

Relação entre síndrome plurimetabólico e factores psicossociais*

Pedro von Hafe**, Rui Coelho***, Henrique Barros****

Resumo

Numerosos factores psicossociais têm sido sugeridos como tendo um papel causal na doença das coronárias. As respostas neuroendócrinas a alguns desses factores foram caracterizadas recentemente, incluindo a hiperactividade simpática, a activação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (HPA), a inibição do eixo gonadotrófico e alterações no metabolismo da glicose e insulina. Entre as causas de activação do eixo HPA contam-se a depressão, ansiedade, traços de personalidade de submissão e percepção de stress. Estas alterações metabólicas e cardiovasculares poderão direccionar a acumulação de gordura para o compartimento visceral, que pode ser avaliada por tomografia computadorizada, e ser esta a ligação entre os factores psicossociais, o síndrome metabólico cardiovascular e a doença das coronárias.

Novos conhecimentos sobre os factores de risco cardiovascular têm emergido recentemente. Muitos destes factores estão inter-relacionados metabolicamente. Há evidência de que é muito rara a presença isolada de um factor de risco cardiovascular, e este facto foi confirmado na nossa população. Num estudo efectuado na cidade do Porto⁽¹⁾ em que encontramos uma alta prevalência de obesidade, hipertensão arterial e hipercolesterolemia e em que a prevalência de diabetes foi de 8% e de hipertrigliceridemia de 13,9%, verificámos que a prevalência de cada uma destas condições, isoladamente, era muito baixa⁽¹⁾. Além disso, as associações dois a dois eram menos frequentes do que o que seria de esperar pela sua associação probabilística⁽¹⁾. Verificou-se, no entanto, uma alta prevalência de associações triplas ou múltiplas entre estes factores de risco⁽¹⁾.

A agregação de diversas alterações metabólicas e cardiovasculares em indivíduos predispostos ao desenvolvimento de doença das coronárias levou ao estudo do chamado síndrome metabólico cardiovascular ou plurimetabólico⁽²⁾. Os factores etiológicos mais importantes neste síndrome são,

* Trabalho financiado pela Comissão de Fomento da Investigação em Cuidados de Saúde do Ministério da Saúde (P.I. 108/97)

além da genética, um aumento da ingestão calórica sem acréscimo da atividade física⁽²⁾. Pelo menos três perturbações básicas poderão ser de importância causal ou primária, nomeadamente a hiperactividade simpática, a resistência à acção metabólica da insulina e a obesidade visceral⁽²⁾. Do ponto de vista clínico, as características principais deste síndrome de agregação de factores de risco são a hipertensão arterial, a progressiva intolerância oral à glicose até à diabetes mellitus não-insulinodependente, a dislipidemia com aumento dos triglicérides e diminuição das concentrações de HDL-colesterol e a obesidade central ou andróide⁽²⁾.

Numerosos factores psicossociais têm sido propostos como fazendo parte da cadeia causal da doença cardíaca isquémica. No entanto, os estudos realizados têm mostrado resultados contraditórios e não estão esclarecidas as vias fisiopatológicas que expliquem a eventual relação.

O padrão comportamental tipo A, tipificado por um sentido sobredesenvolvido de competitividade, premência do tempo e hostilidade, tem sido inconsistentemente relacionado com o risco de doença cardíaca isquémica⁽³⁻⁷⁾. Alguns autores verificaram, no entanto, que doentes com cardiopatia isquémica e padrão comportamental tipo A apresentavam menor mortalidade que os indivíduos com um padrão tipo B^(8,9). O' Connor e colaboradores⁽¹⁰⁾ mostraram, num estudo caso-controlo, que a possível associação da personalidade do tipo A com o risco de enfarte

do miocárdio não-fatal poderia ser mediado por alterações nas concentrações de HDL-colesterol. Defenderam esses autores⁽¹⁰⁾ que, se a diminuição dos níveis de HDL-colesterol não se encontrava na mesma via de causalidade, a aparente associação entre o padrão comportamental tipo A e o risco de enfarte do miocárdio se devia então a factores de confundimento, principalmente as concentrações de HDL-colesterol⁽¹⁰⁾. Por outro lado, num estudo caso-controlo realizado na cidade do Porto de avaliação de factores de risco de enfarte agudo do miocárdio não foi encontrada relação entre a presença de um tipo de personalidade do tipo A e o risco de enfarte⁽¹¹⁾.

Factores sociais que contribuem para o relativo isolamento dos indivíduos, como o nível educacional, insegurança económica e ausência de elementos familiares ou contactos sociais (solteiros, menos de seis amigos ou parentes, não-pertença a grupos comunitários) têm sido também relacionados com um aumento de risco de doença das artérias coronárias⁽¹²⁻¹⁶⁾.

