



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

JOSÉ EDUARDO OLIVEIRA DA SILVA ALMEIDA

***FACTORES PSICOSSOCIAIS
NA DOENÇA CARDIOVASCULAR***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PSIQUIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR MANUEL JOÃO RODRIGUES QUARTILHO**

MARÇO/2015



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

FACTORES PSICOSSOCIAIS NA DOENÇA CARDIOVASCULAR

José Eduardo Oliveira da Silva Almeida¹

¹ Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

zedual@hotmail.com

Índice

Índice.....	3
Resumo.....	4
Abstract	6
Introdução.....	8
Doenças cardiovasculares.....	8
Factores psicossociais.....	9
Métodos.....	11
Resultados	12
Depressão.....	15
Stresse no trabalho.....	24
Apoio social.....	31
“Clustering” de factores psicossociais.....	36
Conclusão.....	38
Agradecimentos.....	46
Bibliografia.....	47

Resumo

Introdução e objectivos: Há fortes evidências que o desenvolvimento e prognóstico da doença coronária (DC) estão associados a factores psicossociais, nos quais a depressão, o stresse no trabalho e o apoio social têm-se destacado. O objectivo deste trabalho é uma revisão dos artigos publicados nos últimos 20 anos sobre a relação etiológica e prognóstica entre a DC e a depressão, stresse no trabalho (Modelo da Exigência-Controlo, ME-C e Modelo do desequilíbrio entre Esforço-Recompensa, ME-R) e apoio social (estrutural e funcional), além dos possíveis mecanismos de acção envolvidos nessas relações.

Métodos: Na revisão bibliográfica recorreu-se à pesquisa das palavras-chave em bases de dados electrónicas (MEDLINE e Google Scholar) e referências bibliográficas dos artigos mais importantes. Entre os artigos publicados entre 1996 e 2015, foram seleccionados os mais relevantes de acordo com o objectivo deste trabalho.

Resultados: Foi encontrada uma associação moderada a forte entre a depressão (principalmente o transtorno depressivo major) e o desenvolvimento e prognóstico da DC. A relação do desenvolvimento da DC com o ME-R e o ME-C foi considerada moderada. A relação do prognóstico da DC com o ME-R foi considerada moderada, enquanto que com o ME-C foi considerada forte. No estudo do apoio social funcional foi encontrado uma relação moderada com o prognóstico da DC, mas na relação deste com o apoio social estrutural e nos estudos etiológicos da DC com o apoio social (funcional e estrutural) não se encontrou uma associação significativa. Os estudos experimentais que avaliaram o efeito do tratamento da depressão ou melhoria do apoio social não encontraram benefícios no prognóstico da DC. Os mecanismos de acção mais relevantes nos factores psicossociais estudados incluem os comportamentais (estilos de vida, falta de adesão à terapêutica) e fisiopatológicos directos

Factores Psicossociais na Doença Cardiovascular

(principalmente desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e sistema nervoso simpático, activação plaquetar e inflamação). Geralmente, os diferentes factores psicossociais tendem a agregar-se num mesmo doente, o que pode aumentar substancialmente o risco cardiovascular.

Conclusão: As relações encontradas mais significativas foram entre o desenvolvimento de DC e a depressão e entre o prognóstico de DC e a depressão, ME-C e apoio social funcional. No entanto, ainda não se provou uma causalidade e não é unânime classificar estes factores psicossociais como factores de risco cardiovasculares independentes. É necessário maior investigação e desenvolvimento no significado clínico e formas de prevenção e tratamento. Em todo o caso, o futuro passa pela interdisciplinaridade entre as várias especialidades.

Palavras-Chave: Factores psicossociais, depressão, transtorno depressivo major, stresse no trabalho, modelo da exigência-controlo, modelo do desequilíbrio entre esforço-recompensa, apoio social estrutural, apoio social funcional, doença cardiovascular, doença coronária.

Abstract

Background and objectives: There are strong evidences that the development and prognosis of coronary heart disease (CHD) are associated with psychosocial factors, particularly depression, work stress and social support. The purpose of this article is to review the literature, published in the last 20 years, on the etiologic and prognostic association of CHD with depression, work stress (job-strain model and effort-reward imbalance model) and social support (structural and functional), including their potential mechanisms.

Methods: In the review of the literature, key words were searched with electronic databases (MEDLINE and Google Scholar) and review of bibliographies were used to identify the most relevant articles, published between 1996 and 2015, based on the objective of this study.

Results: Evidence suggests that there is a moderate-strong association of depression (particularly major depressive disorder) with the development and prognosis of CHD. The association of development of CHD with job-strain model and effort-reward imbalance model was considered moderate. The association of prognosis of CHD with effort-reward imbalance model was considered moderate, however, in job-strain model this association was considered strong. There is a moderate association of functional social support with prognosis of CHD but it was not found any significant association with structural social support nor in etiologic studies. Randomized control trials examining the impact of depression and social support intervention in progression of CHD were negative. The most relevant mechanism in these psychosocial factors are behavioral (lifestyle, medical adherence) and pathophysiological (dysregulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system, platelet activation and inflammation). Generally, these psychosocial factors tend to cluster together, which often rise substantially the risk of cardiac events.

Conclusions: The most relevant relationships found in this study were, in one hand, between development of CHD and depression and in another hand, between prognosis of CHD and depression, job-strain model and functional social support. However, causality was not proved yet and there is no consensus in establishing these factors as independent risk factors for CHD. Further investigation and development are required to clarify clinical significance, prevention and treatments. In any case, the future will be about the interdisciplinarity between these different specialties.

Key words: Psychosocial factors, depression, major depressive disorder, work stress, job strain, effort-reward imbalance, structural social support, functional social support, cardiovascular disease, coronary disease.

Introdução

As doenças não são apenas um problema biomédico, mas sim uma complexa interacção de factores psicológicos, sociais e fisiológicos, sendo as Doenças Cardiovasculares (DCV) um caso paradigmático deste fenómeno.

Doenças cardiovasculares

As DCV afectam o sistema circulatório em diferentes localizações, que vão condicionam as diferentes formas clinicas de apresentação. ¹ As duas principais são:

- Doença coronária (DC)
- Doença cerebrovascular

O processo principal que conduz a estas doenças é a aterosclerose, que pode evoluir durante muitos anos até originar sintomas. As apresentações clínicas incluem a angina de peito e o Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM). ²

As DCV são a principal causa de mortalidade no Mundo, ³ Europa ⁴ e Portugal. ⁵ Anualmente provoca 4 milhões de mortes no continente Europeu, o que corresponde a 47% da mortalidade de qualquer causa.

A magnitude deste problema é relativamente recente. No último século, ocorreu uma grande mudança nas principais causas de morbilidade e mortalidade, designada de transição epidemiológica, determinada pela industrialização e urbanização. ⁶ Esta alteração é

basicamente caracterizada por um declínio das doenças infecciosas e desnutrição e por outro lado, um aumento das doenças degenerativas, principalmente as neoplasias e DCV.

Uma das principais DCV é a DC, que é, por si só, a doença que causa mais mortes na Europa, com 1.8 milhões de óbitos anualmente.⁴

Por tudo isto, a compreensão dos factores de risco da DC tornou-se numa prioridade, com o objectivo principal de desenvolver medidas de prevenção primária e secundária mais eficientes.⁷

Factores psicossociais

Os factores de risco cardiovasculares convencionais, como a hipertensão, diabetes, dislipidemia e tabaco,³ apenas explicam aproximadamente 2/3 dos casos de DC, por isso há um interesse crescente no estudo da relação entre esta doença e os factores psicossociais,⁸ pois estes podem constituir uma explicação de uma boa parte dos restantes casos de DC.

Um factor psicossocial pode ser definido como uma medida que potencialmente relaciona fenómenos psicológicos, o meio social e alterações fisiopatológicas.⁹ Apesar de ser uma definição vaga e a medição destas variáveis ser difícil e complexa,³ o desenvolvimento de técnicas psicométricas tem melhorado a validade e precisão de questionários.⁹

As mais recentes normas da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2012 sobre prevenção de doenças cardiovasculares, recomendam que os factores psicossociais devem ser tidos em consideração na avaliação e controlo do risco cardiovascular.¹⁰

Ao longo dos anos, os factores psicossociais que foram sendo estudados em relação à DC variam desde a depressão à ansiedade, da personalidade tipo A (hostilidade, competitividade e ambição excessivas e sentimento de falta de tempo)¹¹ à raiva, do stresse em geral ao stresse no trabalho, do apoio social⁹ à personalidade tipo D (afectividade negativa e inibição social),¹² passando pelo estatuto socioeconómico.¹³

Entre estes, a depressão, o stresse no trabalho e o apoio social foram os factores psicossociais mais estudados nos últimos anos.^{2,3,14,15}

O objectivo deste trabalho é uma revisão dos artigos publicados nos últimos anos sobre a relação epidemiológica de alguns factores psicossociais (depressão, stresse no trabalho e apoio social) com uma doença cardiovascular (neste caso a DC) e os possíveis mecanismos de acção. O estudo epidemiológico terá em conta a consistência da associação na etiologia (em populações saudáveis) e prognóstico (em doentes com DC), força de associação e gradiente dose-resposta. Os mecanismos de acção terão em conta factores de risco comportamentais e fisiopatológicos.

A relação entre a psiquiatria e a cardiologia patente neste trabalho, é fundamentada no interesse da multidisciplinariedade característica da medicina moderna. Além disso, a pertinência desta relação está intrinsecamente ligada com a importância da visão holística do doente numa abordagem biopsicossocial.

