajustado para idade e gênero. Utilizou-se o procedimento *stepwise backward* para atingir o modelo final, mantendo-se variáveis com $p < 0,10$. **RESULTADOS:** Baseando-se em análise de *scree plot*, foram extraídos 6 componentes da HAM-D-17, 2 da MADRS e 3 da BDI-I_A. Após controle para idade e gênero, a análise por regressão linear múltipla revelou que o componente 4 da HAM-D-17 (humor depressivo, sentimentos de culpa, suicídio e trabalho e atividades) foi preditor de LF/HF e o componente 2

da MADRS (dificuldades de concentração, lassidão, incapacidade para sentir e pensamentos pessimistas) foi preditor de LF. CONCLUSÕES: Os resultados deste estudo corroboram a hipótese que a presença de certos componentes de sintomas depressivos, mas não todos, estão associados com mudanças na VFC. Não houve correção de significância estatística para múltiplas comparações, devendo este estudo ser considerado de natureza exploratória.

Descritores: transtorno depressivo; sistema cardiovascular; frequência cardíaca; sistema nervoso autônomo; sistema nervoso simpático; sistema nervoso parassimpático; barorreflexo.

SUMMARY

Borrione L. *Relationship between components of depressive symptoms and heart rate variability* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

INTRODUCTION: Major depressive disorder (MDD) is associated with cardiovascular disease (CVD), possibly due to impairments in the autonomic nervous system (ANS), among other mechanisms. One of the most studied markers of ANS activity is heart rate variability (HRV), an index of beat-to-beat variations in heart rate. High HRV is an indicator of a healthy ANS, while low HRV denotes autonomic inflexibility. Some studies have reported a relationship between MDD and low HRV, while others have not confirmed such findings. A possible explanation for this inconsistency is the complexity of the depressive syndrome, which is composed by symptoms from various domains. Therefore, some symptoms might be associated with low HRV, while others bear no association. Consequently, when all symptoms are evaluated simultaneously, the association of HRV with specific depressive symptoms might go unnoticed. This study aimed to investigate the relationship between HRV and components of depressive symptoms, using data of a previous study done in the University of São Paulo, between 2010 and 2011. **METHODS:** In this study, data from 120 patients with MDD and low risk for CVD was assessed at the baseline of a randomized, controlled clinical trial, performed to evaluate the use of transcranial direct current stimulation versus sertraline chloridrate in the treatment of MDD. The Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-17), the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) and the Beck Depression Inventory-I_A (BDI-I_A) were used to assess depressive symptoms. The components of depressive symptoms were extracted from each scale by principal component analysis. For the evaluation of HRV, the following 4 parameters were used: root mean square of the successive differences (RMSSD), high frequency (HF), low frequency (LF), and low frequency/high frequency (LF/HF). These parameters were computed through a 15-minute electrocardiogram at rest. For the investigation of the association between the 4 HRV parameters and the components of depressive symptoms of each scale, multiple linear regression equations were built, including in each equation a parameter of HRV as the dependent variable and the components of depressive symptoms from the three scales as the independent variables. The model was adjusted for age and gender. A stepwise backward procedure was used to attain the final model, and only variables with $p < 0.10$ were kept. **RESULTS:** Based on scree plot analyses, HAM-D-17 yielded 6 components, MADRS 2 components and BDI-I_A, 3 components. After adjusting for age and gender, multiple linear regression analyses revealed that LF/HF was predicted by HAM-D-17 Component 4 (depressed mood, feelings of guilt, suicidal thoughts and work and activities) and LF was predicted by MADRS Component 2 (concentration difficulties, lassitude, inability to feel and pessimistic thoughts). **CONCLUSIONS:** The results of this study support the hypothesis that certain components of depressive symptoms, and not all of them, are associated with a

change in HRV. There was no correction of statistical significance for multiple comparisons, and this study should be considered of exploratory nature.

Descriptors: depressive disorder; cardiovascular system; autonomic nervous system, heart rate; baroreflex; sympathetic nervous system; parasympathetic nervous system.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) tem sido sistematicamente associado à doença cardiovascular (DCV), à doença arterial coronariana e ao infarto agudo do miocárdio¹⁻³. Dentre os possíveis mecanismos através dos quais o TDM pode levar a efeitos adversos no sistema cardiovascular estão as alterações subjacentes do sistema nervoso autônomo, como a diminuição da atividade parassimpática e/ou o aumento da atividade simpática^{4,5}. Por outro lado, distúrbios do sistema nervoso autônomo, particularmente baixa modulação vagal, podem preceder sintomas depressivos⁶.

A variabilidade de frequência cardíaca (VFC), mensurada pelo domínio de tempo, é um índice de variação de tempo entre os batimentos cardíacos⁷⁻¹⁰. Essa abordagem gerou o conceito de que quando elevada, a VFC indica um sistema nervoso autônomo saudável, e quando reduzida, um sistema autônomo pouco flexível e disfuncional¹¹. A VFC baixa tem sido, inclusive, considerada marcadora para o desenvolvimento de DCV e complicações relacionadas; por exemplo, VFC baixa é preditiva de morte após infarto agudo do miocárdio¹².

Uma outra abordagem realiza a mensuração da VFC pelo domínio de frequência. Neste domínio, valores elevados de alta frequência (HF, ou *high frequency*) têm sido associados a um melhor prognóstico cardiovascular, enquanto que valores elevados da razão entre variabilidade de baixa frequência e variabilidade de alta frequência (LF/HF, ou *low frequency/high frequency*) têm sido associados a pior prognóstico cardiovascular⁷. A literatura apresenta resultados conflitantes sobre a relação da variabilidade de baixa frequência (LF, ou *low frequency*) com prognóstico cardiovascular⁷.

Há mais de duas décadas tem-se observado que pacientes com TDM apresentam VFC diminuída, independentemente de DCV¹³. Entretanto, os achados têm sido contraditórios, ora apontando uma associação do TDM com a VFC, ora não a encontrando, o que tem levado alguns pesquisadores a buscar possíveis fatores de confusão e sugerir novas linhas de pesquisa¹⁴.

Dentre os fatores que têm sido associados à VFC, com relevância para o estudo atual, são descritos o uso de medicações, principalmente os fármacos antidepressivos; a saúde física, e outras comorbidades psiquiátricas dos sujeitos avaliados, tais como os transtornos de ansiedade¹⁵. Além desses fatores, alguns estudos relataram uma associação de sintomas ou grupos de sintomas depressivos específicos com a VFC. Esta pode ser uma promissora linha de pesquisa para elucidar melhor a relação da VFC com o TDM.

1.1 O transtorno depressivo maior (TDM)

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), o transtorno depressivo maior (TDM) é um dos transtornos mentais mais comuns no mundo, afetando mais de 300 milhões de pessoas, e ocupando o primeiro lugar entre as causas globais de incapacitação¹⁶. Em um estudo epidemiológico de base populacional para avaliar a morbidade psiquiátrica na cidade de São Paulo, o TDM ocupou a segunda causa entre os transtornos mentais mais comuns, perdendo apenas para a dependência de nicotina (prevalência durante a vida de 16,8%, versus 25% respectivamente)¹⁷. A título de comparação, a prevalência durante a vida do TDM na população dos Estados Unidos da América foi estimada em 16,6%, valor semelhante ao da cidade de São Paulo, e lá, ocupou o primeiro lugar entre os transtornos mentais mais comuns¹⁸.

Além de ser altamente prevalente, o TDM está associado à doença cardiovascular (DCV), que é a primeira causa de mortalidade mundial^{19,20}. Estima-se que até metade dos pacientes com DCV têm TDM ao longo da vida e que o TDM pode dobrar o risco de se desenvolver DCV^{21,22}. Uma relação entre depressão e VFC tem sido considerada como um possível indicador para o esclarecimento da associação entre TDM e DCV¹³.

1.2 Variabilidade de frequência cardíaca (VFC)

Um dos marcadores de prognóstico cardiovascular que tem recebido atenção nas últimas cinco décadas é a variabilidade de frequência cardíaca (VFC)⁷. A VFC é um índice de variação de tempo entre os batimentos cardíacos (Figura 1)⁷. Ela é mediada pela atividade recíproca dos sistemas simpático e parassimpático e reflete a higidez geral do sistema nervoso

autônomo: VFC elevada representa um sistema cardiovascular saudável, com equilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático, enquanto que VFC diminuída é sinal de inflexibilidade autonômica, com predomínio do sistema simpático, o que pode aumentar o risco para DCV^{11,20}.

FONTE:

http://support.polar.com/e_manuals/CS600X/Polar_CS600X_user_manual_Portugues/ch12.html

Figura 1 - Segmento de eletrocardiograma demonstrando VFC. A frequência cardíaca varia a cada batimento cardíaco; a VFC é a variação dos intervalos, batimento a batimento, também conhecidos como intervalos R-R (valores em milissegundos)

A relevância clínica da VFC foi notada primeiramente na década de 1960 em estudos sobre o sofrimento fetal agudo, onde foi notado que alterações do intervalo entre os batimentos cardíacos fetais precediam qualquer tipo de alteração na frequência cardíaca basal²³. Estudos subsequentes na década de 1980 confirmaram que a VFC é um preditor independente de mortalidade após infarto agudo do miocárdio²⁴. Com o avançar das pesquisas, a VFC diminuída foi, inclusive, associada a eventos cardiovasculares adversos futuros em indivíduos sem história prévia de DCV²⁵.

A análise da VFC é realizada a partir de valores medidos em intervalos consecutivos de batimentos cardíacos em um eletrocardiograma, por um tempo que pode variar de poucos minutos a muitas horas⁷. As variações da frequência cardíaca podem ser aferidas em dois domínios específicos, ou seja, domínio de tempo e domínio de frequência⁷:

1.2.1 Domínio de tempo

No domínio de tempo, os sucessivos complexos QRS são detectados e os intervalos R-R normais (também denominados N-N) são determinados e submetidos a métodos estatísticos. As variáveis mais comumente extraídas são SDNN (*standard deviation of the normal to normal intervals*ⁱ) e RMSSD (*root mean square of successive differences*ⁱⁱ), sendo estas variáveis de interpretação mais direta. Valores menores expressam diminuição da VFC e têm sido considerados como indicadores de redução do tônus vagal. Esses parâmetros sofrem influência da arritmia sinusal respiratória (variação sinusal fisiológica decorrente da função respiratória).