Foi notada desde há algum tempo uma relação entre o estatuto sócio-económico, os factores de risco cardiovascular e o risco de doença das coronárias⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Com efeito, actualmente, em muitas sociedades ocidentais, existe uma diferença significativa entre classes sociais no que respeita a mortalidade por doença cardíaca isquémica^(20,21). Foi proposta uma relação inversa – quanto mais baixa a classe social, maior o risco. No entan-

to, esta relação inversa só será evidente naquelas sociedades em que a prevalência da doença das artérias coronárias está a diminuir, como é o caso dos Estados Unidos da América, já que nas sociedades em que a doença está em ascensão a associação será directa – quanto mais alta a classe social, maior o risco cardiovascular. Na cidade do Porto verificámos, no entanto, uma diminuição do risco de EAM com o aumento da escolaridade⁽¹¹⁾, o que sugere para a nossa população um padrão semelhante ao das sociedades ocidentais mais desenvolvidas.

A depressão é outro factor psicológico que tem vindo a relacionar-se com o prognóstico em doentes com cardiopatia isquémica estabelecida^(22,23). Não está, no entanto, claramente demonstrada a relação entre o síndrome depressivo e o risco de desenvolvimento de doença cardíaca isquémica. Um estudo prospectivo recente⁽²⁴⁾ examinou o seguimento de uma coorte de 15551 residentes em Baltimore a quem foram feitas entrevistas psicológicas quinze anos antes e que não apresentavam evidência de doença cardíaca isquémica na altura. Aqueles com história de episódio depressivo *major* tiveram um risco aumentado de enfarte do miocárdio (OR=4,54, IC 95%: 1,65-12,44), independentemente dos factores de risco cardiovascular clássicos, após um seguimento médio de 13 anos⁽²⁴⁾.

O possível papel causal dos factores de risco psicossociais é corroborado por resultados de investigação básica e clínica que apontam para

mecanismos biológicos plausíveis. Folkow e Rubinstein⁽²⁵⁾ evidenciaram no rato a importância do hipotálamo e da reacção de defesa e alarme na activação do sistema nervoso simpático (SNS) com a concomitante elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca. Subsequentemente outros autores demonstraram em primatas não-humanos e no homem que diferentes formas de *stress* psicossocial podem levar ao desenvolvimento de hipertensão arterial. Verificou-se que o *stress* crónico induzia alterações estruturais nas artérias com espessamento da parede vascular⁽²⁶⁾ e alterações neuroendócrinas que levavam a um aumento da pressão arterial^(27,28). Por outro lado, verificou-se que a capacidade de lidar com situações adversas ou socialmente interactivas pode influenciar as respostas cardiovasculares^(26,29).

No homem, Orth-Gomér e Undén⁽³⁰⁾ mostraram que a falta de suporte social era um factor predizente independente de mortalidade em indivíduos de meia-idade com personalidade do tipo A. Henry⁽³¹⁾ e Folkow⁽²⁶⁾ salientaram as diferenças entre o estado de defesa, do tipo activo, que envolve a activação do SNS e pode levar a hipertensão arterial, e o estado de derrota, do tipo passivo, que envolve o eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (HPA) e uma secreção aumentada de corticosteróides. Animais de laboratório com comportamento do tipo dominante apresentaram uma secreção aumentada de catecolaminas e uma elevação da pressão arterial e desenvolveram

aterosclerose em grau mais marcado do que os animais de controlo ou com comportamento do tipo subordinado⁽³²⁾. No ser humano, os indivíduos com comportamento do tipo dominante responderão a situações de *stress* com maior elevação da pressão arterial, maior incidência de isquemia por electrocardiografia, aumento mais acentuado de triglicérideos plasmáticos e diminuição mais marcada de HDL-colesterol em comparação com aqueles indivíduos com um temperamento do tipo subordinado⁽³³⁾. Os indivíduos com personalidade do tipo A têm respostas neuroendócrinas semelhantes aos animais de laboratório com comportamento do tipo dominante ao serem desafiados, enquanto que os indivíduos com personalidade do tipo B apresentam respostas do SNS e do eixo HPA similares aos animais com um comportamento do tipo subordinado⁽³⁴⁾. Além disso, sabe-se que os indivíduos que apresentam índices elevados de hostilidade exibem um aumento de reatividade cardiovascular⁽³⁵⁾. Vickers e colaboradores⁽³⁶⁾ sugeriram que o padrão comportamental tipo A está associado a um risco aumentado de doença cardíaca isquémica somente quando combinado com uma capacidade diminuída de lidar com situações adversas. Além disso, investigações recentes sugerem que a hostilidade é multidimensional, com diferentes elementos associados a um risco cardiovascular determinado. Assim, Miller e colaboradores⁽³⁷⁾ examinaram duas dimensões da hostilidade, expressiva e neurótica, e verifica-