Métodos

Numa primeira fase, a pesquisa bibliográfica foi feita através da base de dados da PubMed na Biblioteca das Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra entre Outubro e Dezembro de 2014. Com base no MeSH, os termos escolhidos para a pesquisa foram “Psychology”, "Cardiovascular Diseases", "Coronary Heart Disease", "Depression", "Workplace/psychology" e "Social Support" e as datas das publicações foram limitadas entre 1995 e a actualidade. Esta pesquisa teve um auxílio do Serviço de Informação e Referência da Biblioteca supracitada. Também foi feita uma pesquisa no Google Scholar com os termos “Psychosocial Factors” "Depression", “Work Stress”, "Social Support", “Cardiovascular Disease” e "Coronary Heart Disease" entre Janeiro e Fevereiro de 2015.

Outros métodos de pesquisa incluíram a secção “Related citation in PubMed” da respectiva base de dados, referências bibliográficas dos artigos mais relevantes e sugestões de especialistas na área.

Numa segunda fase, a partir da pesquisa anterior, seleccionaram-se os artigos usando critérios como o nome do título e o resumo (“abstract”). E numa terceira fase, escolheram-se os artigos mais relevantes entre a selecção anterior, usados critérios como a inclusão dos termos de pesquisa no título do artigo, a relevância demonstrada pelo resumo, o factor de impacto das publicações (revistas/jornais), o n.º de citações dos artigos, o tipo de artigo (a revisão sistemática e a meta-análise foram favorecidos), o idioma (Inglês e Português) e a data das publicações.

De uma forma geral, foram privilegiados os artigos de revisão que abordassem a epidemiologia da associação dos referidos factores psicossociais e a DC, além dos respectivos mecanismos de acção.

Resultados

A primeira fase da pesquisa obteve centenas de artigos e na segunda fase resultaram cerca de 90 artigos. Por fim, na terceira fase da pesquisa, foram estudados cerca de 40 artigos.

O factor psicossocial com mais resultados foi a depressão, seguida do stresse no trabalho e por fim o apoio social.

A pesquisa revelou uma larga evidência que sugere que os factores psicossociais, em geral, estão relacionados com a incidência e o prognóstico da DC.¹⁶ No entanto, foi encontrado um desequilíbrio entre o número bastante superior de estudos sobre o stresse no trabalho e a incidência de DC em relação ao prognóstico desta. Da mesma maneira, também obteve-se um número muito superior de estudos sobre o apoio social e o prognóstico de DC em relação à incidência desta (estudos etiológicos). O desenho de estudo mais referido foram os estudos observacionais, nomeadamente o coorte prospectivo.

Para começar, será apresentado alguns resultados sobre os factores psicossociais em geral e depois será detalhado a depressão, o stresse no trabalho e o apoio social.

Para sistematizar conhecimentos, há uma tendência de distinguir certos mecanismos de acção que tentam explicar o modo como os factores psicossociais contribuem para a patogénese da DC.¹³ E este processo pode ocorrer através de dois mecanismos de acção principais:

- Alteração de factores de risco comportamentais
- Efeito directo em factores de risco fisiopatológicos

Os factores de risco comportamentais (Fig. 1-A) incluem não só o estilo de vida (como a alimentação, inactividade física, tabaco ou abuso de álcool) mas também a redução da

Factores Psicossociais na Doença Cardiovascular

procura médica e a falta de adesão terapêutica. Inversamente, a deterioração do estilo de vida aumenta a vulnerabilidade aos factores psicossociais.

Os factores de risco fisiopatológicos (Fig. 1-B) estão relacionados principalmente com a persistência da activação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e desregulação do sistema nervoso simpático (SNS). Além disso também há influência do sistema imune e neuroendócrino. Estas alterações podem levar a variados efeitos sistémicos como síndrome metabólica (caracterizado por obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão, diabetes), inflamação, hipertensão, disfunção endotelial e aumento da actividade plaquetar e frequência cardíaca.

Um terceiro mecanismo pode ser considerado, pois os factores psicossociais dificultam os esforços para melhorar os factores de risco comportamentais (Fig. 1-C).¹

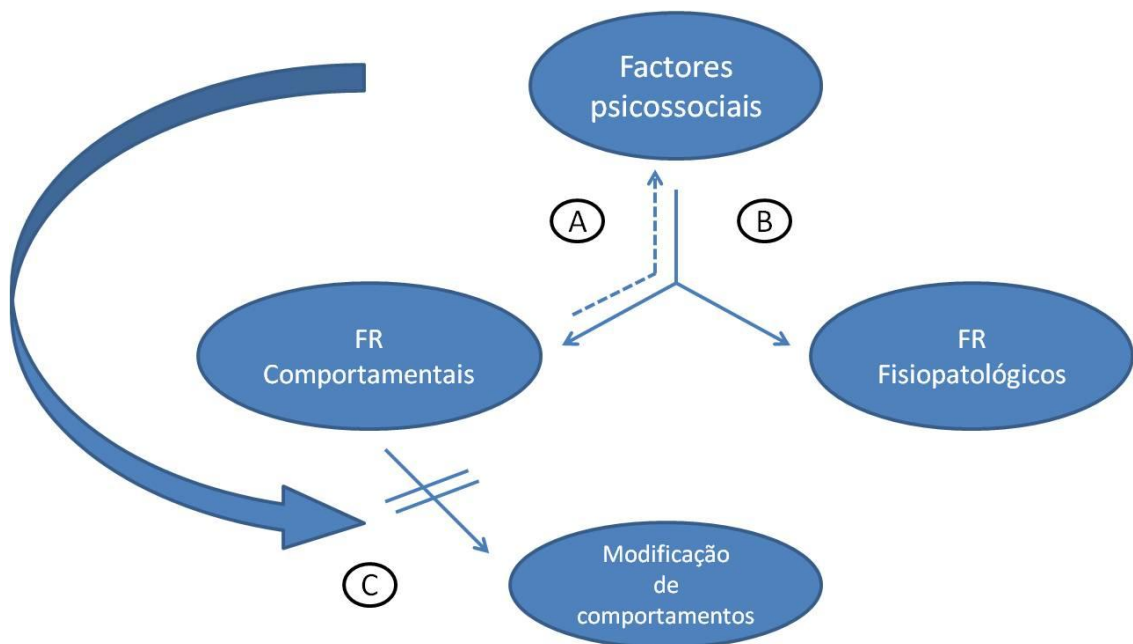


Figura 1 Mecanismos de acção da relação entre os Factores Psicossociais e o desenvolvimento ou recorrência de DC

(Legenda: FR – Factores de risco. Adaptado de Wong et al. 2015).¹

Como primeira abordagem do estudo da relação epidemiológica entre os factores psicossociais em geral e a DC, é apresentado um dos marcos deste tema, que foi o estudo INTERHEART de 2004, provavelmente o maior estudo caso-controlo nesta área, ¹⁴ com 24767 participantes em 52 países de todo o mundo, ¹⁷ que avaliou a relação entre diferentes factores de risco modificáveis e a DC (identificada pelo diagnóstico de um primeiro EAM) no geral e em diferentes idades, sexos, regiões geográficas e etnias. Entre esses factores de risco estavam os factores psicossociais que incluíam a depressão e o stresse no trabalho, referentes aos últimos 12 meses. O grupo controlo foi pareado por idade e sexo.

Uma das conclusões deste estudo foi que o conjunto de 9 factores de risco estava associado a mais de 90% ³ do risco comunitário (“population attributable risk”, PAR, ou seja, a proporção de casos que seriam evitados se o factor de risco em causa fosse eliminado) ¹, por outras palavras, 90% dos casos de EAM seria evitado se 9 factores de risco fossem eliminados). No caso dos factores psicossociais, o PAR atribuído era de 28,8%. Dentro destes, a depressão e o stresse no trabalho era de 9% cada um. Para comparação, a relação Apo B/Apo A1 (partículas das lipoproteínas LDL) tinha o PAR mais alto com 54.1% e a diabetes tinha o PAR mais baixo com 12.3%. ³ De resto, o apoio social não foi estudado. Este estudo concluiu que vários factores psicossociais estão associados ao aumento do risco de EAM e que este efeito é independente do estatuto socioeconómico ou tabaco e que existe uma grande consistência nas diferentes regiões geográficas, grupos etários e sexos. Esta associação manteve-se significativa mesmo depois do ajuste estatístico devido à influência de outros factores de risco cardiovasculares.

A seguir, é desenvolvido cada um dos factores psicossociais estudados: depressão, stresse no trabalho e apoio social.

Depressão

Segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais V (DSM-V),¹⁸ os transtornos depressivos incluem o transtorno depressivo persistente (distímia) e o transtorno depressivo major (TDM), entre outros.

O TDM é caracterizado pela presença de 5 ou mais dos seguintes sintomas (sendo que é obrigatória a presença de um dos dois primeiros) com um período de pelo menos duas semanas: humor depressivo, anedonia, perda/ganho de peso, insónia/hipersónia, agitação/inibição, fadiga, sentimentos de culpa/desvalorização, desconcentração/indecisão e ideias de morte ou suicídio.

Para o diagnóstico é importante que este transtorno represente mudanças no funcionamento prévio do indivíduo.

A prevalência anual da TDM nos Estados Unidos da América é de aproximadamente 7%, com grandes diferenças conforme a idade (entre os 18 e 29 anos de idade a prevalência é 3 vezes superior que nos doentes com 60 anos). O sexo feminino está associado a um risco entre 1.5 e 3 vezes superior em relação ao homem.