1.2.2 Domínio de frequência

No domínio de frequência, métodos de densidade de potência espectral fornecem as informações de como a potência se distribui como função da frequência.

ⁱ Desvio padrão de todos os intervalos R-R normais (ou NN), em milissegundos

ⁱⁱ Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes, em milissegundos

As principais variáveis espectrais (componentes de frequência) são classificadas como VLF (*very low frequency*ⁱⁱⁱ: ≤ 0.04 Hz), LF (*low frequency*^{iv}: 0.04-0.15 Hz), HF (*high frequency*^v: 0.15 – 0.4 Hz) e LF/HF (*low frequency / high frequency*^{vi}).

A atividade eferente vagal contribui significativamente para a variável HF, com valores maiores desta variável correspondendo a maior atividade vagal⁷.

A interpretação da variável LF é controversa, sendo considerada por alguns autores como marcadora de atividade simpática, e por outros, um parâmetro que inclui tanto atividade simpática, parassimpática e de outros mecanismos, como o barorreflexo²⁶. Portanto, especialmente quando expresso em unidades normalizadas, o LF poderia refletir tanto atividade simpática, parassimpática, de barorreflexo e mesmo de outros mecanismos ainda não identificados^{27,28}.

Neste contexto, a noção de que a razão LF/HF seria um reflexo do equilíbrio simpático-parassimpático tem sido contestada por várias evidências de estudos mais recentes²⁷.

Por sua vez, VLF tem sido associado a alterações na temperatura corporal e a mudanças na frequência cardíaca associadas a apneia do sono e não pode ser avaliado em medidas curtas de eletrocardiograma^{27,29}.

ⁱⁱⁱ Muito baixa frequência

^{iv} Baixa frequência

^v Alta frequência

^{vi} Baixa frequência / alta frequência

1.3 Transtorno depressivo maior (TDM) e a variabilidade de frequência cardíaca (VFC)

Os dados da literatura indicam a existência de uma relação do TDM com a VFC, incluindo duas meta-análises, dando suporte à hipótese de uma associação entre ambos, independentemente de fatores de confusão^{14,30}.

Na meta-análise mais recente, incluindo 18 estudos (n = 1.080), Kemp et al. encontraram que pacientes com TDM apresentaram VFC mais baixa em relação a controles saudáveis, independentemente do uso dos antidepressivos (frequência cardíaca: Hedge's $g = -0,301$, $p < 0,001$; HF: Hedge's $g = -0,293$, $p < 0,001$)³⁰. Entretanto, o estudo mostrou que também existe associação entre o uso de antidepressivos tricíclicos (ADT) com diminuição maior da VFC (Hedge's $g = -1,236$, $p = 0,008$), enquanto que inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), mirtazapina e nefazodona não tiveram impacto significativo na mesma, independentemente da resposta positiva ao tratamento³⁰.

A concepção clássica sobre o sentido da relação entre TDM e VFC é que o TDM apresenta uma disfunção do sistema autônomo, que é detectada pela redução da VFC³¹, ou seja o TDM levaria a uma redução da VFC. Entretanto, grande parte dos estudos na área são de corte transversal, restringindo a confirmação da ordem temporal entre o TDM e a disfunção da VFC^{10,32,33}. No entanto, Jandackova et al. lideraram um estudo prospectivo recente, com uma amostra da população geral (n = 2276), com a finalidade de se investigar se medidas de VFC determinam sintomas depressivos subsequentes ou vice-versa⁶. Os autores concluíram que alterações de VFC geralmente precedem sintomas depressivos e que os achados são

consistentes com o papel de uma disfunção do sistema nervoso autônomo na gênese do TDM⁶.

Apesar das meta-análises acima mencionadas confirmarem a relação entre o TDM e VFC^{14,30}, em uma delas o tamanho de efeito do TDM sobre a VFC foi relativamente modesto (Cohen's $d = 0.332$; 95% IC = 0.179 – 0.485; $t = 4,26$; $p < 0.001$)¹⁴ e estudos recentes continuam não detectando diferença de VFC entre sujeitos depressivos e controles saudáveis³⁴⁻³⁶, ou encontrando associação apenas para aqueles que possuem TDM com determinadas manifestações, como a presença de alterações de sono³⁷.

À luz destes achados, deve-se investigar os fatores que explicam essas divergências de resultados. Fatores já descritos que possivelmente explicam essas discrepâncias são: o uso de medicações antidepressivas, atividade física, presença de doenças cardiovasculares e ansiedade comórbida^{14,15}.

1.4 Fatores que podem interferir na avaliação da relação entre o transtorno depressivo maior (TDM) e a variabilidade de frequência cardíaca (VFC)

1.4.1 Medicações antidepressivas

Os dados contraditórios que foram publicados, ora apontando uma associação entre TDM e VFC, ora não a encontrando, levaram alguns pesquisadores a investigar se a redução da VFC no TDM estaria associada ao uso de medicações antidepressivas, e não ao transtorno mental em si¹⁴.

Por exemplo, Licht et al. encontraram uma associação entre TDM e diminuição do SDNN independentemente de ansiedade comórbida e estilo de vida ($d = 0,125 - 0,269$; $p \leq 0,02$)³⁸. Entretanto, os autores observaram que os indivíduos que estavam tomando ISRS, ADT, ou outros antidepressivos,

apresentaram valores de SDNN significativamente mais baixos do que indivíduos saudáveis ou indivíduos com sintomas depressivos sem uso de antidepressivos ($d = 0,207-0,862$; $p \leq 0,002$)³⁸. Realizando-se o controle para uso de psicotrópicos, a associação entre depressão e SDNN perdeu significância ($p = 0,37$), confirmando que o uso de antidepressivos (fator de confusão) e não a depressão em si, era o responsável pela VFC mais baixa³⁸. Os autores consideraram que o desenho em corte transversal seria uma limitação do estudo, pois não seria possível saber se o uso de antidepressivos causara a diminuição de VFC ou mesmo se a VFC aumentaria caso os indivíduos parassem de tomar essas medicações³⁸. Além do mais, existiria a possibilidade de que indivíduos em uso de antidepressivos difeririam em outros aspectos clínicos daqueles que não os estavam tomando³⁸.

A meta-análise de Kemp et al. envolvendo 18 estudos ($n = 1.080$), revelou que o uso de ADT se associou a uma diminuição maior da VFC (Hedge's $g = -1,236$, $p = 0,008$) em relação aos demais antidepressivos, independentemente da VFC basal³⁰. Os ISRS, mirtazapina e nefazodona não tiveram impacto significativo na VFC, independentemente da resposta positiva ao tratamento³⁰. Embora, os ADT atuassem como um fator de confusão (por causar uma redução ainda maior na VFC), pacientes com TDM na avaliação basal já apresentaram VFC mais baixa (HF: Hedge's $g = -0,293$, $p < 0,001$) em relação a controles saudáveis, mesmo antes de iniciar o uso de antidepressivos, indicando que a associação do TDM com VFC é independente do efeito confundidor dos antidepressivos³⁰. Os autores consideraram como limitação da meta-análise a ausência de estudos com medidas mais longas de VFC, o que possibilitaria a extração de mais dados quanto à variabilidade³⁰.

Entretanto, resultados de um estudo mais recente, realizado por O'Reagan et al., indicam que ainda existem controvérsias sobre a relação entre depressão, uso de antidepressivos e VFC. Neste estudo, O'Reagan et al., observaram em idosos ($n = 4.750$), com análise univariada, com controle para ansiedade e estilo de vida, que os sintomas depressivos e os antidepressivos associaram-se com SDNN baixo, mas que em modelo completamente ajustado, somente as medicações permaneceram associadas a SDNN baixo³⁹. Os autores consideraram como limitações do estudo: a possível relação da faixa etária mais avançada com parâmetros de VFC mais baixos; a ausência de escala validada para diagnóstico de TDM; a possibilidade dos antidepressivos serem marcadores da gravidade prévia dos sintomas depressivos (logo, a gravidade dos sintomas, e não as medicações, estaria relacionada com VFC); e o desenho do estudo do tipo corte transversal, onde nenhuma inferência causal pode ser feita³⁹.

1.4.2 Atividade física e VFC

Níveis mais altos de atividade física estão associados a valores de VFC mais elevados¹⁴. Por sua vez, o TDM costuma estar associado com atividade física reduzida⁴⁰. Neste sentido, autores têm postulado que o decréscimo da VFC no TDM poderia estar relacionado, em parte, ao comportamento sedentário relacionado ao TDM¹⁴.

Cabe ressaltar que o sedentarismo pode tanto ser um sintoma da depressão como ser um fator de risco para a depressão. Neste sentido, uma meta-análise envolvendo 11 estudos longitudinais ($n = 83.014$), realizada por Zhai et al., mostrou que o comportamento sedentário apresentava um risco

relativo de 1,14 para a depressão em relação àqueles sem sedentarismo (95% IC 1,06 – 1,21)⁴¹.

Em ensaios clínicos, a associação entre atividade física e melhora da VFC tem sido corroborada por estudos com diversas abordagens. Por exemplo, em um estudo simples-cego para se avaliar o acréscimo de exercício físico ao tratamento convencional com cloridrato de sertralina, observou-se aumentos maiores da VFC nos participantes que receberam tratamento combinado (sertralina e exercício físico)⁴².