ram que estavam associadas a padrões diferentes de respostas hemodinâmicas ao *stress*. Por outro lado, os animais com um comportamento do tipo subordinado apresentam concentrações plasmáticas aumentadas de glucocorticóides⁽³⁸⁾. A subordinação envolve tipicamente taxas elevadas de *stress* psicológico e social⁽³⁸⁾ e está associada a marcadores endócrinos do estado de *stress*. O hipercortisolismo reflecte a activação do eixo HPA após a percepção da situação de *stress*⁽³⁹⁾. O aumento das concentrações de cortisol poderá, então, surgir como um fenómeno psicoendócrino que reflecte o carácter de *stress* da subordinação (ou seja, o indivíduo tem elevações frequentes de glucocorticóides como resposta ao *stress*). Em relação ao síndrome depressivo, poderá estar associado a *stress* e alterações do eixo HPA com o consequente hipercortisolismo⁽⁴⁰⁾. Do mesmo modo, foi evidenciado um aumento da actividade simpática em doentes com depressão quando comparados com controlos não-deprimidos⁽⁴¹⁾ e uma diminuição da actividade do parassimpático traduzida pela diminuição da variabilidade da frequência cardíaca⁽⁴²⁾. Foi demonstrado também um aumento da excreção das catecolaminas urinárias em indivíduos com elevados índices de *stress* e pouco suporte social⁽⁴³⁾.

Shively e colaboradores⁽⁴⁴⁾ expuseram macacos a *stress* crónico e evidenciaram os sinais clássicos do síndrome plurimetabólico neste primatas. Os animais socialmente subordinados eram submetidos a agressões constan-

tes provocadas por animais dominantes. Após a incapacidade da resposta aguda de *stress* melhorar as condições, o animal experimentava uma reacção de derrota e rendia-se ao *stress* crónico associado à subordinação. O mesmo autor⁽⁴⁵⁾ observou que o *stress* psicológico e físico crónico experimentado pelos animais subordinados resultava em aumento de deposição de gordura visceral, aumento das concentrações de colesterol total e diminuição de HDL-colesterol, hiperglicemia e resistência à insulina, aumento da pressão arterial, hipertrofia da supra-renal, incremento da resposta adrenal às infusões de ACTH, hipogonadismo e aumento em três vezes da incidência da aterosclerose coronária. Do mesmo modo, na análise de 487 mulheres do *Healthy Women Study*⁽⁴⁶⁾ a obesidade central esteve positivamente associada a perfis psicológicos consistentes com um aumento do risco cardiovascular.

Björntorp sugeriu que o comportamento humano considerado paralelo à reacção subordinada ou de derrota no animal estava relacionado com uma distribuição do tipo central da gordura corporal⁽⁴⁷⁾ e este padrão de distribuição da gordura corporal tem sido associado a um perfil neuroendócrino similar ao verificado em situações de *stress* crónico⁽⁴⁸⁾. Segundo este autor, a reacção de derrota é caracterizada por um aumento de actividade dos neurónios hipotalâmicos que segregam a hormona libertadora de ACTH (CRH) com indução da síntese na hipófise anterior de ACTH e resultante aumento das

concentrações de cortisol. Além disso, esta activação do eixo HPA terá como consequência a diminuição da secreção de gonadotropina e as perturbações do síndrome metabólico e cardiovascular com acumulação da gordura no compartimento visceral.

O aumento da secreção de cortisol resultante da activação do eixo HPA é uma característica da resposta de *stress* que terá como objectivo a mobilização de substratos energéticos e a inibição de vários processos metabólicos “não-vitais”⁽³⁹⁾. Os glucocorticóides, como o cortisol no ser humano e a corticosterona nos roedores, actuam em receptores existentes no hipotálamo, hipófise e outras regiões cerebrais e regulam o eixo por *feedback* negativo. Um estudo realizado em primatas sujeitos cronicamente a *stress* mostrou perda selectiva de células do hipocampo⁽⁴⁹⁾, ricas em receptores para os glucocorticóides, e outro estudo efectuado em primatas submetidos a conflitos psicossociais crónicos mostrou haver *down-regulation* dos receptores para os glucocorticóides no hipocampo⁽⁵⁰⁾. Outros estudos evidenciaram o papel crítico dos corticosteróides na estrutura celular do hipocampo⁽⁵¹⁾.

Por outro lado, Raikkonen e colaboradores⁽⁵²⁾ encontraram no homem relações entre factores psicológicos considerados de risco cardiovascular, nomeadamente a hostilidade, com as insulinemias, concentrações de peptídeo C e glicemias. Um estudo do grupo de Björntorp investigou a influência da obesidade, determinada pelo índice de massa corporal (IMC),

