

## Relação entre o Paratormônio e Depressão na Insuficiência Cardíaca

*Relationship between Parathyroid Hormone and Depression in Heart Failure*

Hakan Altay<sup>1</sup>, Ali Zorlu<sup>2</sup>, Halil Tolga Kocum<sup>1</sup>, Senol Demircan<sup>1</sup>, Nuryil Yilmaz<sup>3</sup>, Mehmet Birhan Yilmaz<sup>4</sup>

Department of Cardiology, Baskent University Faculty of Medicine<sup>1</sup>, Adana; Department of Cardiology, Bulank State Hospital<sup>2</sup>, Mus; Department of Psychiatry, Sivas State Hospital<sup>3</sup>; Department of Cardiology, Cumhuriyet University Faculty of Medicine<sup>4</sup>, Sivas - Turkey

### Resumo

**Fundamento:** Tem-se observado que a depressão é preditora de reinternação e mortalidade na insuficiência cardíaca. O hormônio da paratireoide é um biomarcador novo e promissor que pode predizer a internação, a capacidade funcional e a mortalidade na insuficiência cardíaca.

**Objetivo:** Nosso objetivo foi investigar a associação da depressão aos níveis séricos de hormônio da paratireoide em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica.

**Métodos:** Cem pacientes ambulatoriais consecutivos com IC sistólica com fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 40% foram examinados prospectivamente. Todos os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais, incluindo análises de peptídeo natriurético cerebral e de hormônio da tireoide. Os pacientes foram convidados a completar o Inventário de Depressão de Beck-II.

**Resultados:** Cinquenta e um pacientes (51%) apresentavam escore de BDI ruim (escore de BDI > 18). Esses pacientes apresentavam níveis de hormônio da paratireoide significativamente mais elevados em comparação com aqueles com bons escores de BDI ( $133 \pm 46$  pg/ml versus  $71 \pm 26$  pg/ml,  $p < 0,001$ ). No modelo de regressão logística multivariada, constatou-se que o nível do hormônio da tireoide (razão de chances (OR) = 1.035,  $p = 0,003$ ), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (OR = 0,854,  $p = 0,004$ ), classe funcional III / IV (OR = 28,022,  $p = 0,005$ ), C-reactive protein (CRP) (OR = 1,088,  $p = 0,020$ ) e presença de edema pré-tibial (OR = 12,341,  $p = 0,033$ ) constituíam preditores independentes de depressão moderada a importante após o ajuste de outros possíveis fatores de confusão.

**Conclusão:** Pacientes com insuficiência cardíaca sistólica com depressão moderada a importante apresentavam níveis séricos elevados de hormônio da tireoide e CRP, capacidade funcional ruim e fração de ejeção do ventrículo esquerdo mais baixa. A associação da depressão com esses parâmetros pode explicar a contribuição da depressão para a internação e a mortalidade na insuficiência cardíaca. (Arq Bras Cardiol 2012;99(4):915-923)

**Palavras-chave:** Hormônio paratireoideo; depressão; insuficiência cardíaca/mortalidade; proteína C-reativa.

### Abstract

**Background:** Depression has been found to be a predictor of rehospitalization and mortality in heart failure (HF). Parathyroid hormone (PTH) is a novel promising biomarker that can predict hospitalization, functional status and mortality in HF.

**Objective:** We aimed to investigate the association of depression with serum PTH levels in patients with systolic HF.

**Methods:** A total of consecutive 100 outpatients with systolic HF having left ventricular ejection fraction (LVEF) < 40%, were prospectively studied. All patients underwent laboratory tests, including brain natriuretic peptide (BNP) and PTH analyses. The patients were asked to complete the Beck Depression Inventory- II (BDI).