Em outro estudo, pacientes em regime de hemodiálise (n = 44) foram randomizados para receber ou não um programa de exercícios com duração de 1 ano, implementado para se avaliar o impacto em parâmetros emocionais e na VFC⁴³. No final do estudo, os pacientes que realizaram exercício físico apresentaram um aumento no SDNN em 58,8% ($p < 0,001$), no RMSSD em 68,1% ($p < 0,001$) e na razão LF/HF em 17,3% ($p < 0,001$)⁴³.

Poucos estudos observacionais sobre o TDM e VFC têm mensurado níveis de atividade física ou realizado controle estatístico para este fator, podendo, em hipótese, acarretar valores superestimados do tamanho de efeito do TDM sobre a VFC¹⁴.

1.4.3 Doenças cardiovasculares

A VFC baixa pode ser um marcador para o desenvolvimento de DCV ou para pior prognóstico naqueles já portadores de DCV. Em estudo-coorte de base populacional envolvendo 14.672 homens e mulheres sem DCV, durante dois anos, os valores de VFC mais baixos foram associados a maior risco de desenvolvimento de DCV⁴⁴. Neste sentido, conforme descrito no estudo de

Carney et al., a VFC pode atuar como um mediador para pacientes com TDM desenvolverem DCV¹³. Neste contexto, se pacientes com TDM tivessem a VFC reduzida, por meio desta, o TDM estaria associado à uma maior mortalidade cardiovascular.

Por outro lado, as doenças cardiovasculares (DCV) têm sido associadas à redução de VFC¹⁴. Deste modo, caso o TDM se associe à DCV por outros mecanismos que não a VFC, a presença de DCV poderia atuar como um fator confundidor na relação entre TDM e VFC.

Em contrário a essa possibilidade, Rottenberg calculou o tamanho de efeito do TDM na VFC em indivíduos sem e com DCV, sendo $d = 0,332$ (IC 95%, $d = 0,179-0,485$, $t = 4,26$, $p < 0,001$) e $d = 0,280$ (IC 95% $0,126-0,434$, $t = 3,57$, $p < 0,001$), respectivamente¹⁴. O autor concluiu que o tamanho de efeito do TDM na VFC em pacientes sem e com DCV foi de magnitude similar (pequeno a médio)¹⁴. Entretanto, o achado deste estudo não exclui que esta seja uma particularidade da amostra estudada. Além de teoricamente a DCV ser um fator confundidor, e por isso deva ser considerada, tem-se proposto que para discriminar melhor a relação do TDM com VFC deve-se excluir dados de indivíduos com DCV¹⁴.

1.4.4 Comorbidades psiquiátricas

Variabilidade de frequência cardíaca baixa tem sido observada em uma série de transtornos mentais¹⁴. Os transtornos de ansiedade têm sido particularmente associados a diminuição de VFC, e apresentam-se frequentemente de forma comórbida ao TDM^{14,45}.

Kemp et al. realizaram um estudo caso-controle em 2006 e 2007 em 73 pacientes com TDM (24 com transtorno de ansiedade não-especificada, 24 com transtorno de ansiedade generalizada e 14 com transtorno de estresse pós-traumático comórbidos)¹¹. Os autores observaram que a VFC apresentou valores menores em pacientes com TDM comparados com controles saudáveis, com um tamanho de efeito médio (LF/HF: $d = 0,661$, $p = 0,051$)¹¹. Entretanto, pacientes com TDM e transtorno de ansiedade generalizada comórbido apresentaram o maior decréscimo de VFC comparado a controles saudáveis, com um tamanho de efeito grande (LF/HF: $d = 0,943$, $p = 0,028$)¹¹.

Estes achados estão em sintonia com outros estudos sobre o tema, onde observou-se uma associação independente entre sintomas ansiosos e VFC^{46,47}.

A associação comórbida e não considerada de sintomas ansiosos com TDM poderia agir como um fator de confusão, inflando o tamanho de efeito sobre a VFC atribuído ao TDM.

1.5 Sintomas depressivos específicos, transtorno depressivo maior (TDM) e variabilidade de frequência cardíaca (VFC)

De um modo geral, como já foi dito, o efeito do TDM sobre a VFC tende a ser modesto, e existe variabilidade entre os estudos¹⁴. Além dos fatores anteriormente mencionados, uma possível explicação para esta variabilidade pode ser a complexidade da síndrome depressiva, que é composta por múltiplos sintomas de vários domínios¹⁵. Neste contexto, alguns sintomas específicos podem estar associados com VFC reduzida, enquanto outros portam nenhuma associação¹⁵. Consequentemente, quando todos os sintomas

são avaliados simultaneamente, as associações de sintomas específicos com VFC não são devidamente identificadas^{14,15}.

Estudos já relataram a existência de sintomas depressivos específicos mais relacionados com VFC. Rottenberg et al. avaliaram VFC em 151 indivíduos com TDM na avaliação basal de um ensaio clínico randomizado, antes da instituição do tratamento ativo (acupuntura), e observaram que a VFC esteve positivamente associada a humor triste e choro, e negativamente associada a insônia intermediária e terminal¹⁵.

Em uma revisão sistemática da literatura, Dodds et al. não encontram evidência de que a insônia, isoladamente, estivesse associada com VFC reduzida, devido ao alto risco de viés dos estudos identificados⁴⁸.

Em estudo de auto-avaliação de sintomas depressivos somáticos e cognitivos, envolvendo 62 indivíduos sem doença cardiovascular, Masserotti Benvenuti et al. observaram que os sintomas depressivos somáticos, mas não cognitivos, estavam relacionados com parâmetros de VFC diminuídos (SDNN: $\beta = -0,476$, $p < 0,05$) em pacientes com disforia⁴⁹. Essa relação, entretanto, não foi observada em indivíduos sem disforia⁴⁹.

Especificadores melancólicos como piora matinal, perda de apetite, baixa resposta a estímulos ambientais e outros aspectos como resposta a estresse exagerada, sintomas somáticos como insônia e maior gravidade sintomatológica, também já foram associados a baixa VFC⁵⁰.

Rechlin et al. realizaram uma análise standardizada da VFC em pacientes com TDM sem uso de medicações (subtipo melancólico: $n = 16$; sintomas tipo pânico: $n = 16$; depressão reativa com tentativas de suicídio nas últimas 24 horas: $n = 16$; e controles normais, $n = 16$)⁵¹. Os autores

observaram que a VFC nos pacientes depressivos com sintomas melancólicos diferiu significativamente dos controles normais e dos outros subgrupos com depressão, especialmente a diminuição do RMSSD e HF ($p < 0,025$)⁵¹.

Kemp et al. aferiram parâmetros de VFC em 72 pacientes com TDM e 94 controles saudáveis e observaram que pacientes com especificadores melancólicos apresentaram parâmetros de VFC significativamente menores do que os controles saudáveis, mas não em relação aos pacientes sem especificadores melancólicos (RMSSD: $d = 0,56$, $p = 0,01$; HF: $d = 0,57$, $p = 0,014$)⁵⁰. Os autores sugerem que como os parâmetros de VFC utilizados refletem mais especificamente a ação parassimpática sobre o sistema cardiovascular, o desajuste deste mecanismo ajudaria a diferenciar pacientes com especificadores melancólicos dos controles saudáveis, enquanto que outros mecanismos diferenciariam os pacientes com outros subtipos de depressão⁵⁰.

1.6 Justificativa do estudo

A revisão de literatura indica haver uma relação entre TDM e VFC reduzida. Entretanto, tem-se relatado um tamanho de efeito modesto e, estudos recentes ainda mostram resultados contraditórios.

De um modo geral, ao se avaliar a associação com VFC, estudos têm abordado o TDM como um todo. Entretanto, o TDM possui uma apresentação heterogênea, composta por sintomas de múltiplos domínios (por ex., cognitivos, neurovegetativos e somáticos). A possível participação de grupos de sintomas na relação entre depressão e VFC já foi descrita, entretanto em um número pequeno de estudos, e pouco se conhece sobre essa relação.

Investigar a participação de determinados componentes de sintomas depressivos, mas não todos, na relação com a VFC, pode explicar alguns dos achados contraditórios ao se analisar apenas a depressão como um todo, além de aprofundar o conhecimento e suas repercussões sobre esta relação.

2 OBJETIVO

2 Objetivo

Este estudo tem como objetivo investigar a relação entre componentes de sintomas depressivos e VFC em pacientes com TDM.

3 HIPÓTESES

3 Hipóteses

Hipótese nula: Não existe relação entre componentes de sintomas depressivos e VFC em pacientes com TDM.

Hipótese alternativa: Existe relação entre componentes de sintomas depressivos e VFC em pacientes com TDM.

4 MÉTODOS

4 Métodos

4.1 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob registro 041/16, em 17/02/2016, em acordo com os preceitos da Declaração de Helsinki⁵².

O ensaio clínico do qual este estudo analisou os dados da avaliação basal foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, sob registro 873/08, em 23/01/2009, em acordo com os preceitos da Declaração de Helsinki⁵².

A participação no estudo deu-se através de consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, através de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.2 Desenho do estudo

Este estudo é de corte transversal e analisou os dados de 120 pacientes com TDM na avaliação basal de um ensaio clínico. O ensaio clínico, já publicado, foi duplo-cego, randomizado, fatorial 2x2, desenvolvido para avaliar a eficácia e segurança da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) versus um tratamento farmacológico comum (cloridrato de sertralina 50mg/dia) no TDM⁵³. Os pacientes foram randomizados para receber: sertralina ou ETCC ou placebo + ETCC *sham*^{vii} ou sertralina + ETCC⁵³.

^{vii} ETCC placebo

4.3 Tamanho da mostra

A amostra aqui analisada é do tipo conveniência, utilizando todos os 120 pacientes selecionados para realização do ensaio clínico. O seu tamanho foi estimado tendo como base o tamanho de efeito relatado por estudos prévios com ETCC, meta-análises sobre antidepressivos e estimulação magnética transcraniana (EMT) e estudos de combinação de antidepressivos⁵³.