e da acumulação da gordura abdominal, estimada pelo quociente entre os perímetros da cintura e da anca, na hemodinâmica central em repouso e durante um teste de *stress* mental⁽⁵³⁾. Nesse estudo verificaram que a obesidade central estava associada a um padrão hemodinâmico específico caracterizado por um aumento das resistências vasculares periféricas totais, menor débito cardíaco e uma resposta vasoconstritora ao *stress* psicológico⁽⁵³⁾. Outro estudo do mesmo grupo mostrou que homens com uma razão cintura/anca elevada (um substituto antropométrico simples da quantificação da gordura visceral ou intra-abdominal) após ajustamento para o IMC, tabagismo e ingestão de etanol, apresentavam pouca satisfação com o emprego, tendiam a maior absentismo no trabalho, e apresentavam um estatuto sócio-económico mais baixo⁽⁵⁴⁾. Suter e colaboradores⁽⁵⁵⁾ relacionaram a pressão arterial com a auto-percepção de *stress* e verificaram, após análise de regressão múltipla, que os factores que melhor previam a pressão arterial sistólica eram o IMC, a razão cintura/anca e a idade, seguidos pelo *score* da auto-percepção de *stress*, que apresentava uma relação inversa. Nesse estudo, a pressão arterial diastólica não estava relacionada com a percepção de *stress*⁽⁵⁵⁾. Um estudo finlandês encontrou diferenças na relação entre aspectos psicológicos e distribuição regional da gordura corporal entre indivíduos obesos e não-obesos⁽⁵⁶⁾. Nos indivíduos com um IMC normal ou baixo a razão cintura/anca estava relaciona-

da com um alto nível de *stress*, enquanto que nos obesos esse quociente relacionou-se com uma menor sintomatologia depressiva⁽⁵⁶⁾. O estudo Whitehall II descreveu a distribuição social da topografia central da gordura corporal e do síndrome metabólico e avaliou a contribuição de comportamentos relacionados com a saúde para essa distribuição⁽⁵⁷⁾. Foi encontrado nesse estudo um gradiente social inverso na prevalência do síndrome metabólico⁽⁵⁷⁾. Da mesma forma verificou-se uma associação inversa entre estatuto sócio-económico e razão cintura/anca, que era influenciada de uma forma marginal pelos hábitos tabágicos e alcoólicos⁽⁵⁷⁾. De referir que um estudo que avaliou traços psicológicos de submissão não encontrou, nas mulheres, qualquer relação com o risco de desenvolvimento de enfarte do miocárdio⁽⁵⁸⁾. Além disso, estudos realizados pelo grupo de Björntorp evidenciaram que homens e mulheres com obesidade central avaliada por antropometria tinham maior probabilidade de pertencer a classes sociais mais baixas, com menor grau de educação e de sofrer de depressão quando comparados com aqueles com acumulação periférica ou subcutânea da gordura^(59,60). O mesmo grupo estudou a associação entre sintomas psiquiátricos e o tipo de distribuição da gordura corporal e verificou que os sintomas depressivos e de ansiedade, perturbações do sono, doença psicossomática e grau de auto-satisfação se relacionavam com a razão cintura/anca mesmo após ajustamento para o

IMC⁽⁶¹⁾. Alguns outros estudos relacionaram factores sociais com o padrão de distribuição da gordura corporal determinada por métodos antropométricos. Assim, Kaye e colaboradores⁽⁶²⁾ encontraram um aumento da razão entre o perímetro da cintura e o perímetro da anca nas mulheres de classes sociais mais baixas.

Observadas no seu conjunto, e segundo Björntorp, as alterações endocrinológicas observadas nos vários estudos de agregação dos factores de risco cardiovascular e da topografia da gordura e nos estudos que relacionam o *stress* com a doença cardiovascular sugerem um predomínio do eixo HPA, uma inibição da secreção da hormona do crescimento e uma alteração no eixo gonadotrófico-gonadal⁽⁶³⁾. Björntorp defende que as perturbações hormonais exercem efeitos marcados no metabolismo do tecido adiposo e na sua distribuição⁽⁶⁴⁾. Este autor defende que na base da cadeia causal estão as perturbações endócrinas, seguidas de acumulação da gordura visceral, resistência à acção da insulina e outros factores de risco deles dependentes. Ao nível do adipócito o cortisol e a insulina promovem a acumulação de lipídeos pela expressão da actividade da lipase das lipoproteínas, enquanto que a hormona do crescimento, testosterona e provavelmente os estrogénios exercerão efeitos opostos⁽⁶⁴⁾. Todas estas alterações são também as que se verificam em situações de *stress* psicológico⁽⁶⁴⁾. Um estudo realizado pelo grupo de Björntorp em mulheres obesas pré-menopáusicas demonstrou

que a estimulação com um análogo da ACTH e com testes de *stress* físico (teste do frio) ou mental (teste de cores e palavras ou testes matemáticos) levava a repostas aumentadas do cortisol sérico sem aumento das concentrações da prolactina ou da hormona de crescimento⁽⁶⁵⁾. Assim, para Björntorp as alterações múltiplas e inter-relacionadas do síndrome metabólico resultam de uma alteração primária no hipotálamo e as consequências periféricas principais seriam os efeitos metabólicos na massa e função do tecido adiposo intra-abdominal. As condições clínicas e fisiológicas associadas a um aumento de massa gorda visceral, em que o balanço entre as hormonas acumuladoras de lipídeos (insulina e cortisol) e as hormonas que previnem a acumulação lipídica (hormonas sexuais – estrogénios e testosterona, hormona de crescimento) está deslocado para as primeiras apoiam as hipóteses de Björntorp. Essas situações incluem o síndrome de Cushing, o síndrome dos ovários poliquísticos, a menopausa, o envelhecimento, a deficiência de hormona do crescimento, a depressão, a ansiedade, o tabagismo e o excesso de ingestão de etanol.