**Results:** Fifty-one patients (51%) were shown to have poor BDI score (BDIS > 18). Patients with poor BDI score had significantly higher PTH levels compared to those with good BDIS ( $133 \pm 46$  pg/ml vs.  $71 \pm 26$  pg/ml,  $p < 0.001$ ). In multivariable logistic regression model, PTH level (Odds ratio (OR) = 1.035,  $p = 0.003$ ), LVEF (OR = 0.854,  $p = 0.004$ ), NYHA functional class III/IV (OR = 28.022,  $p = 0.005$ ), C-reactive protein (CRP) (OR = 1.088,  $p = 0.020$ ), and presence of pretibial edema (OR = 12.341,  $p = 0.033$ ) were found to be independent predictors of moderate to severe depression after adjustment of other potential confounders.

**Conclusion:** Systolic HF patients with moderate to severe depression had higher serum levels of PTH and CRP, poor functional status and lower LVEF. The association of depression with such parameters might explain the contribution of depression to hospitalization and mortality in HF. (Arq Bras Cardiol 2012;99(4):915-923)

**Keywords:** Parathyroid hormone; depression; heart failure/mortality; C-reactive protein.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Hakan Altay•

Baskent University. Postal Code 01250, Adana, Turkey.

E-mail: sakaltay@yahoo.com, sakaltay@gmail.com

Artigo recebido em 22/04/12; revisado em 30/04/12; aceito em 31/07/12.

## Introdução

A insuficiência cardíaca crônica (IC) é uma doença altamente prevalente e onerosa no mundo inteiro. Sintomas de depressão e sinais depressivos ocorrem em 24 a 42% dos pacientes com IC<sup>1</sup>. A depressão clinicamente significativa é mais prevalente na IC avançada.<sup>1</sup> Quando presentes, a depressão e os sintomas depressivos estão associados a capacidades funcionais e sobrevidas prejudicadas, além de baixa complacência e menor resposta ao tratamento e maior uso de serviços de saúde, incluindo hospitalizações e serviços ambulatoriais.

Observou-se que diversos fatores, incluindo a hipovitaminose D, o aldosteronismo, o uso crônico de furosemida e insuficiência renal comprometida contribuem para o aparecimento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com IC<sup>2</sup>. A associação da concentração sérica de paratormônio intacto (PTH) com a gravidade e o prognóstico da IC tem sido relatada recentemente<sup>3</sup>. A insuficiência cardíaca e a depressão apresentam alguns aspectos fisiopatológicos comuns, pois ambas causam o aumento dos níveis de citocinas inflamatórias circulantes<sup>4</sup>.

Em vista desses resultados, buscou-se verificar o papel do PTH na predição da depressão clinicamente significativa em pacientes com IC sistólica internados em um hospital terciário para a visita de controle ambulatorial.

## Métodos

Cem pacientes consecutivos com IC sistólica (fração de ejeção ventricular esquerda < 40%) foram registrados prospectivamente entre novembro de 2010 e setembro de 2011 em centros participantes. Pacientes com doença renal em estágio terminal em tratamento de hemodiálise, doença pulmonar primária, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica moderada a importante, doenças musculoesqueléticas, infarto do miocárdio ou angina instável nos últimos três meses, infecção aguda ou crônica, doenças inflamatórias como a sepse, artrite ou doença sistêmica do tecido conjuntivo, doença coronariana sintomática ou doença vascular periférica, etilismo de longo prazo, cardiopatia valvar ou válvula cardíaca artificial, doença maligna, doença hepática, tireoidiana, paratireoidiana, da glândula suprarrenal ou doença da hipófise, pacientes com sinais iminentes e sintomas de descompensação ou aqueles que foram hospitalizados por descompensação recente, além de pacientes sem sintomas estáveis por pelo menos um mês, foram excluídos.

Após a obtenção do consentimento informado, todos os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais, incluindo análises de Peptídeo Natriurético Cerebral (BNP) e de PTH. Os níveis séricos de PTH intacto foram medidos usando o ensaio Immulite de PTH intacto (Diagnostics produto Corporation, 2000, Los Angeles, Califórnia). A faixa estabelecida normal para este ensaio foi de 10 – 65 pg/ml.