Estimou-se uma diferença de 3 pontos em tamanho de efeito ($d = 0,5$) para os grupos que receberiam somente sertralina ou somente ETCC versus placebo, e um efeito combinado aditivo no grupo que receberia ambos os tratamentos de 6 pontos ($d = 1,0$)⁵³. Considerando-se uma probabilidade de erro tipo I de 5% e de erro tipo II de 20%, o resultado foi uma amostra de 30 pacientes por braço do ensaio clínico, ou 120 pacientes⁵³.

4.4 Seleção dos pacientes

Os participantes foram recrutados por encaminhamento médico e divulgação na mídia, sendo inicialmente submetidos a uma pré-triagem por telefone e e-mail. Caso preenchessem os critérios de inclusão (abaixo), foram convidados a comparecer no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, onde foram triados por equipe de psiquiatras, usando-se a Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional – MINI (*Mini-International Neuropsychiatric Interview*)⁵⁴. O período de recrutamento realizou-se entre 01/03/2010 e 23/09/2011: 850 participantes contataram o centro de pesquisa por e-mail,

website, telefone ou foram referidos. Destes, 506 foram triados no local e 386 foram excluídos, resultando em amostra de 120 participantes⁵³.

4.4.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão utilizados foram:

- (a) Idade entre 18 e 65 anos;
- (b) Transtorno depressivo maior, unipolar, pelos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição, Texto Revisado⁵⁵ (DSM-IV-TR^{viii}), confirmado pela Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional – MINI⁵⁴;
- (c) Pontuação na Escala de Depressão de Hamilton⁵⁶, versão com 17 itens (HAM-D-17) > 17;
- (d) Ausência de sintomas psicóticos, diagnosticados pelos critérios do DSM-IV-TR⁵⁵;
- (e) Baixo risco de suicídio;
- (f) Ausência de uso de medicações antidepressivas, antipsicóticas e anticonvulsivantes, por pelo menos 5 meias-vidas da medicação, antes da avaliação basal;
- (g) Se em uso de benzodiazepínicos, a dose máxima equivalente a 20mg/dia de diazepam.

^{viii} *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Revised Text.*

4.4.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão utilizados foram:

- (a) Outros transtornos do Eixo I, incluindo abuso e/ou dependência de álcool e/ou outras drogas ilícitas (entretanto, transtornos de ansiedade comórbidos foram permitidos), pelos critérios do DSM-IV-TR⁵⁵;
- (b) Transtornos do Eixo II, pelos critérios do DSM-IV-TR⁵⁵;
- (c) Doenças neurológicas prévias, como epilepsia, lesão cerebral por trauma e acidente vascular cerebral;
- (d) Outras doenças clínicas graves e com risco à vida;
- (e) Contraindicações específicas a ETCC (por ex., placas metálicas no crânio);
- (f) Uso atual ou pregresso de sertralina na vigência de episódio depressivo atual.

4.5 Instrumentos

Para a avaliação dos pacientes neste estudo, foram utilizados os instrumentos descritos a seguir.

4.5.1 Escalas de Depressão

Psiquiatras treinados avaliaram a gravidade do TDM com duas escalas de depressão, antes do início do tratamento antidepressivo: a Escala de Depressão de Hamilton, versão com 17 itens (HAM-D-17)⁵⁶, e a Escala de

Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS)⁵⁷. Adicionalmente, todos os pacientes preencheram o Inventário de Depressão de Beck-IA (BDI-IA)⁵⁸.

Como o TDM é um construto multidimensional, é possível que sua avaliação fique comprometida quando realizada por uma única escala, sendo recomendado que a aferição de sua gravidade seja feita por várias escalas inter-relacionadas, que meçam as dimensões de sintomas subjacentes⁵⁹. A escolha pelo uso de mais de uma escala diminui também os possíveis vieses relacionados ao método heteroavaliativo (por ex., na HAM-D-17), que costuma favorecer os efeitos do uso da medicação ativa em vez da sensibilidade a mudanças⁶⁰.

Uher et al. observaram que MADRS e BDI oferecem resultados mutuamente consistentes, mas divergentes quanto a gravidade da síndrome depressiva, e que a HAM-D-17 não é internamente consistente e contém itens pouco aplicáveis a pacientes ambulatoriais⁶¹. Entretanto, alguns estudos prévios observaram que inventários de auto-avaliação têm validade e sensibilidade a mudança comparáveis à HAM-D-17^{62,63}.

4.5.1.1 Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D-17)

A HAM-D-17 foi desenvolvida na década de 1960, a princípio para avaliar pacientes hospitalizados, apresentando ênfase em sintomas melancólicos e físicos^{64,65}. É ainda uma das escalas mais usadas mundialmente, sendo considerada útil para avaliação em ensaios clínicos, principalmente em psicofarmacologia de antidepressivos⁶⁵. Em relação à sua validade, não houve estudos específicos desenvolvidos pelo seu autor, apesar de estudos de validade posteriores apontarem correlações moderadas com o

BDI e altas com a MADRS⁶⁵. Sua confiabilidade se mostra variável em diferentes estudos (coeficiente interclasse: 0,46 – 0,99; teste reteste: 0,81 – 0,98)⁶⁵.

A HAM-D-17 é uma escala heteroavaliativa de domínio público, aplicada por um entrevistador independente, e seus 17 itens reportam-se à semana anterior à entrevista⁶⁵. A pontuação total das respostas varia de 0-52 (normalidade: 0-7), da seguinte forma⁶⁵:

- 1) humor deprimido 0-4;
- 2) sentimentos de culpa 0-4;
- 3) suicídio 0-4;
- 4) insônia inicial 0-2;
- 5) insônia intermediária 0-2;
- 6) insônia tardia 0-2;
- 7) trabalhos e atividades 0-4;
- 8) retardo psicomotor (observado) 0-4;
- 9) agitação (observada) 0-4;
- 10) ansiedade psíquica 0-4;
- 11) ansiedade somática 0-4;
- 12) sintomas somáticos gastrointestinais 0-2;
- 13) sintomas somáticos em geral 0-2;
- 14) sintomas genitais 0-2;
- 15) hipocondria 0-4;
- 16) perda de peso 0-2;
- 17) crítica (*insight*) 0-2.

4.5.1.2 Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS)

A MADRS foi inicialmente criada em 1979 como uma alternativa com maior sensibilidade para se detectar mudanças clínicas durante o tratamento em indivíduos com depressão⁵⁷. Apresenta alta confiabilidade quando comparada aos resultados da HAM-D-17 (coeficientes de concordância: 0,89 – 0,97)⁶⁶ e no estudo de Dratcu et al., alta correlação com a HAM-D-17 ($r = 0,89$, $p < 0,001$)⁶⁷.

A MADRS é uma escala heteroavaliativa de domínio público, aplicada por um entrevistador independente, e seus 10 itens referem-se ao estado do paciente nos últimos sete dias, cada item podendo ser pontuado de 0-6 e a pontuação total das respostas varia de 0-60 (normalidade: 0-8), da seguinte forma⁶⁸:

- 1) tristeza aparente;
- 2) tristeza expressa;
- 3) tensão interna;
- 4) sono reduzido;
- 5) apetite reduzido;
- 6) dificuldades de concentração;
- 7) lassidão;
- 8) incapacidade para sentir;
- 9) pensamentos pessimistas;
- 10) pensamentos suicidas.

4.5.1.3 Inventário de Depressão de Beck-I_A (BDI-I_A)

A versão original de 21 itens do BDI foi criada em 1961 como uma auto-avaliação em forma de questionário, podendo também ser lida para os participantes, sendo os mesmos orientados a escolher a melhor opção correspondente a como estavam se sentindo no momento da avaliação⁶⁴.

Durante o percurso de sua existência, o questionário foi modificado, para melhor se adequar aos propósitos de clínica e pesquisa⁶⁹. Em 1979, a escala de 21 itens foi revisada (versão I_A), contemplando o estado do sujeito nos últimos sete dias, em vez de somente no momento da avaliação, e subsequentemente tornou-se um dos instrumentos de autoavaliação de depressão mais investigados ao redor do mundo^{69,70}.

A versão I_A foi traduzida e adaptada para o Brasil e passou por estudos de validação, evidenciando a confiabilidade e validade do construto da versão do BDI-I_A em língua portuguesa (consistência interna 0,81 para sujeitos normais e 0,88 para pacientes depressivos)⁶⁹.

Seus 21 itens podem ser pontuados de 0-3, o teste tem uma pontuação total de resposta que varia entre 0-63 (escores mais altos representam maior intensidade do sintoma), da seguinte forma⁶⁹:

- 1) tristeza;
- 2) pessimismo;
- 3) sensação de fracasso;
- 4) perda da satisfação;
- 5) sentimentos de culpa;
- 6) sensação de punição;

- 7) desapontamento consigo mesmo;
- 8) autoacusação;
- 9) ideação suicida;
- 10) choro;
- 11) irritabilidade;
- 12) isolamento social;
- 13) indecisão;
- 14) imagem corporal alterada;
- 15) inibição para o trabalho;
- 16) anormalidades do sono;
- 17) fadiga;
- 18) perda de apetite;
- 19) perda de peso;
- 20) preocupações psicossomáticas;
- 21) perda de libido.

4.5.2 Registro da VFC

Para acessar a VFC, um registro de eletrocardiograma foi realizado em ambiente calmo e com temperatura controlada a 22° Celsius. Um eletrocardiógrafo digital Wincardio (Micromed, Brasília) com frequência de 250Hz foi utilizado para este fim. Os eletrodos foram posicionados nos membros dos participantes e o sinal foi gravado por 15 minutos desde o ponto com ondas-R de maior amplitude (geralmente D2). O programa Wincardio 4.4 foi utilizado para gerar a série de intervalos entre os intervalos R-R. Os

artefatos e batimentos ectópicos foram corrigidos pelo método de interpolação por *spline* cúbico.