Esta doença psiquiátrica é mais comum nos doentes com DC que na população em geral e mais de 20% dos doentes hospitalizados por EAM são diagnosticados com TDM.^{3,19,20}, ou seja, 3 vezes superior à população em geral.¹³

No entanto, na maioria dos estudos, a avaliação dos sintomas depressivos é feita através de questionários em detrimento do diagnóstico de TDM, pois este requer uma avaliação clínica por profissionais treinados.²¹ Portanto, por vezes generaliza-se o termo depressão para facilitar a comunicação, o que resulta em variadas imprecisões.

Em todo o caso, a depressão em geral é o factor psicossocial melhor estudado nos últimos em relação à associação com a DC.²¹

Os transtornos depressivos e as DCV são problemas comuns e frequentemente co-existem no mesmo doente. Se as actuais tendências demográficas e epidemiológicas se mantiverem, a Organização Mundial de Saúde calcula que em 2020 a depressão será a segunda causa de morbilidade nos países desenvolvidos, ultrapassada apenas pelas DCV.³

Portanto, as implicações na saúde pública da associação entre estas duas grandes causas de morbilidade e mortalidade são enormes.

Os estudos revelam que a relação da depressão com o desenvolvimento de DC e a sua recorrência tem uma força de associação entre 1.5 e 2.7, dependendo na sua maioria das definições iniciais e dos ajustamentos estatísticos.^{3,19,22}

Na pesquisa do presente trabalho, foram encontrados os seguintes resultados sobre a relação epidemiológica entre a depressão e a DC.

Na revisão sistemática de Hemingway e Marmot de 1999,⁹ apenas a depressão foi considerada como tendo um papel etiológico e prognóstico em todos os estudos prospectivos analisados. Uma das limitações deste estudo é a existência de causas ou antecedentes comuns entre a depressão e esta doença cardiovascular, por exemplo uma infecção viral.

Outros exemplos destas causas comuns são os factores genéticos.^{9,19,23} Existem evidências da existência de um polimorfismo na região promotora do gene que codifica o transportador da serotonina, que é comum tanto em doentes predispostos a sofrer de depressão depois de episódios de vida stressantes como naqueles com elevada reactividade cardiovascular ao stresse. Também existem estudos entre gémeos monozigóticos e dizigóticos que sugerem um aumento do risco de depressão e esta doença cardiovascular, devido a factores genéticos.²³

Em 2004 Lett, Blumenthal, et al.²³ levaram a cabo uma revisão de estudos transversais, caso-controlo e de coorte prospectivos. Os estudos transversais mostraram uma alta prevalência da depressão em doentes com DC (14-47%) em relação á população em geral (4-7%), mas que diminuía quando os estudos usavam a DSM para diagnosticar clinicamente a depressão (15-20%). Estes resultados sugerem que alguma relação da com o desenvolvimento de DC mas vieses de selecção (quando a amostra seleccionada é feita através de um método que não garante a sua representatividade)²⁴ e outros determinaram a realização dos seguintes estudos prospectivos.

Assim, a avaliação etiológica revelou que os indivíduos com depressão sem DC tinham um risco relativo entre 1.5-2.0 de vir a ter DC, sendo que os indivíduos com TDM tinham uma probabilidade 3.9 vezes superior de mortalidade cardiovascular, mesmo após o ajustamento estatístico da severidade da doença e outros factores de risco. A avaliação prognóstica mostrou que os doentes com depressão e com DC tinham um risco relativo entre 1.5-2.5 de morbilidade e mortalidade acrescidas em relação aos doentes que não tinham depressão.

Na meta-análise de Nicholson et al.²² de 2006, os estudos etiológicos revelaram uma associação da depressão com um risco relativo de 1.81 de desenvolver DC. Nos estudos de prognóstico, o risco relativo dessa associação com a mortalidade por DC foi de 1.80. E assim, concluíram que havia um aumento de 80% no risco de desenvolver DC ou esta originar um desfecho fatal. Este risco era maior quando a depressão era diagnosticada clinicamente (em detrimento do uso de escalas de sintomas), o que sugere que a TDM leva a um maior risco de DC.

No entanto, o autor adverte que ainda não se pode concluir se a depressão é de facto um factor de risco independente para a DC devido a possíveis vieses (erros sistemáticos que afectam a validade das investigações científicas)²⁵ e outras limitações.

O primeiro viés a admitir nestes estudos é o de confundimento que é resultante da associação da depressão com factores de risco convencionais, como o tabaco, abuso de álcool, sedentarismo, síndrome metabólica ²² ou diminuição da adesão à terapêutica ^{19,20} (não só porque muitos doentes deprimidos sentem que não vale a pena tomar a medicação relativa à DCV, mas também porque têm menos capacidade cognitiva para fazê-lo correctamente). ¹⁹ Ou seja, os doentes com depressão podem estar mais vulneráveis à exposição a estes factores de risco e serem estes, afinal, a causa directa de DC. Em todo o caso, mesmo quando se consideram os factores de risco convencionais na análise estatística, este ajuste têm sempre limitações, nomeadamente na dificuldade de uma inclusão representativa de todos os que eventualmente existam. ²²

Outro viés a ter em conta, advém do facto das relações entre a depressão e a DC poderem ser bidireccionais, ^{3,22} ou seja, é difícil determinar a direcção dos efeitos pois a depressão pode ser causa de uma maior incidência de EAM ou, pelo contrário, pode ser consequência deste sério episódio cardiovascular, ²⁶ que causa um grande impacto na qualidade vida destes doentes. Um dos critérios essenciais de causalidade é a temporalidade (em que a causa deve anteceder o seu efeito), ²⁴ no entanto, a aterosclerose frequentemente não provoca sintomas numa fase inicial e portanto é difícil saber se uma depressão começou antes da instalação da DC ou se já havia doença subclínica, que levaria os doentes a sentirem-se cansados e com dor precordial, sintomas estes que poderiam levar a episódios de depressão.

A hipótese de ser a DC a provocar depressão, pode ser mais evidente nos estudos de prognóstico em que uma DC já instalada pode originar sintomas de depressão, mas também é possível nos estudos etiológicos se na amostra usada forem incluídos indivíduos aparentemente saudáveis (mas com patologia subclínica, muito frequente na aterosclerose) ou

com dor precordial (muitas vezes o único sintoma de DC, mas que por ser inespecífico, é considerado isento desta doença), como se admite ter acontecido nesta última meta-análise.²²

Por outro lado, os doentes deprimidos têm tendência a valorizar mais os seus sintomas somáticos, como a dor precordial, aumentando a probabilidade destes doentes serem diagnosticados com DC.³

Outra limitação deste estudo,²² é a exclusão de pequenos estudos que contrariavam a hipótese, criando um viés de publicação. Isto acontece quando há uma tendência (consciente ou não) de citar estudos que apoiam a hipótese em causa.²⁷

Todos estes vieses e limitações são frequentes em estudos observacionais e devem ser considerados por resultarem numa sobrevalorização da associação e suposta causalidade entre a depressão e a DC.²²

Em 2010, a revisão sistemática actualizada de Frasure et al.¹⁹ mostrou que a depressão tinha um risco relativo aproximadamente entre 1.5 a 2.7 de desenvolver DC, dependendo da definição desta (há investigações que consideram DC a partir do momento que se tem dor precordial enquanto noutros é necessário haver um episódio como o EAM, como já foi referida noutros estudos), da medição da depressão (desde questionários de sintomas a TDM diagnosticada) ou ajuste estatístico devido a confundimentos (por exemplo, factores de risco cardiovasculares convencionais, como o tabaco). Nos estudos que avaliaram a importância da depressão em pacientes com DC, o risco relativo variou entre 1.6 e 2.2, dependendo do diagnóstico cardíaco e severidade de base, duração do follow-up, definição de prognóstico, medição da depressão e controlo de confundimentos. E assim demonstraram que a depressão está relacionada com o dobro do risco de doentes com DC de virem a sofrer de eventos cardíacos. No entanto, também estes autores advertem que a depressão ainda não pode ser catalogada de factor de risco cardíaco ou causa de DC, pois mesmo que a depressão preceda a

DC e exista uma associação estatística entre estas, pode não ser suficiente para demonstrar causalidade, apesar de serem condições necessárias. Na verdade, também estes autores admitem que é possível a existência de vieses, nomeadamente de bidirecionalidade, salientando a particularidade de ser possível a existência de DCV subclínica que poderia preceder a depressão, como já foi referido anteriormente.

Em 2011, através duma meta-análise, Meijer et al.²⁸ revelaram que os doentes com depressão e após um EAM tinham um maior risco de recorrência ou mortalidade de causa cardíaca, com um OR de 2.71 e 1.59, respectivamente. E por fim concluíram que doentes com depressão que tinham sofrido de EAM tinham uma probabilidade de 1.6 a 2.7 vezes maior de vir a sofrer de complicações nos próximos 24 meses. E acrescentam que esta associação tem se mantido estável nos últimos 25 anos.

De resto, há outros estudos como um prospectivo no Reino Unido que revelou que há um aumento de 2.7 vezes da mortalidade por DC nos indivíduos que tinham TDM durante o ano anterior e outro nos EUA que também associou a depressão com o aumento não só da mortalidade por DC nos homens, como também do risco de sofrer de DC em ambos os sexos.