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação da depressão por meio da escala do Inventário de Depressão de Beck-II (BDI). Nessa escala, os pacientes foram classificados da seguinte forma:

- De 0 a 9 pontos: sem depressão ou com depressão mínima;
- De 10 a 18 pontos: pacientes com depressão leve;
- De 19 a 29 pontos: depressão moderada;
- De 30 a 63 pontos: depressão importante.

De acordo com o resultado da avaliação do BDI-II, os pacientes foram classificados em dois grupos: grupo 1 — composto por pacientes com pontuação menor ou igual a 18 pontos na escala BDI-II (ausência de depressão ou depressão mínima ou leve, escore de BDI bom), e grupo 2 — composto por pacientes com pontuação superior a 18 (depressão moderada ou grave, escore de BDI ruim)<sup>5</sup>. Os pacientes foram classificados em quatro grupos com base na classe funcional da New York Heart Association (NYHA). O consenso cego de dois médicos experientes foi necessário para a classificação das classes funcionais. Em casos de desacordo, uma terceira opinião foi obtida junto a um médico especialista.

A hipertensão foi definida como pressão arterial > 140/90 mmHg em > 2 ocasiões durante as medições no consultório ou por meio de tratamento anti-hipertensivo. A diabetes *mellitus* foi definida como glicemia de jejum > 126 mg/dl ou uso de tratamento antidiabético. A isquemia como etiologia da IC foi registrada caso houvesse histórico de infarto do miocárdio ou intervenção coronariana ou estenose coronariana documentada > 50%. Aqueles que continuaram fumando durante a primeira internação foram considerados fumantes. O índice de massa corporal foi calculado por meio da divisão do peso em quilogramas pela altura ao quadrado em metros. O *clearance* estimado de creatinina foi calculado a partir dos valores da creatinina sérica utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault<sup>6</sup>. Achados de ritmo, medicamentosos e hemodinâmicos como frequência cardíaca e pressões arteriais sistólica e diastólica foram avaliados. A presença da hospitalização por IC ao longo dos seis meses anteriores foi cuidadosamente considerada.

Todos os pacientes foram submetidos ao ecocardiograma bidimensional transtorácico durante a primeira visita. Exames ecocardiográficos foram realizados com o sistema Vivid 7 (GE Healthcare, Wauwatosa, Wisconsin), com sondas de 2,5 MHz a 5 MHz em todos os centros participantes. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi calculada pelo método de Simpson modificado. As dimensões das câmaras foram definidas de acordo com as diretrizes recentes<sup>7</sup>. O fluxo diastólico transmitral foi obtido por Doppler pulsátil a partir de uma vista no corte apical de quatro câmaras com o volume da amostra do Doppler pulsátil posicionado perpendicularmente ao jato de influxo previamente identificado com o uso de Doppler em cores. As velocidades iniciais e finais de influxo diastólico mitral foram designadas como E e A, respectivamente. O volume da amostra da imagem do Doppler tecidual pulsátil guiado bidimensionalmente foi posicionado ao nível do anel valvar mitral lateral, medindo a velocidade diastólica inicial anular mitral, designada como E'. A pressão de enchimento do ventrículo esquerdo foi estimada utilizando a razão de E para E', designada como E/E'<sup>8</sup>. A excursão sistólica do plano anular da valva tricúspide (TAPSE) foi medida utilizando ecocardiograma modo M guiado pela imagem bidimensional da vista no corte apical

de quatro câmaras com o cursor posicionado na parede livre do anel tricúspide<sup>9</sup>.