Pasquali e colaboradores⁽⁶⁶⁾ testaram as hipóteses de Björntorp e investigaram a resposta do eixo HPA à estimulação combinada com a CRH e vasopressina em mulheres obesas eumenorreicas e estudaram as repostas hormonais e cardiovasculares e vários testes mentais indutores de *stress* (teste aritmético e resolução de *puzzles*). Após administração combi-

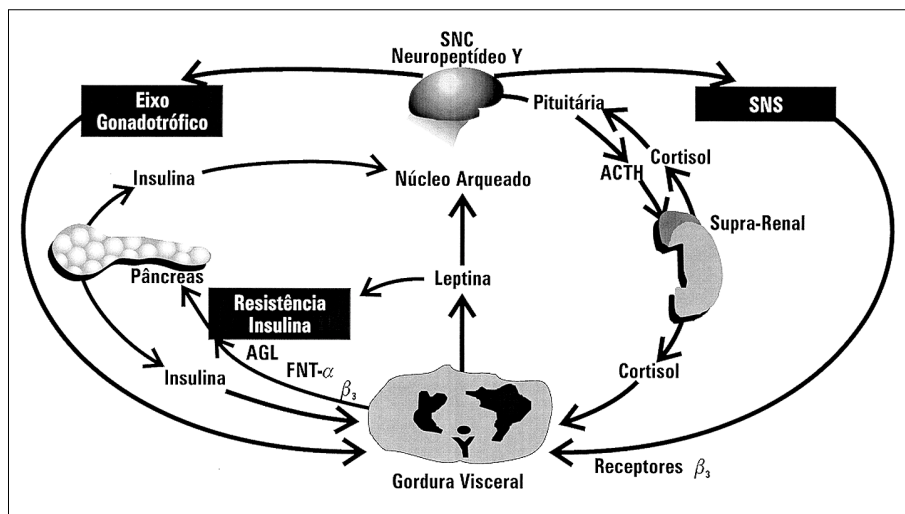


Fig. 1 - Modelo integrado da relação entre acumulação de gordura visceral, homeostasia da glicose e insulina, eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, sistema nervoso simpático e eixo gonadotrófico.

nada de CRH e de vasopressina, as concentrações plasmáticas de ACTH e cortisol foram significativamente mais elevadas no grupo de mulheres obesas com distribuição visceral da gordura corporal quando comparadas com o grupo de obesas com uma distribuição periférica e com um grupo de controlo de mulheres com peso normal⁽⁶⁶⁾. Durante os testes de *stress* a frequência cardíaca aumentou significativamente no grupo de obesas viscerais quando comparadas com os outros dois grupos e a frequência cardíaca correlacionou-se com as alterações nos níveis de cortisol⁽⁶⁶⁾. Yoshida e colaboradores⁽⁶⁷⁾ investigaram o efeito a longo-prazo de lesões do núcleo ventromedial do hipotálamo em roedores Goto-Kakizaki, um modelo animal de diabetes mellitus não-

-insulinodependente, e verificaram, em comparação com animais de controlo, um aumento das glicemias, insulinemias à primeira semana e triglicérides plasmáticos, um aumento significativo da gordura mesentérica e da razão gordura mesentérica/gordura subcutânea e alterações morfológicas da íntima da aorta descendente características de estadios iniciais de aterosclerose. Sabe-se que as lesões do núcleo ventromedial do hipotálamo em roedores resultam em diminuição da actividade do sistema nervoso simpático⁽⁶⁸⁾. A diminuição da mobilização de gordura dos depósitos retroperitoneais nestes animais durante o jejum é similar ao efeito da desnervação simpática do tecido adiposo retroperitoneal⁽⁶⁸⁾. Assim, o sistema nervoso

autónomo poderá desempenhar um papel regulador das funções metabólicas após perturbação da função hipotalâmica.