3

Um autor chega a fazer uma comparação interessante, quando refere que doentes com depressão provoca um risco de 1.64 de desenvolver DC, que é superior ao tabagismo passivo, com 1.25 e menor que tabagismo activo, com 2.5, chegando mesmo a considerar a depressão como factor de risco independente de desenvolver DC.²⁹

Alguns destes trabalhos compararam doentes que apenas apresentavam sintomas depressivos com aqueles a quem foi diagnosticada TDM e chegaram à conclusão que ambos estão associados à ocorrência de patologia cardíaca,^{19,21} além de outros terem mesmo revelado que a TDM está associada a um maior risco de DC, como já foi referido.^{22,23}

Além disso revelam uma elevada consistência entre o aumento da gravidade da depressão e a probabilidade de ocorrer patologia cardíaca (com início em níveis relativamente baixos de sintomas depressivos), ou seja, existe um gradiente dose-resposta entre estas variáveis.^{19,21}

No estudo INTERHEART, já referido,¹⁷ a depressão foi associada a uma maior risco de EAM com um “Odds Ratio” (OR) de 1.55 em relação aos casos controlo e um PAR de 9%. Este factor psicossocial evidenciou uma grande variação da prevalência da depressão em diferentes países do mundo (maior na Ásia que nos países Ocidentais) mas estas diferenças podem ser devido a variações no conceito de doença mental, na magnitude do estigma associado e no nível de apoio social e familiar.

Além dos estudos observacionais, também foi realizado o estudo experimental ENRICHED, que avaliou o impacto do tratamento da depressão na sobrevida de doentes com DC. A partir de uma amostra de 1343 doentes após EAM e com depressão, foi criado um grupo de casos que foi submetido a terapia cognitivo-comportamental e sertralina (inibidor selectivo da recaptação da serotonina) durante 6 meses e um grupo controlo com o tratamento usual. Apesar de no primeiro grupo haver melhorias na depressão, o mesmo não aconteceu no prognóstico da DC. No entanto, o estudo teve algumas limitações, nomeadamente o facto dos prescritores saberem que os doentes do grupo de controlo estavam deprimidos e estes receberem tratamento farmacológico antidepressivo.¹⁹ Portanto, são necessários novos estudos,^{19,22} nomeadamente para conseguir relacionar o tratamento da depressão com os respectivos mecanismos fisiopatológicos que poderão estar envolvidos na associação da depressão com DC. Outra razão destes estudos serem tão complexos e com grandes limitações advém da natureza da depressão, que se apresenta como um cluster de sintomas, o que torna difícil a sua análise. Além disso, a própria entrevista ao doente está limitada pela memória e capacidade cognitiva dos doentes e pelo estigma e desejo de aprovação social.¹⁹

Na tabela 1 estão compilados os resultados dos principais estudos prospectivos encontrados sobre a relação entre depressão e a etiologia e prognóstico de DC, com a respectiva força de associação. Além disso há referência ao caso controlo INTERHEART sobre a relação da depressão e a EAM e ao estudo experimental ENRICH que avaliou o impacto do tratamento da depressão na sobrevida de doentes com DC.

Tabela 1 Estudos epidemiológicos relativos à relação entre a depressão e a etiologia e prognóstico de DC e a respectiva força de associação; caso controlo sobre a relação da depressão e a EAM; estudo experimental sobre o impacto do tratamento da depressão na sobrevida de doentes com DC.

Primeiro autor	Ano	Desenho dos estudos	Força de associação	
			Etiologia	Prognóstico
Lett et al. ²³	2004	Coorte prospectivos	RR= 1.5-2.0	RR=1.5-2.5
Nicholson et al. ²²	2006	Coorte prospectivos	RR=1.81	RR=1.80
Frasure et al. ¹⁹	2010	Coorte prospectivos	RR= 1.5-2.7	RR=1.6-2.2
Meijer et al. ²⁸	2011	Coorte prospectivos	ND	OR=1.59-2.71
Outros estudos			Resultados	
INTERHEART ¹⁷	2004	Caso-controlo	OR= 1.55	
ENRICH ¹⁹	2003	Experimental	Sem melhorias no prognóstico de DC	

Legenda: DC – Doença Coronária; EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio; RR – Risco Relativo; OR – “Odds Ratio”; ND – Não Disponível.

Os mecanismos de acção mais relevantes na associação entre a depressão e a DC incluem os estilos de vida pouco saudáveis (como tabaco, sedentarismo e abuso de álcool), a falta de adesão à terapêutica ²³ e os efeitos fisiopatológicos directos. ¹³ Estes caracterizam-se

pela activação persistente do eixo HHA que levava ao aumento do cortisol plasmático.¹³ Por sua vez, esta está associada à diminuição do crescimento e das hormonas sexuais, o que em conjunto, aumentam a obesidade central. Estas alterações metabólicas contribuem para a resistência à insulina, diabetes e suas complicações. Também há estimulação do SNS, o que leva ao aumento da noradrenalina no sangue e a uma intensificação da actividade simpática, provocando uma diminuição da variabilidade da frequência cardíaca e uma subida desta em repouso. Também há um aumento da activação plaquetar, através do aumento da concentração da beta-tromboglobulina, factor plaquetar 4 e receptores das glicoproteínas IIb/IIIa.²¹ A combinação do aumento do cortisol plasmático e da activação plaquetar parece explicar a relação da depressão com a aterosclerose.¹³ A inflamação também parece estar estimulada, através do aumento da proteína C reactiva, interleucina 6 e factor necrosante tumoral. Por outro lado, também há hiperactividade dos receptores da serotonina 2A, o que leva à intensificação da resposta das plaquetas à serotonina. Além disso, há uma associação com a disfunção endotelial.

Stresse no trabalho

O conceito de stresse não se limita a um estímulo externo ao qual o organismo reage, mas resulta sobretudo da incapacidade do indivíduo em lidar ou adaptar-se aos seus efeitos.³⁰

O stresse crónico é o tipo de stresse que está mais implicado na DC e pode ocorrer na infância ou vida adulta. Os acontecimentos mais significativos na infância são o abuso sexual, abuso de substâncias pelos pais, doença nos pais e condições socioeconómicas desfavoráveis.

Na vida adulta, as causas de stresse mais estudadas são o stresse no trabalho e a falta de apoio social.²

A medição do stresse é complexa e difícil de definir objectivamente a larga escala e além disso as diferenças culturais e étnicas influenciam a maneira como o stresse é percebido e relatado. Portanto, a investigação tem vindo a focar-se principalmente nos vários tipos de stresse, como os referidos stresse no trabalho e falta de apoio social, criando modelos para ser mais fácil a sua análise.³

O stresse no trabalho também é em si um conceito complexo e subjectivo e por isso, também aqui, foi necessário criar modelos para identificar as características mais relevantes e assim poderem ser analisadas mais facilmente.³¹

Os modelos mais utilizados são:^{3,14,15,20,21,32,33}

- “Job-strain model” ou Modelo da Exigência-Controllo (ME-C);
- “Effort-reward imbalance model” ou Modelo do desequilíbrio entre Esforço-Recompensa (ME-R).

O ME-C considera a exigência do trabalho e o controlo que se tem sobre este. A exigência do trabalho têm em conta se este é percebido como excessivo, duro,

conflituoso e sem tempo para o completar. E a sensação de controlo refere-se à autonomia na tomada de decisões (como o trabalho é feito, horários, regras) e no modo como usa as suas aptidões (se o trabalho é repetitivo, sem criatividade ou oportunidades para as desenvolver).^{32,33} Esta falta de controlo parece mesmo ser um factor determinante que impede os trabalhadores de lidar com o stresse causado por trabalhos mais exigentes.^{9,34}

O ME-R representa o desequilíbrio que um trabalhador sente entre o esforço despendido no trabalho e a recompensa que recebe por isso. Este esforço pode ser físico ou mental e é consequência, por exemplo, da exigência do trabalho ou de uma relação difícil com as chefias. A recompensa, por seu lado, inclui incentivos financeiros, realização e reconhecimento profissional, oportunidades e estabilidade do emprego.^{21,32}

Estudos referem que o ME-C e o ME-R estão associados a um risco 2 a 3 vezes superior de sofrer de eventos cardiovasculares, especialmente quando há falta de controlo sobre o trabalho.³ E ambos os modelos foram relacionados com o desenvolvimento de DC e a sua mortalidade.^{3,20,21}

Os resultados encontrados no presente artigo sobre a relação epidemiológica do stresse no trabalho com a DC foram os seguintes.

A partir do estudo de coorte prospectivo Whitehall II, que avaliou 10308 funcionários públicos britânicos, Kuper e Marmot concluíram em 2002³¹ que o ME-R estava associado a um “Hazard Ratio” (HR) de 1.36 de desenvolver DC em geral e de 1.28 de vir a ter um evento fatal de DC ou EAM não fatal. Esta distinção com evento fatal ou EAM foi feita por serem considerados, de forma inequívoca, desfechos clinicamente relevantes (ao contrário, como já vimos, da simples atribuição do diagnóstico de DC, que pode ser mais ambígua). Estes valores já estão estatisticamente ajustados para evitar a possível influência da hierarquia que se tem no trabalho, apesar de no ME-R não ser especialmente relevante. Isto porque enquanto

o elevado nível hierárquico está associado a uma maior incidência do ME-R (nos grandes cargos profissionais há mais expectativa que os elevados esforços sejam bem recompensados e quando isto não acontece, provoca mais stress), no estudo cardiovascular, pelo contrário, está associado a uma baixa incidência de DC. Logo, ao encontrar uma relação entre o ME-R e DC, esta não será provavelmente devido à influência da referida hierarquia. Em todo o caso, ao ter em conta o nível hierárquico, também se atenua a influência do nível socioeconómico que também constitui um possível viés de confundimento. Portanto, estes valores são considerados de elevado significado estatístico.

Tal como na depressão, as pessoas com stress no trabalho podem ser mais vulneráveis a factores como o tabaco ou falta de adesão à terapêutica. Por isso, também no estudo acima referido foi feito um ajuste estatístico devido aos factores de risco convencionais para evitar que a força de associação encontrada entre o stress no trabalho e a DC seja afinal resultante destes factores de risco. Assim, após este ajuste, a associação entre ME-R e DC manteve-se significativa, com um HR de 1.26 de sofrer de DC em geral e de 1.21 de vir a ter um evento fatal de DC ou EAM não fatal.