As variáveis contínuas foram expressas como média  $\pm$  DP ou mediana (faixa interquartil) na presença de distribuição anormal, e as variáveis categóricas como porcentagens. A análise da curva característica operador-receptor foi realizada para identificar o ponto de corte ideal de PTH (no qual a sensibilidade e a especificidade seriam máximas) para a predição de escore de BDI ruim. As áreas sobre a curva (AUC) foram calculadas como medidas da exatidão dos testes. Comparamos a AUC com o uso do teste Z. Os pacientes foram divididos em duas categorias: escore de BDI ruim (Grupo I) ou bom (Grupo II). As comparações entre grupos de pacientes foram feitas utilizando o teste  $\chi^2$  para as variáveis categóricas, teste *t* de Student para amostras independentes para variáveis contínuas com distribuição normal e o teste *U* de Mann-Whitney para distribuições desiguais. As correlações foram avaliadas utilizando-se os testes de correlação de Pearson ou de Spearman. Utilizamos a análise univariada de riscos proporcionais de cox para quantificar a associação das variáveis com a depressão moderada a severa. As variáveis consideradas estatisticamente significativas na análise univariada e outros possíveis fatores de confusão foram usados em um modelo de regressão logística multivariada com o método *forward stepwise* a fim de determinar os preditores independentes da depressão moderada a severa. Todos os procedimentos estatísticos foram realizados utilizando o software SPSS versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Um valor de *p* de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

O estudo foi realizado em conformidade com a Declaração de Helsinque para pesquisas em seres humanos, aprovado pelo comitê de ética institucional como parte de amplo estudo.

## Resultados

Considerando toda a coorte, a idade média dos pacientes foi de  $64 \pm 12$  anos (54% de homens). O nível médio de PTH foi de  $101 \pm 48$  pg/ml. As características demográficas, clínicas e ecocardiográficas dos pacientes do estudo, de acordo com o escore de BDI estão relacionadas na Tabela 1. Cinquenta e um pacientes (51%) demonstraram ter depressão moderada a importante (escore de BDI > 18). Pacientes com depressão clinicamente significativa (escore de BDI > 18) apresentaram níveis de PTH significativamente mais elevados em comparação com aqueles com depressão leve, mínima ou nenhuma (escore de BDI  $\leq$  18) ( $133 \pm 46$  pg/ml *versus*  $71 \pm 26$  pg/ml, *p* < 0,001). Os níveis médios de PTH aumentavam à medida que o escore de BDI aumentava (Figura 1). Pacientes com escore de BDI ruim apresentavam níveis significativamente mais elevados de PCR e BNP e menores níveis de sódio e de clearance de creatinina. Esses pacientes também apresentaram menor FEVE e maior tamanho do AE e razão E/E' em comparação aos pacientes com depressão ou mínima ou ausência de depressão (escore de BDI  $\leq$  18). O sexo feminino foi o mais frequente entre aqueles com escore de BDI ruim (Tabela 1). O índice de escore de depressão de Beck esteve correlacionado com a classe funcional (*r* = 0,862, *p* < 0,001), níveis de BNP (*r* = 0,625,

Tabela 1 - Características basais do grupo de estudo

	Todos os pacientes (n:100)	Escore de Depressão de Beck		Valor de p
		$\leq 18$ (n:49)	> 18 (n:51)	
<b>Características basais</b>				
Idade média (anos)	65 $\pm$ 13	63 $\pm$ 11	67 $\pm$ 14	0,108
Sexo feminino	46 (46%)	17 (35%)	29 (57%)	0,026
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	27 $\pm$ 4	27 $\pm$ 4	28 $\pm$ 4	0,711
Etiologia isquêmica	55 (55%)	30 (61%)	25 (49%)	0,219
Hipertensão	52 (52%)	28 (57%)	24 (47%)	0,313
Diabetes mellitus	37 (37%)	15 (31%)	22 (43%)	0,194
Tabagismo	38 (38%)	22 (45%)	16 (31%)	0,163
Duração da doença (anos)	4 $\pm$ 4	3 $\pm$ 3	6 $\pm$ 5	0,001
Fibrilação Atrial	26 (26%)	12 (25%)	14 (28%)	0,821
Reinternação relacionada à IC	50 (50%)	10 (20%)	40 (78%)	< 0,001
<b>Achados hemodinâmicos</b>				
Classe Funcional da NYHA (média $\pm$ DP)	2,3 $\pm$ 1,0	1,5 $\pm$ 0,6	3,0 $\pm$ 0,8	< 0,001
Classe Funcional da NYHA, III/IV	40 (40%)	2 (4%)	38 (75%)	< 0,001
Frequência cardíaca (batimentos/min)	88 $\pm$ 19	85 $\pm$ 21	91 $\pm$ 17	0,110
Pressão arterial sistólica (mmHg)	124 $\pm$ 25	128 $\pm$ 25	121 $\pm$ 21	0,024