A relação entre a gordura abdominal e o sistema nervoso central é complexa e envolve vários sinais aferentes relacionados com a gordura visceral que actuam em sistemas hipotalâmicos, que por seu lado afectam as vias eferentes de forma a regular a ingestão de alimentos, os gastos energéticos e a acumulação de gordura⁽⁶⁹⁾ (Fig. 1). A gordura visceral é um verdadeiro órgão endócrino que segrega a hormona leptina, que informa o hipotálamo da quantidade de tecido adiposo no organismo e inibe a produção de neuropeptídeo Y no núcleo arqueado do hipotálamo e a sua libertação do núcleo paraventricular⁽⁶⁹⁾. O neuropeptídeo Y estimula a ingestão de alimentos e reduz a actividade do SNS, do eixo reprodutivo e estimula o eixo HPA⁽⁶⁹⁾. O aumento das concentrações de insulina secundárias à resistência à insulina, em que estão também implicados a leptina, o aumento dos ácidos gordos livres e do factor de necrose tumoral alfa, tem um efeito similar no hipotálamo⁽⁶⁹⁾. Além disso a activação do eixo HPA resulta em aumento do cortisol com aumento da quantidade de gordura visceral⁽⁶⁹⁾. O SNS exerce os seus efeitos através dos receptores adrenérgicos β_3 , com ampla expressão no adipócito visceral⁽⁶⁹⁾ e estudos em quatro populações etnicamente diferentes mostraram que indivíduos com uma isoforma do gene do receptor adrenérgico β_3 apresentam taxas de

metabolismo basal mais baixas, com tendência a obesidade precoce, acumulação de gordura abdominal e diabetes não-insulinodependente⁽⁷⁰⁻⁷³⁾.

Em conclusão, o estudo do perfil psicológico e a determinação dos vários factores de risco cardiovascular, a avaliação da homeostasia da insulina e cortisol e o estudo da topografia da gordura corporal por um método directo (como a tomografia axial computadorizada) poderão ajudar a compreender os efeitos complexos do perfil psicológico e social do indivíduo na topografia da gordura corporal, activação do eixo HPA, sensibilidade do organismo à acção da insulina e factores de risco e risco de desenvolvimento de doença cardiovascular, com alta prevalência no nosso país e ajudar a determinar os factores nóxijs na sociedade que possam levar a *stress* e reacções de derrota com as consequentes alterações endócrinas e cardiovasculares do síndrome metabólico.

Summary

Numerous psychosocial pressures have been hypothesized to play a role in coronary heart disease. Neuroendocrine responses to some psychosocial factors have been characterized recently, including increased activity of the sympathetic nervous system and along the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, inhibition of gonadotropin secretion and disturbances of insulin and glucose metabolism. Known causes of HPA axis activation are depression, anxiety, submissiveness personality trait and perceived stress. Since these metabolic

and cardiovascular alterations probably direct fat to visceral depots, the resulting multiple endocrine abnormalities may cause visceral fat accumulation, better quantified by computed tomography. Such abnormalities may be the link between psychosocial factors, metabolic cardiovascular syndrome and coronary heart disease.

REFERÊNCIAS

1. von Hafe P, Fernando PB, Andrade MJ, et al. Clustering of cardiovascular risk factors in an urban population of Oporto, Portugal. *Canadian J Cardiology* 1997; 13 (suppl. B): 230B.
2. von Hafe P, Cerqueira-Gomes M. O síndrome metabólico cardiovascular. *Endocr Metab & Nutr* 1994; 3(6): 341-51.
3. Rosenman RH, Brand RJ, Sholtz RI, Friedman M. Multivariate prediction of coronary heart disease during 8.5 year follow-up in the Western Collaborative Group Study. *Am J Cardiol* 1976; 37: 903-10.
4. Helmer DC, Ragland DR, Syme SL. Hostility and coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 112-22.
5. Shekelle RB, Hulley SB, Neaton JD, et al. The MRFIT behavior pattern study: II. Type A behavior and incidence of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 559-70.
6. Friedman M, Rosenman RH. Association of specific overt behavior patterns with blood and cardiovascular findings: blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis and clinical coronary artery disease. *JAMA* 1959; 169: 1286-97.
7. Barefoot JC, Patterson JC, Haney TL, Cayton TG, Hickman JR Jr, Williams RB. Hostility in asymptomatic men with angiographically confirmed coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 74: 439-42.
8. Ragland DR, Brand RJ. Type A behavior and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1988; 318: 65-9.
9. Barefoot JC, Peterson BL, Harrell Jr FE, et al. Type A behavior and survival: A follow-up study of 1,467 patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989; 64: 427-32.
10. O'Connor NJ, Manson JE, O'Connor GT, Buring JE. Psychosocial risk factors and nonfatal myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1458-64.
11. von Hafe P, Lopes C, Fernando PB, et al. Factores de risco de enfarte do miocárdio: Um estudo caso-controlo no Porto, Portugal. *Rev Port Cardiol* 1997; 16(9): 695-702.
12. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1003-9.
13. Kaplan GA, Keil JE. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulation* 1993; 88: 1973-98.
14. Case RB, Moss AJ, Case N, McDermott M, Eberly S. Living alone after myocardial infarction: Impact on prognosis. *JAMA* 1992; 267: 515-9.
15. Williams RB, Barefoot JC, Califf RM, et al. Prognostic importance of social and economic resources among medically treated patients with angiographically documented coronary artery disease. *JAMA* 1992; 267: 520-4.
16. Kawachi I, Colditz GA, Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of social networks in relation to total mortality and cardiovascular disease in men in the USA. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50: 245-51.