Uma das conclusões deste estudo é que todos estes efeitos no ME-R tornam-se mais prejudiciais quando há um baixo apoio social no trabalho,³¹ pois os trabalhadores com este tipo de apoio social têm mais capacidade de lidar com os efeitos nocivos do stress no trabalho.³⁴ Apesar de o estudo não especificar que tipo de apoio social se refere e quais as suas características, esta referência pode dar pistas sobre uma possível interação entre os diferentes factores psicossociais estudados no presente trabalho.

A partir da mesma amostra, os mesmos autores avaliaram o ME-C em 2003³⁴ e concluíram que este estava associado a um HR de 1.57 de sofrer de DC em geral e de 1.42 de vir a ter um evento fatal de DC ou EAM não fatal. Também nestes estudos podem existir vieses de confundimento, como a influência da hierarquia que se tem no trabalho (quem tem

menor controlo sobre o seu trabalho, é mais provável que esteja situado num nível inferior dessa hierarquia e portanto ser esta a causa directa de stresse, ao contrário do ME-R que é mais comum nos níveis superiores) ou os factores de risco convencionais (tal como no ME-R). Quando se tinha em conta estes vieses, ainda se mantinha uma associação estatisticamente significativa com um HR de 1.38 de vir a sofrer de DC em geral mas em relação ao risco de um evento fatal de DC ou EAM não fatal, esta associação já se revelava baixa, com um HR de 1.16. Mas como o ME-R é muito comum, mesmo quando alguns resultados não são tão significativos, este deve ser considerado uma questão importante de saúde pública.

Surpreendentemente, os efeitos do ME-C não foram potenciados pelo baixo apoio social no trabalho, ao contrário do ME-R.

Na meta-análise de Kivimaki et al. em 2006, que analisaram a relação do stresse no trabalho com a DC através de estudos de coorte prospectivos etiológicos, o HR no caso do ME-C foi de 1.45, mas que diminuía para 1.16 quando se ajustava devido a factores de risco convencionais (vieses de confundimento),³² valor que não é significativo.¹⁵ No caso do ME-R, o HR foi de 1.58, que não sofreu redução com os referidos ajustes. E concluíram que o risco de sofrer de DC aumentava em média 50% quando um indivíduo estava submetido a stresse no trabalho.³²

Noutra meta-análise em 2012, o mesmo autor determinou que o ME-C tem um HR de 1.23 de vir a sofrer de DC, tendo em conta o sexo, idade, estatuto socioeconómico e factores de risco convencionais. No entanto, o PAR foi de apenas de 3.4%,³⁵ valor que é muito mais baixo do que outros factores de risco, como o tabaco ou hipertensão.¹⁵

Na meta-análise de Streptoe et al. em 2012,¹⁴ onde foram estudados tanto homens como mulheres, o ME-C foi associado a um aumento no risco de DC de 1.4 vezes. Neste estudo também encontraram uma relação dose-resposta com o risco de desenvolver síndrome

metabólica,³⁶ pois esta aumentava consistentemente à medida que se aumentava a frequência dos episódios de stresse no trabalho.

No conhecido estudo caso-controlo INTERHEART, um dos resultados refere que dentro do conjunto de pessoas que tinham sofrido de EAM e que ainda trabalhavam, mais de 1/3 tinha sofrido vários períodos de stresse no trabalho e 1/2 tinha sofrido stresse no trabalho permanentemente, ambos comparados com o grupo de controlo. Este estudo também concluiu que o stresse no trabalho duplica o risco de DC.¹⁷ Também aqui é difícil distinguir se o stresse sentido pelos indivíduos antes do EAM não seria causado pela fadiga resultante da fase subclínica da DC, o que originaria um viés de bidirecionalidade.¹⁴

Quando numa investigação se tenta avaliar o número de trabalhadores que não são saudáveis, um viés frequente é o de selecção, porque os indivíduos tendencialmente mais saudáveis são os que se mantêm a trabalhar, logo a amostra não será representativa.

Num estudo de coorte retrospectivo foi demonstrado que o EAM podia ser desencadeado pelo stresse no trabalho, com um risco 6 vezes superior de ocorrer esta manifestação da DC.³

Os estudos sobre o stresse no trabalho e a sua relação com o prognóstico de DC revelam que tanto o ME-C como o ME-R estão associados com a recorrência de DC. O ME-C foi associado ao risco de recorrência de um episódio de DC com um HR de 2.20, mantendo-se significativo após o ajuste de confundimentos, com um HR de 2.00.³⁷ O ME-R foi associado com um HR de 1.75, que se manteve com os respectivos ajustes estatísticos.³⁸ Note-se que não foi possível encontrar revisões sistemáticas sobre este assunto.¹⁵

Contudo, há autores que são mais reticentes e referem que o ME-C está associado a um pequeno aumento do risco de DC e a uma limitada associação no prognóstico desta doença. Em relação ao ME-R, refere que o seu papel continua inconclusivo.¹⁵

Na tabela 2 estão compilados os principais resultados de alguns estudos prospectivos sobre a relação entre os diferentes modelos de stresse no trabalho (ME-R e ME-C) e a etiologia e prognóstico de DC, com a respectiva força de associação.

Tabela 2 Estudos entre os diferentes modelos de stresse no trabalho e a etiologia e prognóstico de DC, com a respectiva força de associação

Primeiro autor	Ano	Desenho dos estudos	Área de epidemiologia	ME-R	ME-C
				Força de associação:	
Kuper et al. ³¹	2002	Coorte prospectivos	Etiologia	HR= 1.21-1.36	ND
Kuper et al. ³⁴	2003	Coorte prospectivos	Etiologia	ND	HR=1.16-1.57
Kivimaki et al. ³²	2006	Coorte prospectivos	Etiologia	HR=1.58	HR=1.16-1.45
Kivimaki et al. ³⁵	2012	Coorte prospectivos	Etiologia	ND	HR=1.23
Aboa Éboulé et al. ³⁸	2007	Coorte prospectivos	Prognóstico	HR=1.75	ND
Aboa Éboulé et al. ³⁷	2011	Coorte prospectivos	Prognóstico	ND	HR=2.00-2.20

Legenda: DC – Doença Coronária; ME-R – Modelo do desequilíbrio entre Esforço-Recompensa; ME-C – Modelo da Exigência-Controllo; HR – “Hazard Ratio”; ND – Não Disponível.

Tal como noutros factores psicossociais, os mecanismos de acção sugeridos para explicar a associação do stresse no trabalho com a DC consistem na influência dos factores de risco comportamentais e fisiopatológicos directos.

Os factores de risco comportamentais incluem, por exemplo, o tabaco e a falta de adesão à terapêutica.³⁴ No caso de doentes com DC, o próprio stresse também pode limitar a recuperação e a qualidade de vida, piorando o prognóstico.¹⁴

O efeito directo nos factores de risco fisiopatológicos é caracterizado por uma desregulação do SNS e do eixo HHA, além do desenvolvimento da síndrome metabólica, incluindo uma resistência à insulina, dislipidemia, fibrinólise reduzida, obesidade central e envelhecimento celular.³² Esta desregulação leva a alterações neuroendócrinas que aumentam a pressão arterial, colesterolémia, fibrinogénio, catecolaminas, cortisol³⁴ e frequência cardíaca e diminuem o tónus vagal.³¹ Ambos os modelos estão associados ao desenvolvimento da aterosclerose sub-clínica.^{20,21} E o aumento do índice de massa ventricular esquerda foi relacionado principalmente com o ME-C.

Apoio social

A evolução das sociedades industrializadas, ao longo das últimas décadas, tem acompanhado uma diminuição da qualidade das relações sociais³⁹ e o consequente aumento dos níveis de stresse crónico.^{14,21} Assim, apesar do progresso da tecnologia e globalização, que potencialmente poderia aumento os contactos interpessoais, na verdade, temos assistido a um agravamento do isolamento social e portanto o tema do apoio social tem conhecido uma crescente importância.³⁹

Os numerosos estudos que avaliam a associação entre este factor psicossocial e o prognóstico de doentes com DC, contrastam com a falta de estudos (nomeadamente meta-análises) da relação deste factor psicossocial e a incidência de DC.^{14,15}

O apoio social pode ser dividido em:^{13-16,21}

- Apoio estrutural (redes de apoio social existentes);
- Apoio funcional (apoio recebido e percebido como tal).

O apoio estrutural refere-se às características da rede de contactos de apoio de um indivíduo¹⁶ e avalia o tamanho, estrutura e frequência destes contactos,²¹ a ligação a grupos comunitários, o estado civil ou se vive sozinho.¹⁶

O apoio funcional considera mais a qualidade das relações sociais e descreve a ajuda que um indivíduo beneficia da sua rede de apoio,¹⁶ incluindo informação, aconselhamento, apoio emocional ou auxílio tangível.¹³ O apoio funcional pode ainda ser dividido em apoio recebido (privilegia a avaliação dos recursos disponibilizados) e apoio percebido (que avalia a satisfação subjectiva de um individuo ao apoio existente ou a percepção de que este apoio estaria disponível se fosse necessário).¹³

Muitos estudos associam a ausência destes apoios a um aumento da mortalidade por patologia cardiovascular, havendo evidências recentes que destacam a importância do apoio funcional.^{14-16,21}

Na pesquisa do presente trabalho, foram encontrados os seguintes resultados sobre a relação epidemiológica entre o apoio social e a DC.