Pressão arterial diastólica (mmHg)	76 ± 13	77 ± 11	75 ± 14	0,205
Edema pré-tibial	48 (48%)	12 (25%)	36 (71%)	<0,001
<b>Parâmetros ecocardiográficos</b>				
Fração de ejeção do VE (%)	31 ± 10	37 ± 8	25 ± 9	< 0,001
Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (cm)	5,7 ± 0,8	5,6 ± 0,7	5,9 ± 0,8	0,047
Diâmetro sistólico do VE (cm)	4,5 ± 0,9	4,2 ± 0,7	4,7 ± 0,9	0,003
Tamanho do átrio esquerdo (cm)	4,4 ± 0,5	4,3 ± 0,5	4,6 ± 0,5	0,002
Velocidade E /A (m/sn)	1,2 ± 1,1	1,1 ± 1,0	1,3 ± 1,3	0,309
Razão E/E'	12,2 ± 17	7,6 ± 5,1	16,7 ± 22,3	< 0,001
Disfunção diastólica do VE	57 (57%)	27 (55%)	30 (59%)	0,707
Excursão sistólica do plano anular da valva tricúspide	1,7 ± 0,4	1,9 ± 0,3	1,4 ± 0,4	< 0,001
Dilatação do ventrículo direito	13 (13%)	4 (8%)	9 (18%)	0,154
<b>Achados laboratoriais</b>				
Hemoglobina (g/dL)	12,8 ± 1,8	13,1 ± 1,5	12,5 ± 2,1	0,119
Peptídeo natriurético cerebral (pg/ml)	1148 ± 1189	464 ± 525	1805 ± 1280	< 0,001
Paratormônio (pg/ml)	103 ± 49	71 ± 26	133 ± 46	< 0,001
Hormônios tireoidianos	1,6 ± 1,9	1,5 ± 2,2	1,7 ± 1,5	0,172
Clearance de creatinina (ml/min)	80 ± 41	93 ± 38	68 ± 39	< 0,001
Proteína C-reativa (mg/l)	13,5 ± 16,7	7,4 ± 5,8	19,4 ± 21	< 0,001
Alanina aminotransferase	66 ± 232	45 ± 137	87 ± 297	0,564
Aspartato aminotransferase (IU/L)	68 ± 199	64 ± 240	72 ± 151	0,148
Sódio (mmol/L)	137 ± 12	140 ± 3,0	134 ± 16	0,001
Potássio (mmol/L)	4,4 ± 0,7	4,3 ± 0,4	4,5 ± 0,9	0,071
<b>Medicação</b>				
Betabloqueadores	81 (81%)	38 (78%)	43 (84%)	0,388
Inibidores da ECA/ARB	83 (83%)	41 (84%)	42 (82%)	0,860
Agentes antiplaquetários	84 (84%)	41 (84%)	43 (84%)	0,930
Nitrato	29 (29%)	12 (25%)	17 (33%)	0,329
Estatinas	34 (34%)	18 (37%)	16 (31%)	0,571
Espironolactona	33 (33%)	8 (16%)	25 (49%)	< 0,001
Furosemda	65 (65%)	23 (47%)	42 (82%)	< 0,001

IC: Insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association; VE: Ventrículo esquerdo; ECA: Enzima conversora da angiotensina; BRA: Bloqueador do receptor de angiotensina.

$p < 0,001$ ), níveis de PTH ( $r = 0,753$ ,  $p < 0,001$ ), razão E/E' ( $r = 0,374$ ,  $p < 0,001$ ), FEVE ( $r = -0,572$ ,  $p < 0,001$ ), CC ( $r = -0,404$ ,  $p < 0,001$ ), e níveis de PCR ( $r = 0,336$ ,  $p = 0,001$ ).