17. Marmot MG, Davey Smith G, Stansfield S, *et al.* Health inequalities among British civil servants: the Whitehall 2 study. *Lancet* 1991; 337: 1387-93.
18. Luepker RV, Wayne RD, Murphy R, *et al.* Socioeconomic status and coronary heart disease risk factor trends: the Minnesota heart survey. *Circulation* 1993; 88: 2172-9.
19. Pocock SJ, Shaper AG, Cook DG, Phillips NA, Walker M. Social class differences in ischaemic heart disease in British men. *Lancet* 1987; 2: 197-201.
20. Marmot MG, Kogevinas M, Elston MA. Social/economic status and disease. *Annu Rev Public Health* 1987; 8: 111-37.
21. Marmot MG, McDowall ME. Mortality decline and widening social inequalities. *Lancet* 1986; i: 274-6.
22. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270: 1819-25.
23. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 999-1005.
24. Pratt LA, Ford DE, Crum RM, Armenian HK, Gallo JJ, Eaton WW. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 3123-9.
25. Folkow B, Rubinstein EH. Cardiovascular effects of acute and chronic stimulations of the hypothalamic defense area in the rat. *Acta Physiol Scand* 1966; 68: 48-57.
26. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982; 62: 347-504.
27. Henry JP, Mechan JP, Stephens PM. The use of psychosocial stimuli to induce prolonged systolic hypertension in mice. *Psychosom Med* 1967; 29:408-32.
28. Kanmer AD, Coyne JC, Schaeffer C, Lazarus RS. Comparison of two modes of stress measurement: daily hassles and uplifts versus major life events. *J Behav Med* 1991; 4: 1-39.
29. Henry JP, Liu Y-Y, Nadra WE, *et al.* Psychosocial stress can induce chronic hypertension in normotensive strains of rats. *Hypertension* 1993; 21: 714-723.
30. Orth-Gomér K, Undén AL. Type A behaviour, social support, and coronary risk: interaction and significance for mortality in cardiac patients. *Psychosom Med* 1990; 52: 59-72.
31. Henry JP, Stephens PM. Stress, health and the social environment. In: *A sociobiological approach to medicine*. Springer-Verlag, New York, NY, 1977.
32. Ely DL. Hypertension, social rank, and aortic arteriosclerosis in CBA/J mice. *Physiol Behav* 1981; 26: 655-61.
33. Ely DL. Organization of cardiovascular and neurohumoral responses to stress. Implications for health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 771: 595-608.
34. Friedman M, Byers SO, Diamant J, Rosenman RH. Plasma catecholamine response of coronary-prone subjects (type A) to a specific challenge. *Metabolism* 1975; 24: 205-10.
35. Suarez EC, Williams RB. Situational determinants of cardiovascular and emotional reactivity in high and low hostile men. *Psychosom Med* 1989; 51: 404.
36. Vickers RR Jr, Hervig LK, Rahe RH, Rosenman RH. Type A behavior pattern and coping and defense. *Psychosom Med* 1981; 43: 381-96.
37. Miller SB, Dolgoy L, Friese M, Sita A. Dimensions of hostility and cardiovascular response to interpersonal stress. *J Psychosom Res* 1996; 41: 81-95.
38. Sapolsky RM. Social subordination as a marker of hypercortisolism. Some unexpected subtleties. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 771: 626-39.