Em 2005, Lett et al. descobriram que o fraco apoio social em geral está associado a um risco de 1.5 a 2.0 tanto em populações saudáveis (estudo da etiologia) como em doentes com DC (estudos do prognóstico). No entanto, a significativa variabilidade nos conceitos dos diferentes tipos de apoio social e a sua medição, agravado pelos resultados inconsistentes, impediram de concluir sobre qual dos tipos de apoio social estavam mais relacionados com eventos cardíacos.⁷

Nos estudos etiológicos, realizados por Barth et al. a partir de estudos de coorte prospectivos em 2010,¹⁶ apesar de existirem algumas provas da associação entre um apoio social funcional deficiente e a prevalência de DC em populações saudáveis (risco relativo entre 1.00–2.23), o mesmo não se passa no caso do apoio social estrutural, que não parece ter influência significativa na prevalência de DC no mesmo tipo de populações (risco relativo entre 1.01–1.2). Estes resultados levaram a considerar que existem poucas provas de que um apoio social deficiente ou o isolamento social sejam considerados factores de risco no desenvolvimento de DC em populações saudáveis.

Em contraste com os seus estudos etiológicos, Barth et al.¹⁶ encontraram uma associação consistente entre o apoio social deficiente e um mau prognóstico de DC, incluindo uma maior probabilidade de ter novos EAM e o aumento da mortalidade.

O baixo apoio funcional está relacionado com o aumento da mortalidade em doentes com DC, com um risco relativo de 1.71 e que se mantinha estatisticamente significativo após

ajuste devido a outros factores de risco (tabaco, estatuto socioeconómico e factores metabólicos, como hipertensão, diabetes ou dislipidemia), evitando vieses de confundimento, com um HR de 1.59. Estes resultados sugerem que um apoio funcional deficiente tem um consistente impacto negativo na mortalidade de doentes com DC.

Em relação ao apoio estrutural, a associação foi inconclusiva, pois, além de haver grande heterogeneidade entre os estudos, também houve uma acentuada redução do significado estatístico após ajuste devido a outros factores de risco. Um viés que é particularmente difícil de atenuar nestes estudos observacionais é o de publicação visto é provável existirem pequenos estudos com resultados negativos que não são incluídos.

Também aqui existe um gradiente dose-resposta entre o apoio social e o desenvolvimento e prognóstico de DC ²¹

Além da depressão, já referida, o estudo experimental ENRICHHD também avaliou o impacto da melhoria dos níveis de apoio social em indivíduos que tinham sofrido o primeiro EAM. Para isso, um grupo recebeu tratamento que consistia em sessões de aconselhamento e estes tiveram grandes melhoras nas escalas relativas ao apoio social mas não se observaram benefícios no prognóstico da DC em relação ao grupo controlo. ¹⁵

Apesar de não estar directamente relacionado com DC, fica a referência à importante meta-análise de Holt-Lunstad et al. de 2010, ³⁹ que analisou estudos de caso-controlo sobre a relação das relações sociais com a mortalidade, a partir de 148 estudos (que incluiu 308849 participantes). Os resultados mostraram que os indivíduos que tinham fortes relações sociais beneficiavam dum aumento de 50% de sobrevivência comparado com aqueles que tinham relações pobres ou insuficientes. O apoio estrutural obteve um OR de 1.57 e o apoio funcional foi de 1.46. O efeito combinado destes tipos de apoio social teve um OR de 1.44. Este valor

manteve-se consistente com o ajuste da idade, sexo, estado de saúde inicial, causa de morte ou período de “follow-up”.

Uma das conclusões deste estudo foi que o facto de viver sozinho obteve o menor efeito nocivo entre as variáveis estudadas sobre o apoio social. Portanto, apesar de esta ser uma variável de fácil medição, não é muito preditiva de stresse visto que há pessoas que vivem sozinhas por escolha e se sintam bem com isso e além disso podem ter um bom apoio social entre os amigos, família alargada e estruturas da comunidade.

Tabela 3 Estudos da relação entre a deficiência dos diferentes modelos de apoio social e a etiologia e prognóstico de DC; estudo experimental sobre o impacto do tratamento do deficiente apoio social na sobrevida de doentes com DC

Primeiro autor	Ano	Desenho dos estudos	Área de epidemiologia	A S Estrutural	A S Funcional
				Força de associação:	
Lett et al.	2005	Coorte prospectivos	Etiologia e prognóstico	Risco global=1.5-2.0	
Barth et al.	2010	Coorte prospectivos	Etiologia	RR=1.01-1.2	RR=1.00-2.23
			Prognóstico	Inconclusivo	RR=1.71
Holt-Lunstad et al.	2010	Caso-controlo	Prognóstico	OR=1.57	OR=1.46
Outros estudos				Resultado	
ENRICH	2003	Experimental	Prognóstico	Sem melhorias no prognóstico	

Legenda: DC – Doença Coronária; A S – deficiente Apoio Social; RR – Risco Relativo; OR – “Odds Ratio”.

Os mecanismos que associam o deficiente apoio social à DC também estão relacionados com os comportamentos e mecanismos fisiopatológicos.

Em relação aos comportamentos, há evidências que os indivíduos com um bom apoio social tem menos probabilidade de fumar, praticam mais actividade física e aderem melhor à terapêutica.¹⁶

Os mecanismos fisiopatológicos mais evidentes incluem uma desregulação do eixo HHA e SNS. Portanto, há um aumento das catecolaminas, cortisol plasmático,¹³ pressão arterial e disfunção endócrina. Além disso há uma intensificação da inflamação e coagulação, o que leva às complicações trombóticas, bem conhecidas na DC.

Existe uma nuance particular do apoio social em relação à forma como este pode actuar na influência da saúde, nomeadamente a nível cardiovascular.

Uma possibilidade designa-se como modelo tampão (“buffering”) e sugere que o apoio social protege o individuo de potenciais influências patogénicas de eventos stressantes.¹⁶ Deste modo, o apoio social disponibiliza recursos (emocionais, informação) que auxiliam a adaptação tanto a comportamentos deletérios como a respostas fisiopatológicas a situações de vida stressantes (doença, luto)³⁹ e portanto esta hipótese estaria mais relacionada com o modelo de apoio funcional.

A hipótese alternativa, definida como modelo efeito-principal (“main-effect”), propõe que os benefícios do apoio social resultam da existência de experiências positivas e estabilidade de vida, independentemente se a pessoa está em stress ou não.¹⁶ Neste sentido, o apoio social promove efeitos benéficos para a saúde de forma mais directa, através de influências cognitivas, emocionais, comportamentais e biológicas.³⁹

“Clustering” de factores psicossociais

Os diferentes factores psicossociais nem sempre ocorrem isolados e geralmente tendem a agregar-se num mesmo doente, formando um “cluster” de factores, o que pode aumentar substancialmente o risco cardiovascular.¹³

Por exemplo, trabalhadores que são submetidos ao ME-C têm mais risco de sofrer de depressão.²¹ Por outro lado, o apoio social funcional parece atenuar os efeitos adversos da depressão, do mesmo modo que a falta de apoio acentua os efeitos desta.¹⁰

Como já foi referido no presente estudo, quando há um baixo apoio social no trabalho, os efeitos no ME-R tornam-se mais prejudiciais. Curiosamente, esta interação não ocorre com o ME-C.

Estes “clusters” também tem implicações na relação com a DC. Por exemplo, o apoio social diminui a associação da depressão à mortalidade devido a eventos cardiovasculares,⁴⁰ nomeadamente a DC.

E tal como demonstrado no presente artigo de revisão, a depressão está claramente associada à DC e portanto, pode funcionar como mediadora entre o fraco apoio social ou o stresse no trabalho e esta doença cardíaca.

Portanto, podemos concluir que todas estas variáveis, desde factores psicossociais à DC, podem interagir entre si. Aliado a isto, é evidente uma dificuldade em provar causalidades nesta área. Por tudo isto será mais prudente abordar um conceito transacionista, no qual as variáveis dum processo são afectadas mutuamente, ou seja, o contexto psicológico influencia a fisiologia do organismo, e este influencia os processos cognitivos e emocionais, havendo uma transação entre eles.³⁰

Factores Psicossociais na Doença Cardiovascular

Resumindo, os factores de risco em geral deste estudo (depressão, stresse no trabalho e falta de apoio social) podem actuar a vários níveis, ao aumentar a exposição a factores de risco cardiovasculares (comportamentais e fisiopatológicos) (Fig. 2-A), como factor etiológico directo (Fig. 2-B) na doença subclínica (aterosclerose) e doença clínica (angina de peito, EAM) e por último como factor prognóstico (dificulta recuperação, piora qualidade de vida e aumento da recorrência e mortalidade por DC) (Fig. 2-C).¹⁴

No entanto, a relação entre os factores psicossociais e a DC pode não ser causal e resultar de um viés de confundimento, publicação ou bidirecionalidade (Fig. 2-D).