Além disso, os níveis séricos de PTH estiveram correlacionados com a classe funcional NYHA ( $p < 0,001$ ), níveis de BNP ( $p < 0,001$ ), razão E/E' ( $p < 0,001$ ), TAPSE ( $p < 0,001$ ), FEVE ( $p < 0,001$ ), CC ( $p < 0,001$ ), presença de edema pré-tibial ( $p < 0,001$ ), reinternação relacionada à IC ( $p < 0,001$ ) e níveis de PCR ( $p = 0,002$ ) (Tabela 2).

O paratormônio, FEVE, classe funcional III / IV da NYHA, PCR, edema pré-tibial, reinternação relacionada à IC, razão E/E', TAPSE, BNP, duração da doença, sódio sérico, tamanho do AE, cardiopatias congênitas (CC), diâmetro sistólico do

ventrículo esquerdo, e o sexo feminino estiveram associados a um escore de BDI ruim na análise univariada. No modelo de regressão logística multivariada, o nível de PTH (razão de chances (OR) = 1,035,  $p = 0,003$ ), FEVE (OR = 0,854,  $p = 0,004$ ), classe funcional III/IV da NYHA (OR = 28,022,  $p = 0,005$ ), PCR (OR = 1,088,  $p = 0,020$ ) e presença de edema pré-tibial (OR = 12,341,  $p = 0,033$ ) constituíam preditores independentes de escore de BDI ruim após o ajuste de outros possíveis fatores de confusão (Tabela 3).

Em face da diferença nos níveis de PTH entre os pacientes com depressão clinicamente significativa, isto é, depressão moderada ou severa (escore de BDI > 18), e aqueles com ausência de depressão ou depressão mínima ou leve (escore de BDI ≤ 18), foi construída uma curva ROC, que identificou