39. Dallman MF. Stress update: adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to chronic stress. *Trends Endocrinol Metab* 1993; 4: 62-9.
40. Dinan TG. Glucocorticoids and the genesis of depressive illness. *Br J Psych* 1994; 164: 365-71.
41. Vieth R, et al. Sympathetic nervous system activity in major depression: Basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 411.
42. 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: 562-4.
43. Fleming R, Baum A, Gisriel MM, Gatchel RJ. Mediating influences of social support on stress at Three Mile Island. *J Human Stress* 1982; 8: 14-22.
44. Shively C, Clarkson T. Regional obesity and coronary artery atherosclerosis in females: a non-human primate model. *Acta Med Scand Suppl* 1989; 723: 71-8.
45. Shively C, Clarkson T, Miller C, et al. Body fat distribution as a risk factor for coronary artery atherosclerosis in female cynomolgus monkeys. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 226-31.
46. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga P. Waist to hip ratio in middle-aged women. Associations with behavioral and psychosocial factors and with changes in cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1250-7.
47. Björntorp P. Visceral obesity. A "civilization syndrome". *Obes Res* 1993; 1: 206-22.
48. Peeke PM, Chrousos GP. Hypercortisolism and obesity. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 771: 665-76.
49. Uno H, Tarara R, Else JE, et al. Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. *J Neuroscience* 1989; 9: 1705-11.
50. Brooke SM, Haas-Johnson AM, Kaplan JR, et al. Dexamethasone resistance among nonhuman primates associated with a selective decrease of glucocorticoid receptors in the hippocampus and a history of social instability. *Neuroendocrinology* 1994; 60: 134-40.
51. Sousa N, Madeira MD, Paula-Barbosa MM. Structural alterations of the hippocampal formation of adrenalectomized rats: an unbiased stereological study. *J Neurocytol* 1997; 26: 423-38.
52. Raikonen K, Keltikangas-Jarvinen L, Hautanen A. The role of psychological coronary risk factors in insulin and glucose metabolism. *J Psychosom Res* 1994; 38:705-13.
53. Jern S, Bergbrant A, Björntorp P, Hansson L. Relation of central hemodynamics to obesity and body fat distribution. *Hypertension* 1992; 19: 520-7.
54. Rosmond R, Lapidus L, Björntorp P. The influence of occupational and social factors on obesity and body fat distribution in middle-aged men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 599-607.
55. Suter PM, Maire R, Holtz D, Vetter W. Relationship between self-perceived stress and blood pressure. *J Hum Hypert* 1997; 11:171-6.
56. Raikonen K, Hautanen A, Keltikangas-Jarvinen L. Association of stress and depression with regional fat distribution in healthy middle-aged men. *J Behav Med* 1994; 17: 605-16.
57. Brunner EJ, Marmot MG, Nanchahal K, Shipley MJ, Stansfeld AS, Juneja M, Alberti KG. Social inequality in coronary risk: central obesity and the metabolic syndrome. Evidence from the Whitehall II study. *Diabetologia* 1997; 40: 1341-9.
58. Whiteman MC, Deary IJ, Lee AJ,

- Fowkes FG. Submissiveness and protection from coronary heart disease in the general population: Edinburgh Artery Study. *Lancet* 1997; 350: 541-5.
59. Larsson B, Seidell J, Svärdsudd K, Welin L, Tibblin G, Björntorp P. Obesity, adipose tissue distribution and health in men: the study of men born in 1913. *Appetite* 1989; 13: 37-44.
 60. Lapidus L, Bengtsson C, Hällström T, Björntorp P. Obesity, adipose tissue distribution and health in women: results from a population study in Gothenburg, Sweden. *Appetite* 1989; 13: 25-35.
 61. Rosmond R, Lapidus L, Marin P, Björntorp P. Mental distress, obesity and body fat distribution in middle-aged men. *Obes Res* 1996; 4: 245-52.
 62. Kaye AS, Folsom AR, Prineas RJ, Potter JD, Gapstur SM. The association of body fat distribution with lifestyle and reproductive factors in a population study of postmenopausal women. *Int J Obes* 1990; 14:583-91.
 63. Björntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl* 1988; 723: 121-34.
 64. Björntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 291-302.
 65. Marin P, Darin N, Amemiya T, Andersson B, Jern S, Björntorp P. Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. *Metabolism* 1992; 41: 882-6.
 66. Pasquali R, Anconetani B, Chattat R, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and its relationship to the autonomic nervous system in women with visceral and subcutaneous obesity: effects of the corticotropin-releasing factor/arginine-vasopressin test and of stress. *Metabolism* 1996; 45: 351-6.
 67. Yoshida S, Yamashita S, Tokunaga K, et al. Visceral fat accumulation and vascular complications associated with VMH lesioning of spontaneously non-insulin dependent diabetic GK rat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 909-16.
 68. Bray GA. Hypothalamic and genetic obesity: an appraisal of the autonomic hypothesis and the endocrine hypothesis. *Int J Obes* 8(suppl 1): 119-37, 1984.
 69. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *N Engl J Med* 1997; 337: 396-407.
 70. Walston J, Silver K, Bogardus C, et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β_3 -adrenergic-receptor gene. *N Engl J Med* 1995; 333: 343-7.
 71. Clément K, Vaisse C, Manning BSJ, et al. Genetic variation in the β_3 -adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med* 1995; 333: 352-4.
 72. Sipiläinen R, Uusitupa M, Heikkinen S, Rissanen A, Laakso M. Polymorphism of the β_3 -adrenergic receptor gene affects basal metabolic rate in obese Finns. *Diabetes* 1997; 46: 77-80.
 73. Kim-Motoyama H, Yasuda K, Yamaguchi T, et al. A mutation of the beta 3-adrenergic receptor is associated with visceral obesity but decreased serum triglyceride. *Diabetologia* 1997; 40: 469-72.

Informação sobre os autores

** Serviço de Medicina 3, Hospital de S. João, Depart. de Medicina da Faculdade de Medicina do Porto (FMP)

*** Serviço de Psiquiatria, Hospital de S. João, FMP

**** Serviço de Higiene e Epidemiologia, FMP