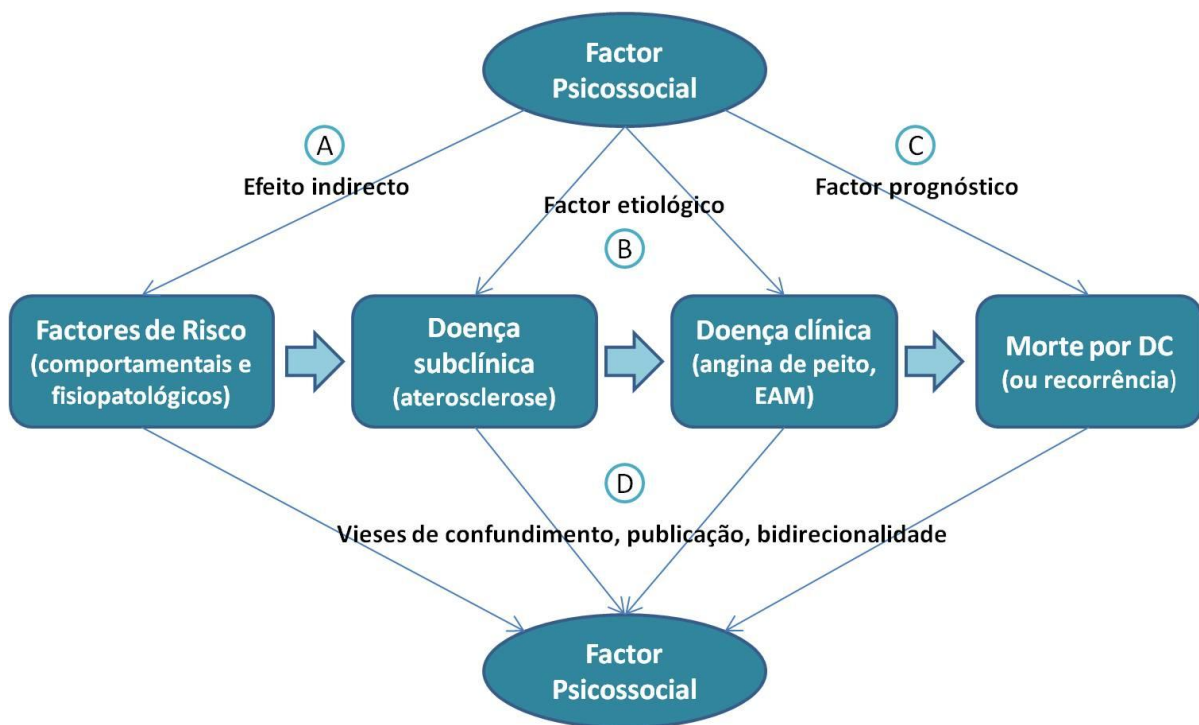


Figura 2 Resumo das relações entre os factores psicossociais estudados (depressão, stresse no trabalho e apoio social) e a DC.

(Legenda: EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio; DC – Doença Coronária. Adaptado de Kivimaki et al. 2006)³²

Conclusão

Uma larga evidência sugere que os factores psicossociais estão relacionados com a incidência e prognóstico da DC.

Num grande estudo caso-controlo, o PAR atribuído aos factores psicossociais foi de 28,8%.

Entre os estudos prospectivos analisados, os doentes com depressão tinham um risco entre 1.5 e 2.7 vezes de desenvolver DC, referentes aos estudos etiológicos. Nos estudos de prognóstico, os doentes com depressão e DC tinham um risco entre 1.5 e 2.71 de ter uma evolução cardíaca desfavorável. Portanto, concluímos que existe uma associação moderada a forte, tanto entre a depressão e o risco de vir a sofrer de DC, como entre a referida doença psiquiátrica e um pior prognóstico nos doentes com DC. No entanto há que ter em atenção os possíveis vieses de confundimento, publicação, bidirecionalidade e antecedentes comuns.

Estes resultados são consistentes com as revisões sistemáticas e meta-análises sobre o tema.

Estudos transversais mostraram uma alta prevalência da depressão em doentes com DC.

Num estudo caso-controlo, a depressão foi associada ao risco de EAM com um PAR de 9%.

Um estudo experimental avaliou o impacto do tratamento da depressão e apesar de resultar em melhorias na depressão, o mesmo não aconteceu no prognóstico da DC.

O risco parece ser maior quando a depressão é diagnosticada clinicamente, o que sugere que a TDM está associada a um maior risco de DC. Ficou demonstrado um gradiente dose-resposta entre a depressão e a DC.

No entanto, ainda não se pode concluir sobre a causalidade da depressão ou os autores ainda se dividem se a depressão constitui de facto um factor de risco independente para a DC.

Em relação ao stresse no trabalho, os estudos etiológicos revelaram que o ME-R está associado a um risco entre 1.21 e 1.58 do trabalhador desenvolver DC. Nos estudos de prognóstico, este modelo está relacionado com um risco de 1.75 de haver recorrência de DC.

O ME-C por seu lado está associado a um risco entre 1.16 e 1.57 do indivíduo vir a sofrer de DC e o risco de recorrência é de 2.20.

Existe portanto uma relação moderada entre os modelos estudados de stresse no trabalho (ME-R e ME-C) e o desenvolvimento de DC. A relação entre o ME-R e um pior prognóstico nos doentes com DC é moderada, enquanto no ME-C essa relação é considerada forte.

O resultado no presente trabalho sobre a etiologia de DC não é muito consistente com outras revisões^{9,34}. Isto porque o papel etiológico do ME-C foi (ligeiramente) inferior ao ME-R, o que não coincide totalmente com o facto do conceito “falta de controlo” (parte integrante do ME-C) vir recebendo uma atenção crescente na importância da relação do stresse no trabalho com a DC.

Também se concluiu que quando há um baixo apoio social no trabalho, os efeitos do ME-R tornam-se mais prejudiciais, ao contrário do ME-C.

Os vieses mais referidos foram os de confundimento e de bidirecionalidade. Como a grande maioria destes estudos são observacionais, é natural que também existam vieses de publicação.

Na avaliação do apoio social, os estudos prospectivos revelaram que um fraco apoio funcional tinha um risco entre 1.00 e 2.23 de desenvolver DC. Estes valores, relativos aos estudos etiológicos, representam algumas provas desta relação com a DC, mas o limite inferior é muito baixo para poder atribuir alguma associação significativa e consistente. Os estudos prognósticos revelaram que a falta deste apoio funcional resultava num aumento da mortalidade em doentes com DC, com um risco relativo de 1.71.

Por outro lado, um deficiente apoio estrutural teve um risco relativo entre 1.01 e 1.2 de vir a sofrer de DC. Além disso, nos estudos prognósticos, a análise deste tipo de apoio revelou-se inconclusiva.

Portanto, podemos concluir que o apoio funcional deficiente tem uma relação moderada com um pior prognóstico em doentes com DC. Pelo contrário, o fraco apoio estrutural não obteve uma associação significativa. Isto vai de acordo com os estudos em geral que destacam a importância do apoio social funcional, nomeadamente no prognóstico de DC.

No estudo experimental que avaliou o impacto de uma estratégia para melhorar o apoio social após o primeiro EAM, não se observaram benefícios no prognóstico de DC.

No estudo caso-controlo sobre a mortalidade em geral, os indivíduos que tinham fortes relações sociais beneficiavam dum aumento de 50% de sobrevivência. No entanto, e ao contrário do que seria de esperar, observou-se um maior efeito do apoio estrutural, ainda que ligeiro, em relação ao apoio funcional.

Também neste factor, foi registado um gradiente dose-resposta entre o apoio social e o desenvolvimento e prognóstico de DC.

O viés mais relatado foi o de publicação, mas como já se referiu, este é particularmente difícil de atenuar nestes estudos observacionais. Mais uma vez houve uma referência à significativa variabilidade nos conceitos destes factores psicossociais.

Geralmente os diferentes factores psicossociais tendem a formar “clusters”, o que pode aumentar substancialmente o risco cardiovascular.¹³ O stresse no trabalho e o apoio social deficiente (principalmente o ME-C e o apoio social funcional, respectivamente) parecem estar associados à depressão. Além disso, estas interações podem ter efeitos sinérgicos no desenvolvimento e recorrência de DC.

Da análise dos mecanismos de acção, observou-se uma tendência para o mesmo tipo de processos entre os diferentes factores psicossociais estudados.

Destes fazem parte, por um lado, os mecanismos comportamentais que incluem os estilos de vida pouco saudáveis e a falta de adesão à terapêutica. Por outro lado, também se inclui os efeitos fisiopatológicos directos, que são dominados pela desregulação do HHA e SNS e suas consequências.

Mas há alguns processos a destacar nos diferentes factores psicossociais, nomeadamente, o aumento da actividade plaquetar e inflamação na depressão que são fundamentais para a aterosclerose. O stresse no trabalho parece ter um papel particularmente importante na síndrome metabólica (note-se que há uma relação dose-resposta entre este factor e o risco de desenvolver esta síndrome).

Em todo o caso, as múltiplas transações entre os vários factores, comportamentos e alterações fisiopatológicas deixam antever que, qualquer que seja a causa, esta parece ser multifactorial.

Nas principais revisões de estudos prospectivos encontradas, as relações mais significativas foram entre o desenvolvimento de DC e a depressão e entre o prognóstico de DC e a depressão, ME-C e apoio social funcional.

No entanto, os resultados dos estudos experimentais avaliando uma intervenção foram negativos, onde o tratamento da depressão ou a melhoria do apoio social não fomentou benefícios no prognóstico de DC. No entanto, actualmente já se considera ¹⁹ que o facto de muitas terapêuticas (como os anti-depressivos) terem um efeito pleiotrópico (com múltiplos efeitos), faz com que estes estudos deixem de ter tanto significado para a prova de causalidade, a não ser que seja certo que a terapêutica afecte apenas o mecanismo em questão.

Uma das grandes dificuldades dos estudos analisados é a complexidade e subjectividade dos factores psicossociais medidos. Os modelos do stresse do trabalho e apoio social existentes ainda têm imperfeições, muitas vezes com sobreposição de conceitos. Os sintomas depressivos são medidos com questionários que têm, não só limitações intrínsecas, mas também podem ser distorcidos pelo participante devido ao desejo de aceitabilidade social ou falta de consciência dos sintomas. E apesar do diagnóstico da TMD ser clinicamente objectivo, muitas vezes não há profissionais treinados para o fazer. E no futuro da investigação da depressão, talvez esta também seja decomposta em modelos e conceitos mais específicos para determinar com melhor precisão a relação destes fenómenos com a DC e outras doenças.