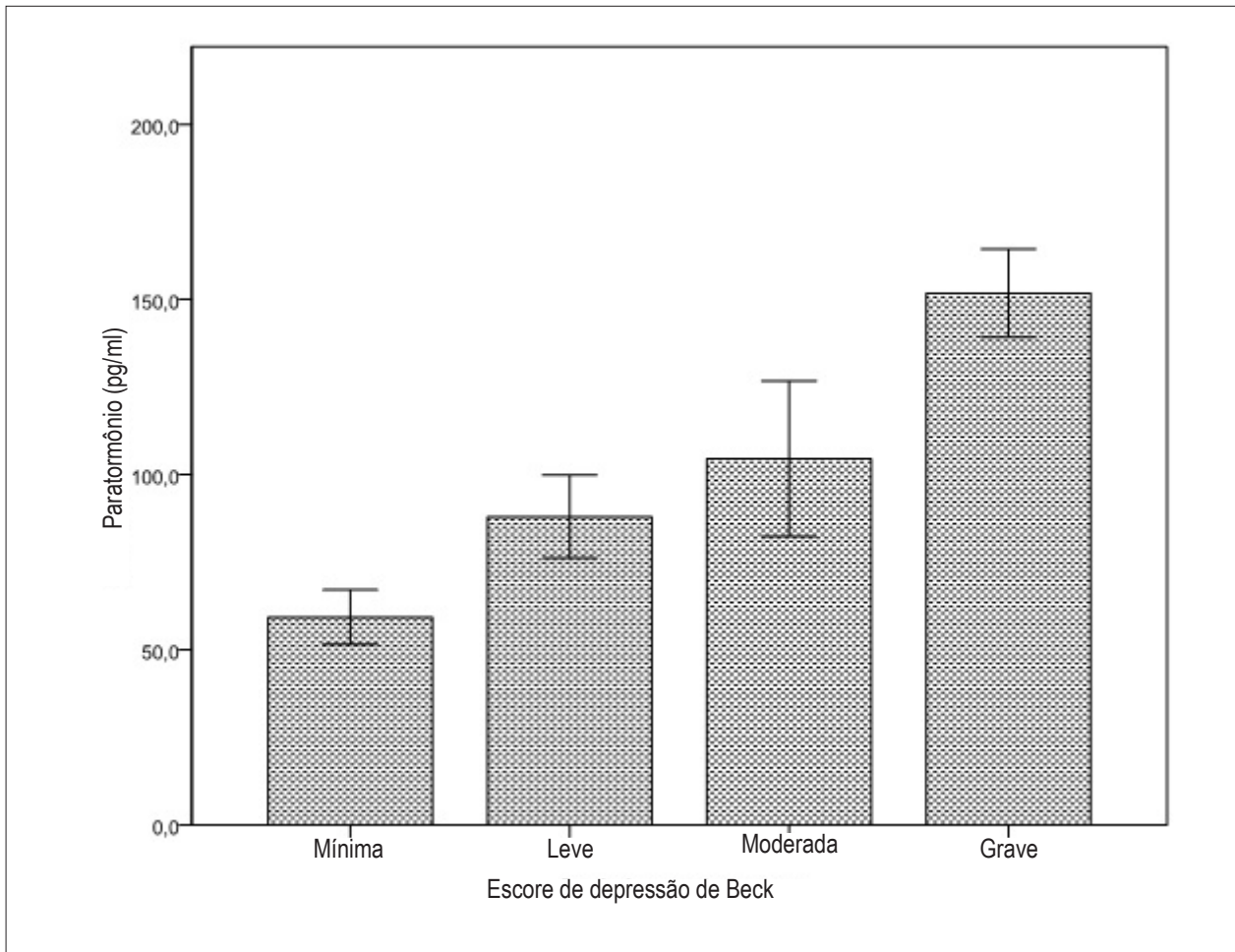


Fig. 1 – Comparação dos níveis de paratormônio entre quatro grupos.

o nível de PTH 99 pg/ml como o melhor ponto de corte com sensibilidade de 76,5% e especificidade de 87,8% (área sob a curva de 0,871, intervalo de confiança de 95%, 0,789-0,929 – Figura 2).

## Discussão

Não só a incidência da depressão aumenta com a presença de IC, mas também está relacionada à sua gravidade, sendo mais frequente em casos avançados de IC<sup>10</sup>. O presente estudo demonstrou que a depressão esteve associada com os parâmetros clínicos, ecocardiográficos e laboratoriais, todos os quais tendo sido considerados preditores da IC avançada. O estudo também demonstrou que a relação entre o PTH sérico e a depressão clinicamente significativa manteve-se independente das características clínicas e das respectivas características demográficas, como a FEVE, classe funcional NYHA, PCR, reinternação relacionada à IC, duração da doença e sexo feminino.

Um estudo recente demonstrou que altos níveis séricos de PTH estiveram fortemente associadas com a IC avançada<sup>11</sup>. Essa associação é explicada pelo fato de que o hiperparatiroidismo

secundário pode contribuir para a doença sistêmica que acompanha a IC avançada<sup>12</sup>. Essa doença sistêmica e a cronicidade da IC podem contribuir para a depressão. Já havia sido demonstrada<sup>13</sup> a associação de distúrbios depressivos e hiperparatiroidismo primário, quando se acreditava que a hipercalcemia resultante era o mecanismo responsável pela produção de sintomas depressivos. Acredita-se que altos níveis séricos de PTH estejam relacionados à indução sistêmica do estresse oxidativo que leva à lesão tecidual e contribui para a fisiopatologia da IC<sup>14</sup>. O aumento do estresse oxidativo também pode desempenhar um papel fundamental na fisiopatologia da depressão na IC crônica<sup>15</sup>. Independentemente da existência de uma relação de causa e efeito, é muito óbvio que os altos níveis circulantes de PTH e a depressão estão intrinsecamente associados, principalmente em pacientes com IC sistólica avançada.