As seguintes variáveis foram usadas neste estudo:

- a) Domínio do tempo: RMSSD (*root mean square of successive differences*^{ix}), que é considerada a medida de domínio de tempo mais apropriada para eletrocardiogramas de curta duração⁷;
- b) Domínio de frequência: HF (*high frequency*^x), LF (*low frequency*^{xi}), LF/HF (*low frequency / high frequency*^{xii})⁷.

4.6 Análise estatística

Para se investigar os parâmetros da VFC com componentes específicos de sintomas depressivos, primeiramente extraiu-se componentes principais de cada escala (HAM-D-17, MADRS e BDI-IA) por análise de componentes principais, incluindo rotação *Varimax* e normalização de *Kaiser*. Estabeleceu-se o número de componentes por análise visual dos *scree plots* de cada escala. Os escores de cada componente são seus escores fatoriais.

Posteriormente, foram construídas equações de análise de regressão linear múltipla, incluindo todos os componentes de sintomas depressivos das três escalas, gênero e idade como variáveis independentes, e um parâmetro de VFC como variável dependente. Utilizou-se o procedimento *stepwise backward*

^{ix} Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes, em um intervalo de tempo, em milissegundos

^x Alta frequência

^{xi} Baixa frequência

^{xii} Baixa frequência / alta frequência

para se atingir o modelo final, mantendo-se variáveis com $p < 0,10$. Escolheu-se o procedimento *backward* por ser mais resistente a viés de seleção devido a colinearidade entre os preditores comparado ao procedimento *forward*⁷¹.

Este procedimento foi realizado para cada parâmetro de VFC, incluindo RMSSD, LF, HF e LF/HF. Considerou-se realizar uma análise multivariada incluindo todos os parâmetros de VFC juntos. Entretanto, optou-se pela análise de cada parâmetro de VFC individualmente, considerando-se que cada um destes parâmetros pode refletir aspectos distintos do sistema nervoso autônomo e mesmo de outros sistemas. Por exemplo, LF pode refletir modulação de barorreflexo²⁶, enquanto HF reflete atividade parassimpática⁷. O nível de significância estatística foi mantido em $p < 0,05$ e não houve correção para múltiplas comparações. Logo, este estudo deve ser considerado exploratório.

5 RESULTADOS

5 Resultados

5.1 Características dos participantes

As características sócio-demográficas e clínicas dos participantes desta amostra estão discriminadas na Tabela 1. Em termos gerais, a amostra foi composta por 82 mulheres e 38 homens (média da idade = 42 anos, $DP^{xiii} = 12$; anos de escolaridade = 13,7, $DP = 4$), em vigência de um episódio depressivo de moderada intensidade (média do escore da HAM-D-17 = 21,8, $DP = 4$). Por razões de ordem técnica, a VFC não pôde ser coletada em 2 dos 120 participantes.

^{xiii} Desvio-padrão

Tabela 1 - Características sócio-demográficas e clínicas da amostra

Variáveis numéricas	Média	Desvio padrão
Idade (anos)	42	12
Escolaridade (anos)	13,7	4
Escores basais		
HAM-D-17	21,8	4
MADRS	30,6	6
BDI-IA	32,7	9
CGI	4,4	1
Variáveis categóricas	n	%
Mulheres	82	68
Subtipos de TDM		
Atípico	63	52
Melancólico	31	26
TDM resistente		
≤1 tentativa falha	67	56
≥2 tentativas falhas	26	21
Comorbidades clínicas		
Tabagismo	21	17
Hipotireoidismo	16	13
Hipertensão	27	22
Comorbidades psiquiátricas		
TAG	60	50
Fobia social	15	12
Transtorno do pânico	17	14
Distímia	31	26

HAM-D-17: Escala de Depressão de Hamilton, versão com 17 itens; MADRS: Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg; BDI-IA: Inventário de Depressão de Beck-IA; CGI: Clinical Global Impression; TDM: transtorno depressivo maior; TAG: transtorno de ansiedade generalizada.

5.2 Componentes de sintomas depressivos

Baseando-se na análise dos *scree plots*, foram encontrados 6 componentes na HAM-D-17 (Gráfico 1), 2 componentes na MADRS (Gráfico 2) e 3 componentes na BDI-IA (Gráfico 3).

5.2.1 Componentes da HAM-D-17

1) Componente 1 (“Sono”):

Item 4 (insônia inicial)

Item 5 (insônia intermediária)

Item 6 (insônia tardia)

2) Componente 2 (“Ansiedade somática”):

Item 11 (ansiedade somática)

Item 15 (hipocondria)

3) Componente 3 (“Peso”):

Item 12 (Sintomas somáticos gastrointestinais)

Item 16 (Perda de peso)

4) Componente 4 (“Sintomas centrais”):

Item 1 (Humor depressivo)

Item 2 (Sentimentos de culpa)

Item 3 (Suicídio)

Item 7 (Trabalho e atividades)

5) Componente 5 (“Agitação somática”):

Associação inversa entre →

Item 9 (Agitação observada)

Item 13 (Sintomas somáticos em geral)

6) Componente 6 (“Sintomas genitais”):

Item 14 (Sintomas genitais)

5.2.2 Componentes da MADRS

1) Componente 1 (“Humor”):

Item 1 (Tristeza aparente)

Item 2 (Tristeza expressa)

Item 3 (Tensão interna)

Item 9 (Pensamentos pessimistas)

2) Componente 2 (“Anedonia-Retardo”):

Item 6 (Dificuldades de concentração)

Item 7 (Lassidão)

Item 8 (Incapacidade para sentir)

Item 9 (Pensamentos pessimistas)

5.2.3 Componentes da BDI-IA

1) Componente 1 (“Humor-Anedonia”):

Item 1 (Tristeza)

Item 2 (Pessimismo)

Item 3 (Sensação de fracasso)

Item 4 (Perda da satisfação)

Item 12 (Isolamento social)

Item 13 (Indecisão)

Item 15 (Inibição para o trabalho)

Item 17 (Fadiga)

2) Componente 2 (“Autoimagem negativa”)

Item 3 (Sensação de fracasso)

Item 5 (Sentimentos de culpa)

Item 6 (Sensação de punição)

Item 7 (Desapontamento consigo mesmo)

Item 8 (Autoacusação)

Item 9 (Ideação suicida)

Item 10 (Choro)

Item 11 (Irritabilidade)

Item 14 (Imagem corporal alterada)

3) Componente 3 (“Sintomas físicos gerais”)

Item 16 (Anormalidades do sono)

Item 18 (Perda de apetite)

Item 20 (Preocupações psicossomáticas)

Item 21 (Perda de libido)

Gráfico 1. Scree plot, HAM-D-17 (Escala de Depressão de Hamilton, versão com 17 itens)

“*Eigenvalue*”: autovalor

“*Component number*”: número do componente

Gráfico 2. Scree plot, MADRS (Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg)

“Eigenvalue”: autovalor

“Component number”: número do componente

Gráfico 3. Scree plot, BDI-IA (Inventário de Depressão de Beck-IA)

“Eigenvalue”: autovalor

“Component number”: número do componente

5.3 Associação entre componentes de sintomas depressivos e parâmetros de VFC

Depois de ajuste para idade e gênero, a análise por regressão linear múltipla revelou que o componente 4 da HAM-D-17 (“Sintomas centrais”: humor depressivo, sentimentos de culpa, suicídio, trabalho e atividades) foi preditor de LF/HF e o componente 2 da MADRS (“Anedonia-Retardo”: dificuldades de concentração, lassidão, incapacidade para sentir e pensamentos pessimistas) foi preditor de LF. Os componentes da BDI-IA não foram preditores de nenhum parâmetro de VFC. Tabela 2.

Tabela 2 - Relação entre parâmetros de VFC e componentes de sintomas depressivos: análise de regressão linear múltipla, ajustada

Variável dependente (Parâmetro de VFC)	Variável independente (Componente de sintomas depressivos)	Coeficiente	IC 95%	p
RMSSD	Constante	6,06	5,54 – 6,59	< 0,001
	HAM-D-17 Componente 4	-0,53	-1,11 – 0,05	0,073
	MADRS Componente 2	0,5	-0,08 – 1,08	0,093
LF	Constante	27,27	22,80 – 31,73	<0,001
	HAM-D-17 Componente 4	-4,46	-9,37 – 0,46	0,075
	MADRS Componente 2	5,60	0,66 – 10,56	0,027
HF	Constante	24,68	19,60 – 29,76	< 0,001
	HAM-D-17 Componente 4	- 5,55	-11,14 – 0,05	0,052
	MADRS Componente 2	5,03	-0,60 – 10,66	0,080
LF/HF	Constante	1,30	1,19 – 1,40	< 0,001
	HAM-D-17 Componente 4	0,13	0,02 – 0,23	0,024

VFC: variabilidade de frequência cardíaca; **RMSSD**: *root mean square of successive differences* (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes, em milissegundos); **LF**: *low frequency* (baixa frequência); **HF**: *high frequency* (alta frequência); **LF/HF**: *low frequency/high frequency* (baixa frequência/alta frequência); **HAM-D-17**: Escala de Depressão de Hamilton, versão com 17 itens; **MADRS**: Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg; **IC 95%**: intervalo de confiança de 95%; **HAM-D-17 Componente 4**: “Sintomas centrais”; **MADRS Componente 2**: “Anedonia-Retardo”.

6 DISCUSSÃO

6 Discussão

Neste estudo, demonstrou-se que o componente 4 da HAM-D-17 (“Sintomas centrais”: humor depressivo, sentimentos de culpa, suicídio, trabalho e atividades) foi preditor de LF/HF e o componente 2 da MADRS (“Anedonia-Retardo”: dificuldades de concentração, lassidão, incapacidade para sentir e pensamentos pessimistas) foi preditor de LF. Os componentes da BDI-IA não foram preditores de nenhum parâmetro de VFC. Estes resultados estão em linha com a hipótese de que a VFC está associada com alguns, mas não com todos os sintomas depressivos¹⁴.