Por outro lado, no presente artigo de revisão também houve algumas dificuldades na interpretação de conceitos, mas principalmente devido à inconsistência na nomenclatura usada em relação aos vieses e mediadores, que se passa a explicar. A idade, estatuto socioeconómico ou função cardíaca de base são algumas das variáveis de confundimento que os ajustes estatísticos tentam excluir dos resultados. Além disso, os factores de risco (comportamentais ou fisiopatológicos directos) também tendem (talvez erradamente) a assumir-se como variáveis de confundimento e ao fazer o ajuste estatístico, os factores psicossociais tendem a perder força de associação na relação com DC. No entanto, tal como se conclui a partir dos mecanismos de acção acima referidos, os factores psicossociais podem exercer a sua influência na DC justamente a partir desde factores de risco comportamentais e fisiopatológicos e por isso (talvez correctamente) são referidos em alguns estudos como mediadores. Em todo o caso, este ajuste é feito para comparar várias hipóteses de modo a perceber melhor o impacto dos factores psicossociais na DC.¹⁶ E por este motivo, o efeito destes factores podem estar subestimados.³⁹

Outra limitação do presente artigo de revisão foi a deficiente sistematização da pesquisa e recolha de informação. Apesar da selecção de artigos seguir alguns critérios específicos, neste processo há uma boa dose de intuição para escolher o que parece pertinente e este procedimento é intrinsecamente subjectivo e sujeito a críticas.

Além disso, as diferentes fases da pesquisa não se fizeram num só tempo, porque ao longo da elaboração do estudo foi-se descobrindo novos artigos, nomeadamente a partir das referências bibliográficas dos artigos mais relevantes. Como alguns destes novos artigos encontrados mais tarde não o foram durante a primeira pesquisa na base de dados electrónica, remete para algumas limitações no domínio desta.

Por outro lado, a comparação da força de associação entre as variáveis dos diferentes estudos também tem limitações, porque não se equiparou e expôs suficientemente estas

diferenças que inclui o número de participantes, tipo de desfecho (por exemplo, angina de peito, EAM ou morte), tipo de medição (por exemplo, diagnóstico clínico ou questionário) ou tipo de ajuste estatístico. Também deviam ter sido utilizados mais estudos, principalmente no tema apoio social, de modo a tirar conclusões estatisticamente mais significativas.

E como qualquer estudo observacional, este artigo também não está isento de vieses de publicação, mesmo não havendo uma tendência consciente de escolher artigos que apoiassem o tema em causa. Além disso, em alguns pormenores houve uma exclusão de informação quando esta se apresentava como pouco clara ou consistente.

Embora ainda não seja unânime a classificação destes factores psicossociais como factores de risco cardiovasculares independentes, ou apesar dos fracos resultados nos estudos experimentais, a associação é suficientemente positiva para estes factores serem considerados na avaliação e controlo do risco cardiovascular. Isto porque mais importante do que provar uma causalidade, é a melhoria da qualidade de vida e sobrevida dos doentes.

A questão é que têm sido difícil geral consenso sobre o tratamento destes factores. Porque o facto destes estarem associados estatisticamente a uma doença, não quer dizer que o seu tratamento ou redução vá beneficiar o doente. Portanto, e apesar de não ser tema deste trabalho, sugere-se mais investigação e desenvolvimento nesta área.

Em relação ao “cluster” de factores psicossociais no mesmo doente, também são necessários mais estudos que quantifiquem e avaliem o efeito sinérgico entre estes.

E a par da grande evolução da genética actual, também se poderá apostar na investigação de factores genéticos, que como já foi observado, pode ser antecedente ou causa comum ente os factores psicossociais e a DC.

Factores Psicossociais na Doença Cardiovascular

De uma maneira geral, é unânime que os factores psicossociais têm um impacto na DC mas o seu significado clínico e forma de prevenção ainda necessita de maior desenvolvimento.

Por tudo isto, o futuro desta área passa certamente pela interdisciplinaridade das várias especialidades, tanto na investigação como na clínica.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Manuel João Quartilho, pela simpatia, disponibilidade e celeridade no esclarecimento de dúvidas.

À minha família, pais e irmãos, pelo apoio, amor e carinho ao longo de todos estes anos.

Aos meus professores, dentro e fora da Faculdade, por me ajudarem a crescer a vários níveis.

A todos eles, a minha profunda gratidão.

Bibliografia

1. Wong ND, Amsterdam EA, Blumenthal RS. ASPC Manual of Preventive Cardiology. Demos Medical; 2015.
2. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:337-54.
3. Neylon A, Canniffe C, Anand S, et al. A global perspective on psychosocial risk factors for cardiovascular disease. *20 Prog Cardiovasc Dis*. 2013;55(6):574-81.
4. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics. European Heart Network and European Society of Cardiology; 2012.
5. Rodrigues V. Doenças Cérebro-Cardiovasculares em números. Direcção-Geral da Saúde; 2013.
6. Longo D, Kasper D, Jameson J, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J. Medicina Interna de Harrison. McGraw Hill. AMGH Editora; 2013.
7. Lett HS, Blumenthal J a, Babyak M a, Strauman TJ, Robins C, Sherwood A. Social support and coronary heart disease: epidemiologic evidence and implications for treatment. *Psychosom Med*. 2005;67:869-878.
8. Strike PC, Steptoe A. Psychosocial Factors in the Development of Coronary Artery Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004;46(4):337-347.
9. Hemingway H, Marmot M. Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. *BMJ*. 1999;318(May).

10. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-701.
11. Trigo M, Rocha EC, Coelho R. Factores psicossociais de risco na doença das artérias coronárias : Revisão crítica da literatura. 2000;2:149-199.
12. Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med*. 2005;67(1):89-97.
13. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of Psychological Factors on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease and Implications for Therapy. *Circulation*. 1999.
14. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(6):360-70.
15. Glozier N, Tofler GH, Colquhoun DM, et al. Psychosocial risk factors for coronary heart disease. *Med J Aust*. 2013;199(3):179-80.
16. Barth J, Schneider S, von Känel R. Lack of social support in the etiology and the prognosis of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2010;72(3):229-38.
17. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953-62.

18. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorder (DSM-V). Fifth Edition. Washington, DC; 2013.
19. Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression and cardiac risk: present status and future directions. *Postgrad Med J*. 2010;86(1014):193-6.
20. Ladwig K. Position paper on the importance of psychosocial factors in cardiology : Update 2013. *Ger Med Sci*. 2014;12:1-24.
21. Rozanski A, Blumenthal J a, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L, Marmot M. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):637-51.
22. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*. 2006;27(23):2763-74.
23. Lett HS. Depression as a Risk Factor for Coronary Artery Disease: Evidence, Mechanisms, and Treatment. *Psychosom Med*. 2004;66:305-315.
24. Pina AP. Investigação E Estatística. Gabinete de Investigação e Estatística da Delegação Regional do Algarve do Instituto da Droga e Toxicodependência; 2005.
25. Botelho F, Silva C, Cruz F. Epidemiologia explicada – Viéses. *Acta Urológica*. 2010;3:47-52.
26. Trigo M. Factores Psicossociais de Risco na Doença Coronária : *Rev Port Cardiol*. 2005;(September 2004):261-281.

27. Kivimäki M, Batty GD, et al. Don't let the truth get in the way of a good story: an illustration of citation bias in epidemiologic research (job strain and the risk of coronary heart disease). *Am J Epidemiol*. 2014;180(14):446-448.
28. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(3):203-16.
29. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med*. 2003;65(April 2003):201-210.
30. Quartilho MJ. Somatização: Conceitos, Avaliação e Tratamento. Fundação Bial; 1998.
31. Kuper H, Singh-Manoux A, Siegrist J, Marmot M. When reciprocity fails: effort-reward imbalance in relation to coronary heart disease and health functioning within the Whitehall II study. *Occup Environ Med*. 2002;59:777-784.
32. Kivimäki M, Virtanen M, Elovainio M, Kouvonen A, Väänänen A, Vahtera J. Work stress in the etiology of coronary heart disease—a meta-analysis. *Scand J Work Environ Health*. 2006;32(6):431-442.
33. Belkic K, Landsbergis P a, Schnall PL, Baker D. Is job strain a major source of cardiovascular disease risk? *Scand J Work Environ Health*. 2004;30(2):85-128.
34. Marmot M, Kuper H. Job strain, job demands, decision latitude, and risk of coronary heart disease within the Whitehall II study. *J Epidemiol Community Heal*. 2003;93:147-153.

35. Kivimäki M, Nyberg ST, Batty GD, et al. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012;380(9852):1491-7.
36. Fiuza M, Cortez-Dias N, Martins S, Belo A. Síndrome metabólica em Portugal: Prevalência e implicações no risco cardiovascular. *Rev Port Cardiol*. 2008;27(May):1495-1529.
37. Aboa-Éboulé C, Brisson C, Maunsell E, et al. Effort-reward imbalance at work and recurrent coronary heart disease events: a 4-year prospective study of post-myocardial infarction patients. *Psychosom Med*. 2011;73:436-447.
38. Aboa-Éboulé C. Job Strain and Risk of Acute Recurrent Coronary Heart Disease Events. *JAMA J Am Med Assoc*. 2007;298(14):1652.
39. Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: A meta-analytic review. *PLoS Med*. 2010;7(7).
40. Frasure-Smith N, Lespérance F, Gravel G, et al. Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101(March 1999):1919-1924.

*

* Este trabalho foi redigido segundo o antigo acordo ortográfico.