6.1 Componentes de sintomas depressivos, especificadores melancólicos e VFC

A VFC associou-se com componentes de sintomas incluindo “perda de interesse e prazer” e “sentimentos de culpa”, que são considerados especificadores melancólicos pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição⁷² (DSM-5^{xiv}). Reforçando sua relevância, “perda de interesse e prazer” e “culpa” estiveram presentes tanto no componente da HAM-D-17, quanto no da MADRS. Além disso, o componente da MADRS associado com VFC também incluiu “retardo psicomotor”, outro especificador melancólico. Em linha com os achados deste estudo, especificadores melancólicos foram previamente associados a parâmetros de VFC e pior prognóstico cardiovascular. Por exemplo, anedonia (perda de interesse/prazer) foi considerada preditora de eventos cardiovasculares⁷³, e esteve associada a aumento da sensibilidade simpática durante a gravidez⁷⁴. A culpa, em

^{xiv} *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition*

voluntários normais, tem sido associada a atividade cardíaca simpática prolongada, medida pelo período pré-ejeção cardíaco⁷⁵. Outro especificador melancólico, a insônia terminal, acessada por um diário individual, foi associada inversamente com controle vagal cardíaco, que é baseado no parâmetro HF da VFC¹⁴.

Considerando-se o diagnóstico em vez de sintomas, um estudo anterior reportou que pacientes depressivos melancólicos apresentaram aumento de frequência cardíaca, mas não do parâmetro HF da VFC (arritmia sinusal respiratória) em relação a controles não depressivos⁷⁶. Foi postulado que o aumento da frequência cardíaca encontrado nestes pacientes melancólicos pode ser explicado como um possível reflexo do aumento de atividade do sistema nervoso autônomo simpático⁷⁶.

Em consonância com estes achados, um estudo mais recente para investigar o impacto da melancolia na frequência cardíaca e na VFC comparou pacientes depressivos melancólicos, depressivos não-melancólicos e controles saudáveis. Os resultados mostraram que: pacientes depressivos melancólicos apresentaram aumento de frequência cardíaca em relação a pacientes depressivos não-melancólicos e controles saudáveis; e que as medidas de VFC apresentaram-se reduzidas em depressivos melancólicos em relação a controles saudáveis, mas não em relação a depressivos não-melancólicos⁵⁰. Uma possível explicação para estes achados seria que a função vagal (refletida pelo parâmetro HF da VFC) distinguiria pacientes melancólicos de controles saudáveis, enquanto componentes não vagais da frequência cardíaca distinguiria subtipos depressivos entre si (por ex., melancolia versus não-melancolia)⁵⁰.

Considerando-se a natureza de corte transversal deste estudo, não é possível saber se os sintomas depressivos levam a mudança na VFC/disfunção autonômica, ou se mudanças na VFC/disfunção autonômica levam a sintomas depressivos. Tradicionalmente, o TDM tem sido considerado preditor de mudanças na VFC/disfunção autonômica. Entretanto, em um estudo longitudinal, valores de VFC na avaliação basal atuaram como preditores de sintomas depressivos incidentes no seguimento, indicando que ambas as direções podem existir (entretanto, os sintomas melancólicos não foram analisados separadamente)⁶.

6.2 Componentes de sintomas depressivos, sintomas não-melancólicos e VFC

Considerando-se os sintomas depressivos não-melancólicos, o componente da HAM-D-17 que foi preditor de LF/HF incluiu pensamentos suicidas. Um estudo prévio revelou uma associação entre suicidabilidade e arritmia sinusal respiratória⁷⁷.

A suicidabilidade tem sido relacionada com a capacidade de se lidar com o estresse. Mulheres com TDM com tentativa prévia de suicídio apresentaram diminuição do parâmetro HF da VFC comparando-se a mulheres com TDM sem tentativa prévia de suicídio, indicando dificuldade para se lidar com o estresse naquelas com tentativa de suicídio⁷⁸. É possível que, uma ausência de efeito de inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) no sistema vagal sob estresse, no início do tratamento com antidepressivos em adolescentes, seja uma explicação para a suicidabilidade no início do tratamento descrita nesta faixa etária⁷⁹. De fato, de acordo com o estudo de Kemp et al., o estresse se relacionou com aumento da frequência cardíaca e

diminuição do parâmetro HF da VFC⁷⁹. Em adultos com 25 anos de idade ou mais, o escitalopram se associou a um aumento de HF em repouso, mas não sob estresse, e diminuiu tanto a frequência cardíaca em repouso quanto atenuou o aumento de frequência cardíaca sob estresse, efeitos que não foram observados em indivíduos com menos de 25 anos de idade⁷⁹. Logo, em indivíduos jovens, o uso de inibidores seletivos de recaptação de serotonina poderia não ser benéfico em relação aos mecanismos adaptativos vagais, por atenuarem os mecanismos vagais de resposta ao estresse, o que foi demonstrado pela ausência da atenuação da frequência cardíaca sob estresse⁷⁹.

Considerando-se a associação entre resposta vagal reduzida e tentativas de suicídio mencionada acima⁷⁸, a ausência da preservação da resposta ao estresse mediada pelo sistema vagal poderia estar relacionada ao aumento de suicidabilidade em pacientes jovens com TDM iniciando um tratamento com inibidores seletivos de recaptação de serotonina.

Os resultados deste estudo, que apontam uma associação do parâmetro LF/HF da VFC com ideação suicida dão suporte à hipótese que esta relação pode também ser mediada por mecanismos não-vagais. Pouco se sabe sobre a direção desta relação: se o aumento da suicidabilidade leva a alterações da VFC/sistema autonômico ou se uma disfunção da VFC/sistema autonômico levaria a um aumento da suicidabilidade. A diminuição da performance cardiovascular aos 18 anos de idade foi prospectivamente associada com aumento de risco de tentativa de suicídio ou morte por suicídio na idade adulta⁸⁰, sugerindo que a associação pode ser a do sistema nervoso autônomo agindo na suicidabilidade. Adicionalmente, a associação entre aumento da

frequência cardíaca em repouso e o suicídio pode ser explicada por mecanismos biológicos comuns, tais como fatores genéticos ou determinantes neurais⁸¹.

Este estudo mostrou que ideação suicida, que é um sintoma classificado como cognitivo, faz parte de um dos componentes de sintomas depressivos relacionados a VFC. Em contraste, Jonge et al. encontraram uma associação de baixos parâmetros de VFC (SDNN, LF e HF) com um grupo de sintomas depressivos classificados como somáticos (dificuldades para dormir, fadiga e problemas de apetite), mas não com sintomas cognitivos⁸². Esse contraste pode ser explicado pelo fato que, apesar de ser um sintoma cognitivo, a ideação suicida foi captada em um componente da HAM-D-17 com os sintomas nucleares do TDM (humor depressivo e anedonia) e especificadores melancólicos (anedonia e sentimentos de culpa)⁸². De forma particularmente intrigante, as associações com LF foram em direções opostas: neste estudo, escores mais altos no componente 2 da MADRS foram preditores de LF mais alto, enquanto que no estudo de Jonge et al., sintomas somáticos foram associados com LF mais baixo⁸². Tal discrepância pode ser explicada se considerarmos que LF pode refletir uma mistura de atividade simpática e parassimpática⁸³. Neste sentido, a relação do TDM com LF tem divergido entre os estudos, ora relacionado com LF baixo⁸⁴, ora com LF alto⁸⁵.

Na amostra deste estudo, os componentes de sintomas depressivos que foram preditores de VFC não incluíram sintomas relacionados a ansiedade ou distúrbios do sono. Além da insônia terminal, conforme mencionado acima¹⁵, a VFC foi relacionada a outros sintomas relacionados ao sono. Escores aumentados de qualidade do sono subjetiva acessados pela *Pittsburgh Sleep*

Quality Index foram positivamente correlacionados com aumento de LF/HF em sujeitos com TDM⁸⁶. Em relação a sintomas relacionados a ansiedade, a ansiedade foi relacionada com diminuição da sensibilidade barorreflexa, que é um reflexo de baixa atividade parassimpática e um preditor de mortalidade cardiovascular⁸⁷.

Estes contrastes com os resultados deste estudo sugerem que diferenças nos métodos, amostras, presenças de moderadores e outros fatores de confusão, incluindo comorbidades (por ex., fatores de confusão potenciais) podem influenciar os resultados, o que poderia ser averiguado em estudos futuros.

6.3 Componentes de sintomas depressivos não-relevantes para VFC

Na amostra de pacientes deste estudo, a maior parte dos componentes de sintomas depressivos não apresentaram associação com VFC.

Estudos têm demonstrado uma ausência de relação entre sintomas depressivos e VFC. Por exemplo, conforme mencionado acima, sintomas cognitivos não foram associados com VFC⁸². Em um estudo tipo corte transversal para se averiguar se fatores psicológicos (somatização, depressão, ansiedade, hostilidade e tendências fóbicas) estariam associados a VFC, variações de pressão arterial sistêmica e sensibilidade barorreflexa, também foi observado que fatores psicológicos não estiveram relacionados a VFC⁸⁷.

Verhoeven et al. também não encontraram associação entre irritabilidade e VFC em pacientes com TDM⁸⁸.

Conforme mencionado acima, considerando-se que este é um estudo inicial, os resultados positivos e negativos merecem confirmação ulterior.

6.4 Significado clínico e fisiológico de LF e LF/HF

Vários estudos têm sugerido que LF não deva ser considerado como indicador de atividade simpática e que LF/HF não deva ser considerado como um indicador de balanço simpático/parassimpático, mas sim refletir uma mistura de atividades simpática e parassimpática²⁶. Pontos a favor destas críticas incluem fatores que não os simpáticos e parassimpáticos nos valores de LF; um aumento em um sistema pode ter uma concomitante respectiva diminuição no outro, mas existem condições que podem provocar aumentos simultâneos na atividade simpática e parassimpática ou diminuições simultâneas em ambos os sistemas; e a relação entre VFC e atividade simpática e parassimpática nem sempre é necessariamente linear²⁸.

Adicionalmente, como apontado por Reyes del Paso et al., os parâmetros de VFC podem refletir informações diversas sobre a regulação autonômica e serem influenciados por fatores distintos⁸⁹. Por exemplo, HF é influenciado por atividade respiratória e LF, por mecanismos de controle de pressão arterial sistêmica⁸⁹. Portanto, seria precoce estabelecer de forma conclusiva os significados fisiológicos de LF e LF/HF.

Entretanto, estudos continuam a indicar relação de LF/HF com o TDM^{11,30} e seu valor como indicador de morbidade cardíaca⁹⁰. Por exemplo, LF/HF foi o mais importante preditor da magnitude da dilatação mediada por fluxo, um indicador de função endotelial, da artéria braquial em 47 pacientes com doença arterial coronariana⁹¹. Valores aumentados de LF/HF também foram associados a complicações em pacientes com infarto agudo do miocárdio⁹² e também na intoxicação por antidepressivos tricíclicos⁹³.

6.5 Limitações do estudo

Algumas limitações deste estudo devem ser consideradas. Três escalas de sintomas depressivos foram utilizadas, em vez de somente uma, aumentando o número de comparações realizadas sem correção para nível de significância estatística. Por outro lado, um determinado componente depressivo pode ser captado por uma escala, mas não por outra e utilizando apenas uma escala poderia restringir a captação dos componentes. Cabe lembrar ainda, que embora tenha múltiplas comparações, os especificadores melancólicos “perda de interesse” e “culpa” estiveram presentes em ambos os componentes que foram preditores de VFC, das escalas HAM-D-17 e MADRS. Entretanto, a realização de múltiplas comparações requer que os resultados deste estudo sejam considerados preliminares.

7 CONCLUSÕES

7 Conclusões

Os achados deste estudo apontam que nem todos os sintomas do TDM, mas somente alguns componentes de sintomas depressivos, são relevantes para a associação com VFC. Particularmente, valores aumentados de LF/HF e LF foram preditos por um componente de sintomas depressivos da HAM-D-17 e da MADRS, respectivamente, ambos contendo os especificadores melancólicos “perda de interesse/prazer” e “culpa”. Se os achados deste estudo forem confirmados, eles reforçam o ponto de vista de que a melancolia seja considerada como um transtorno de humor distinto⁹⁴.

Ao se investigar a relação com a VFC, estudos devem considerar a relevância de especificadores melancólicos e de determinados componentes de sintomas depressivos, e não apenas a depressão como um todo .

8 PERSPECTIVAS

8 Perspectivas

Se confirmados, os achados deste estudo abrem a perspectiva de se utilizar componentes de sintomas depressivos como preditores de pior impacto cardiovascular da depressão, aqui mensurado como alteração na VFC. Neste sentido, não somente a remissão clínica do TDM será relevante, mas também a remissão específica dos componentes de sintomas depressivos relacionados ao impacto negativo na VFC. Logo, a remissão destes componentes, e não do TDM como um todo (que permite a presença de sintomas residuais), pode ser fundamental para a possibilidade de reversão da disfunção autonômica e de VFC associados. Por exemplo, o estudo prévio com a mesma amostra deste estudo, ao aplicar o conceito corrente de remissão baseando-se em escore da HAM-D-17 ≤ 7 , revelou que a remissão do TDM foi independente da presença ou não de sintomas depressivos⁹⁵. Logo, pacientes em remissão de acordo com esse critério podem ainda apresentar sintomas residuais de um componente relevante por sua associação com VFC. Consequentemente, é possível que a reversão de mudanças na VFC/sistema autônomo associados com o TDM possa requerer a remissão de alguns componentes de sintomas depressivos que estão relacionados a VFC.

Logo, a decomposição da síndrome depressiva em componentes principais pode ser uma alternativa no estudo dos tratamentos e prognóstico de uma entidade a princípio bastante heterogênea, e com íntima associação com o funcionamento dos sistemas nervoso autônomo e cardiovascular.

Os resultados deste trabalho apontam que o estudo dos sintomas melancólicos, tanto por sua gravidade quanto por sua associação com disfunção autonômica, pode oferecer novas perspectivas para o entendimento da relação da depressão com a VFC.

9 REFERÊNCIAS

9 Referências

1. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2004;66(6):802-13.
2. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JG, Ormel J, van Veldhuisen DJ, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2004;66(6):814-22.
3. Chaddha A, Robinson EA, Kline-Rogers E, Alexandris-Souphis T, Rubenfire M. Mental Health and Cardiovascular Disease. *Am J Med*. 2016;129(11):1145-8.
4. Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *J Psychosom Res*. 2002;53(4):897-902.
5. Stapelberg NJ, Hamilton-Craig I, Neumann DL, Shum DH, McConnell H. Mind and heart: heart rate variability in major depressive disorder and coronary heart disease - a review and recommendations. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012;46(10):946-57.
6. Jandackova VK, Britton A, Malik M, Steptoe A. Heart rate variability and depressive symptoms: a cross-lagged analysis over a 10-year period in the Whitehall II study. *Psychol Med*. 2016;46(10):2121-31.
7. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354-81.
8. Shinba T. Altered autonomic activity and reactivity in depression revealed by heart-rate variability measurement during rest and task conditions. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;68(3):225-33.
9. Billman GE. The effect of heart rate on the heart rate variability response to autonomic interventions. *Front Physiol*. 2013;4:222.
10. Udupa K, Sathyaprabha TN, Thirthalli J, Kishore KR, Lavekar GS, Raju TR, et al. Alteration of cardiac autonomic functions in patients with major

- depression: a study using heart rate variability measures. *J Affect Disord.* 2007;100(1-3):137-41.
11. Kemp AH, Quintana DS, Felmingham KL, Matthews S, Jelinek HF. Depression, comorbid anxiety disorders, and heart rate variability in physically healthy, unmedicated patients: implications for cardiovascular risk. *PLoS One.* 2012;7(2):e30777.
 12. Huikuri HV, Makikallio TH, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Moller M. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101(1):47-53.
 13. 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;76(8):562-4.
 14. Rottenberg J. Cardiac vagal control in depression: a critical analysis. *Biological psychology.* 2007;74(2):200-11.
 15. Rottenberg J, Chambers AS, Allen JJ, Manber R. Cardiac vagal control in the severity and course of depression: the importance of symptomatic heterogeneity. *J Affect Disord.* 2007;103(1-3):173-9.
 16. Depression - Fact Sheet: World Health Organization (WHO); 2017 [updated February 2017. Fact sheet]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>.
 17. Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of Sao Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2002;37(7):316-25.
 18. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(6):593-602.
 19. Kemp AH, Brunoni AR, Nunes MA, Santos IS, Goulart AC, Ribeiro AL, et al. The association between mood and anxiety disorders, and coronary heart disease in Brazil: a cross-sectional analysis on the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *Front Psychol.* 2015;6:187.

20. Kemp AH, Quintana DS. The relationship between mental and physical health: insights from the study of heart rate variability. *Int J Psychophysiol.* 2013;89(3):288-96.
21. Ziegelstein RC. Depression in patients recovering from a myocardial infarction. *JAMA.* 2001;286(13):1621-7.
22. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J.* 2006;27(23):2763-74.
23. Hon EH, Lee ST. Electronic Evaluation of the Fetal Heart Rate. Viii. Patterns Preceding Fetal Death, Further Observations. *Am J Obstet Gynecol.* 1963;87:814-26.
24. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59(4):256-62.
25. Hillebrand S, Gast KB, de Mutsert R, Swenne CA, Jukema JW, Middeldorp S, et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. *Europace.* 2013;15(5):742-9.
26. Goldstein DS, Benth O, Park MY, Sharabi Y. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Exp Physiol.* 2011;96(12):1255-61.
27. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.
28. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol.* 2013;4:26.
29. Zygmunt A, Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Arch Med Sci.* 2010;6(1):11-8.
30. Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry.* 2010;67(11):1067-74.

31. Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med*. 2005;67 Suppl 1:S29-33.
32. van der Kooy KG, van Hout HP, van Marwijk HW, de Haan M, Stehouwer CD, Beekman AT. Differences in heart rate variability between depressed and non-depressed elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(2):147-50.
33. Agelink MW, Boz C, Ullrich H, Andrich J. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res*. 2002;113(1-2):139-49.
34. Schumann A, Andrack C, Bar KJ. Differences of sympathetic and parasympathetic modulation in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017.
35. Licht CM, Penninx BW, de Geus EJ. To include or not to include? A response to the meta-analysis of heart rate variability and depression. *Biol Psychiatry*. 2011;69(4):e1; author reply e3-4.
36. Licht CM, de Geus EJ, van Dyck R, Penninx BW. Longitudinal evidence for unfavorable effects of antidepressants on heart rate variability. *Biol Psychiatry*. 2010;68(9):861-8.
37. Werner GG, Ford BQ, Mauss IB, Schabus M, Blechert J, Wilhelm FH. Cardiac Vagal Control and Depressive Symptoms: The Moderating Role of Sleep Quality. *Behav Sleep Med*. 2016:1-15.
38. Licht CM, de Geus EJ, Zitman FG, Hoogendijk WJ, van Dyck R, Penninx BW. Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Archives of general psychiatry*. 2008;65(12):1358-67.
39. O'Regan C, Kenny RA, Cronin H, Finucane C, Kearney PM. Antidepressants strongly influence the relationship between depression and heart rate variability: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Psychological medicine*. 2015;45(3):623-36.
40. Hollenberg M, Haight T, Tager IB. Depression decreases cardiorespiratory fitness in older women. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(11):1111-7.
41. Zhai L, Zhang Y, Zhang D. Sedentary behaviour and the risk of depression: a meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015;49(11):705-9.

42. Toni G, Belvederi Murri M, Piepoli M, Zanetidou S, Cabassi A, Squatrito S, et al. Physical Exercise for Late-Life Depression: Effects on Heart Rate Variability. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24(11):989-97.
43. Kouidi E, Karagiannis V, Grekas D, Iakovides A, Kaprinis G, Tourkantonis A, et al. Depression, heart rate variability, and exercise training in dialysis patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(2):160-7.
44. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk In Communities. *Circulation*. 2000;102(11):1239-44.
45. Clark LA, Watson D, Mineka S. Temperament, personality, and the mood and anxiety disorders. *J Abnorm Psychol*. 1994;103(1):103-16.
46. Watkins LL, Grossman P, Krishnan R, Blumenthal JA. Anxiety reduces baroreflex cardiac control in older adults with major depression. *Psychosom Med*. 1999;61(3):334-40.
47. 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*. 1996;40(1-2):61-71.
48. Dodds KL, Miller CB, Kyle SD, Marshall NS, Gordon CJ. Heart rate variability in insomnia patients: A critical review of the literature. *Sleep Med Rev*. 2017;33:88-100.
49. Messerotti Benvenuti S, Buodo G, Mennella R, Palomba D. Somatic, but not cognitive-affective, symptoms are associated with reduced heart rate variability in individuals with dysphoria. *Front Psychol*. 2015;6:599.
50. Kemp AH, Quintana DS, Quinn CR, Hopkinson P, Harris AW. Major depressive disorder with melancholia displays robust alterations in resting state heart rate and its variability: implications for future morbidity and mortality. *Front Psychol*. 2014;5:1387.
51. Rechlin T, Weis M, Spitzer A, Kaschka WP. Are affective disorders associated with alterations of heart rate variability? *J Affect Disord*. 1994;32(4):271-5.
52. Rickham PP. Human Experimentation. Code of Ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br Med J*. 1964;2(5402):177.

53. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanao TA, de Oliveira JF, Goulart A, et al. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(4):383-91.
54. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 4-57.
55. APA. (2000) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (IV-TR ed.): American Psychiatric Association.
56. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
57. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9.
58. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
59. Gibbons RD, Clark DC, Kupfer DJ. Exactly what does the Hamilton Depression Rating Scale measure? *J Psychiatr Res*. 1993;27(3):259-73.
60. Greenberg RP, Bornstein RF, Greenberg MD, Fisher S. A meta-analysis of antidepressant outcome under "blinder" conditions. *J Consult Clin Psychol*. 1992;60(5):664-9; discussion 70-7.
61. Uher R, Farmer A, Maier W, Rietschel M, Hauser J, Marusic A, et al. Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychol Med*. 2008;38(2):289-300.
62. Edwards BC, Lambert MJ, Moran PW, McCully T, Smith KC, Ellingson AG. A meta-analytic comparison of the Beck Depression Inventory and the Hamilton Rating Scale for Depression as measures of treatment outcome. *Br J Clin Psychol*. 1984;23 (Pt 2):93-9.
63. Rush AJ, Trivedi MH, Carmody TJ, Ibrahim HM, Markowitz JC, Keitner GI, et al. Self-reported depressive symptom measures: sensitivity to detecting change in a randomized, controlled trial of chronically depressed, nonpsychotic outpatients. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(2):405-16.

64. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry*. 2004;161(12):2163-77.
65. Moreno RA, Carneiro AM. Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). In: Gorenstein C, Wang YP, Hungerbühler I, editores. *Instrumentos de avaliação em saúde mental*. Porto Alegre: Artmed; 2016. p. 92-103.
66. Montgomery SA, Smeyatsky N, de Ruiter M, Montgomery DB. Profiles of antidepressant activity with the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1985;320:38-42.
67. Dratcu L, da Costa Ribeiro L, Calil HM. Depression assessment in Brazil. The first application of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *Br J Psychiatry*. 1987;150:797-800.
68. Silberman CD, Carneiro AM, Moreno, RA. Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS). In: Gorenstein C, Wang YP, Hungerbühler I, editores. *Instrumentos de avaliação em saúde mental*. Porto Alegre: Artmed; 2016. p. 103-7.
69. Gorenstein C, Wang YP. Inventário de Depressão de Beck (BDI). In: Gorenstein C, Wang YP, Hungerbühler I, editores. *Instrumentos de avaliação em saúde mental*. Porto Alegre: Artmed; 2016. p.108-15.
70. Gorenstein C, Andrade L. Inventário de Depressão de Beck - propriedades psicométricas da versão em português. In: Gorenstein C, Andrade L, Zuardi AW, editores. *Escala de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia*. São Paulo: Lemos-Editorial; 2000. p.89-95.
71. Hutmacher MM, Kowalski KG. Covariate selection in pharmacometric analyses: a review of methods. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(1):132-47.
72. APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (5th ed.): American Psychiatric Association.
73. Leroy M, Loas G, Perez-Diaz F. Anhedonia as predictor of clinical events after acute coronary syndromes: a 3-year prospective study. *Compr Psychiatry*. 2010;51(1):8-14.
74. Pearson RM, Lightman SL, Evans J. Symptoms of depression during pregnancy are associated with increased systolic blood pressure responses towards infant distress. *Arch Womens Ment Health*. 2012;15(2):95-105.

75. Fourie MM, Rauch HG, Morgan BE, Ellis GF, Jordaan ER, Thomas KG. Guilt and pride are heartfelt, but not equally so. *Psychophysiology*. 2011;48(7):888-99.
76. Moser M, Lehofer M, Hoehn-Saric R, McLeod DR, Hildebrandt G, Steinbrenner B, et al. Increased heart rate in depressed subjects in spite of unchanged autonomic balance? *J Affect Disord*. 1998;48(2-3):115-24.
77. Rottenberg J, Kasch KL, Gross JJ, Gotlib IH. Sadness and amusement reactivity differentially predict concurrent and prospective functioning in major depressive disorder. *Emotion*. 2002;2(2):135-46.
78. Wilson ST, Chesin M, Fertuck E, Keilp J, Brodsky B, Mann JJ, et al. Heart rate variability and suicidal behavior. *Psychiatry Res*. 2016;240:241-7.
79. Kemp AH, Outhred T, Saunders S, Brunoni AR, Nathan PJ, Malhi GS. Impact of escitalopram on vagally mediated cardiovascular function in healthy participants: implications for understanding differential age-related, treatment emergent effects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(11):2281-90.
80. Aberg MA, Nyberg J, Toren K, Sorberg A, Kuhn HG, Waern M. Cardiovascular fitness in early adulthood and future suicidal behaviour in men followed for up to 42 years. *Psychol Med*. 2014;44(4):779-88.
81. Lemogne C, Thomas F, Consoli SM, Pannier B, Jegou B, Danchin N. Heart rate and completed suicide: evidence from the IPC cohort study. *Psychosom Med*. 2011;73(9):731-6.
82. de Jonge P, Mangano D, Whooley MA. Differential association of cognitive and somatic depressive symptoms with heart rate variability in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Psychosom Med*. 2007;69(8):735-9.
83. Bassett D. A literature review of heart rate variability in depressive and bipolar disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50(6):511-9.
84. Yeh TC, Kao LC, Tzeng NS, Kuo TB, Huang SY, Chang CC, et al. Heart rate variability in major depressive disorder and after antidepressant treatment with agomelatine and paroxetine: Findings from the Taiwan Study of Depression and Anxiety (TAISDA). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;64:60-7.

85. Wang Y, Zhao X, O'Neil A, Turner A, Liu X, Berk M. Altered cardiac autonomic nervous function in depression. *BMC Psychiatry*. 2013;13:187.
86. Yang AC, Tsai SJ, Yang CH, Kuo CH, Chen TJ, Hong CJ. Reduced physiologic complexity is associated with poor sleep in patients with major depression and primary insomnia. *J Affect Disord*. 2011;131(1-3):179-85.
87. Virtanen R, Jula A, Salminen JK, Voipio-Pulkki LM, Helenius H, Kuusela T, et al. Anxiety and hostility are associated with reduced baroreflex sensitivity and increased beat-to-beat blood pressure variability. *Psychosom Med*. 2003;65(5):751-6.
88. Verhoeven FE, Booij L, Van der Wee NJ, Penninx BW, Van der Does AJ. Clinical and physiological correlates of irritability in depression: results from the Netherlands study of depression and anxiety. *Depress Res Treat*. 2011;2011:126895.
89. Reyes del Paso GA, Langewitz W, Mulder LJ, van Roon A, Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology*. 2013;50(5):477-87.
90. Davydov DM, Shapiro D, Cook IA, Goldstein I. Baroreflex mechanisms in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(1):164-77.
91. Watanabe S, Amiya E, Watanabe M, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, et al. Simultaneous heart rate variability monitoring enhances the predictive value of flow-mediated dilation in ischemic heart disease. *Circ J*. 2013;77(4):1018-25.
92. Ablonskyte-Dudoniene R, Baksys G, Ceponiene I, Krisciukaitis A, Dregunas K, Ereminiene E. Prognosis of in-hospital myocardial infarction course for diabetic and nondiabetic patients using a noninvasive evaluation of hemodynamics and heart rate variability. *Medicina (Kaunas)*. 2013;49(6):262-72.
93. Dinleyici EC, Kilic Z, Sahin S, Tutuncu-Toker R, Eren M, Yargic ZA, et al. Heart rate variability in children with tricyclic antidepressant intoxication. *Cardiol Res Pract*. 2013;2013:196506.

94. Parker G, Fink M, Shorter E, Taylor MA, Akiskal H, Berrios G, et al. Issues for DSM-5: whither melancholia? The case for its classification as a distinct mood disorder. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):745-7.
95. Brunoni AR, Kemp AH, Dantas EM, Goulart AC, Nunes MA, Boggio PS, et al. Heart rate variability is a trait marker of major depressive disorder: evidence from the sertraline vs. electric current therapy to treat depression clinical study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(9):1937-49.