Recentemente, demonstrou-se a associação dos baixos níveis de vitamina D com a mortalidade na IC<sup>16</sup>. Essa associação pode ocorrer diretamente ou por meio da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)<sup>17</sup>. A associação da deficiência de vitamina D e depressão é demonstrada na população em geral<sup>18</sup> e na população com IC<sup>19</sup>. Os receptores

Tabela 2 – Coeficientes de correlação do paratormônio

	r	Valor de p
Classe funcional da NYHA	0,784	< 0,001
Peptídeo natriurético cerebral (pg/ml)	0,748	< 0,001
Excursão sistólica do plano anular da valva tricúspide	- 0,731	< 0,001
Razão E/E'	0,709	< 0,001
Reinternação relacionada à IC	0,690	< 0,001
Edema pré-tibial	0,653	< 0,001
Clearance de creatinina (ml/min)	- 0,552	< 0,001
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)	- 0,498	< 0,001
Sódio (mmol/L)	- 0,494	< 0,001
Tamanho do átrio esquerdo (cm)	0,442	< 0,001
Duração da doença (anos)	0,437	< 0,001
Frequência cardíaca (batimentos/min)	0,367	< 0,001
Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (cm)	0,317	0,001
Dilatação do ventrículo direito	0,314	0,001
Proteína C-reativa (mg/l)	0,302	0,002
Pressão arterial sistólica (mmHg)	- 0,296	0,003
Sexo feminino	- 0,275	0,006
Pressão arterial diastólica (mmHg)	- 0,239	0,017
Fibrilação Atrial	0,234	0,019
Potássio (mmol/L)	0,224	0,025
Uso de espironolactona	0,499	< 0,001
Uso de furosemida	0,710	< 0,001

IC: Insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association; VE: Ventrículo esquerdo; ECA: Enzima conversora da angiotensina; BRA: Bloqueador do receptor de angiotensina.

da vitamina D estão presentes no cérebro, e o sistema nervoso central contém as enzimas necessárias para a hidroxilação da vitamina D, fazendo com que seja biologicamente plausível que a vitamina D esteja associada com a atividade cerebral e, assim, com a depressão<sup>20</sup>. A imobilização e o comportamento antissocial de pacientes com insuficiência cardíaca, consideravelmente mais proeminente quando são depressivos, pode levar à exposição inadequada à luz solar e, portanto, deficiência de vitamina D. Baixos níveis séricos de vitamina D ou, mais precisamente, atividade biológica inadequada da vitamina D provoca excesso de PTH sérico. Em virtude desse fato, pode-se supor que as associações entre baixas concentrações de atividade de vitamina D com desfechos cardiovasculares e depressão podem ser indiretamente demonstradas pela presença de excesso de PTH sérico.

Nosso estudo também demonstrou que o PCR é um forte preditor independente de depressão clinicamente significativa. Há círculo vicioso entre a IC e a inflamação porque se observa a associação entre os marcadores inflamatórios, tais como a IL-6 e a PCR, ao agravamento da função cardíaca e IC sistólica avançada<sup>21</sup>. Além disso, níveis elevados de marcadores

inflamatórios também são encontrados em pacientes com depressão, mas sem IC<sup>22</sup>.

Fazem-se necessárias investigações adicionais para compreender a possível interação entre a depressão, aumento dos níveis de PTH e PCR na fisiopatologia da IC sistólica, os quais podem ser meros marcadores ou podem levar à causalidade. Sabe-se que a depressão é pouco reconhecida e tratada de maneira insuficiente em pacientes com IC<sup>23</sup>. Nossos dados mostram que níveis elevados de PTH e PCR podem facilitar o reconhecimento precoce da depressão clinicamente significativa em pacientes ambulatoriais com IC que possuem FEVE baixa e classe funcional NYHA alta concomitantemente.

O BNP é amplamente utilizado como biomarcador para definir o diagnóstico e o prognóstico em pacientes com IC<sup>24</sup>. Em nosso estudo, demonstramos que pacientes com depressão clinicamente significativa apresentaram níveis significativamente mais elevados de BNP. No entanto, quando da inclusão de outros possíveis fatores de confusão, níveis elevados de BNP não predisseram escores de BDI ruins. Esse resultado difere de um estudo realizado recentemente, que relatou que o BNP

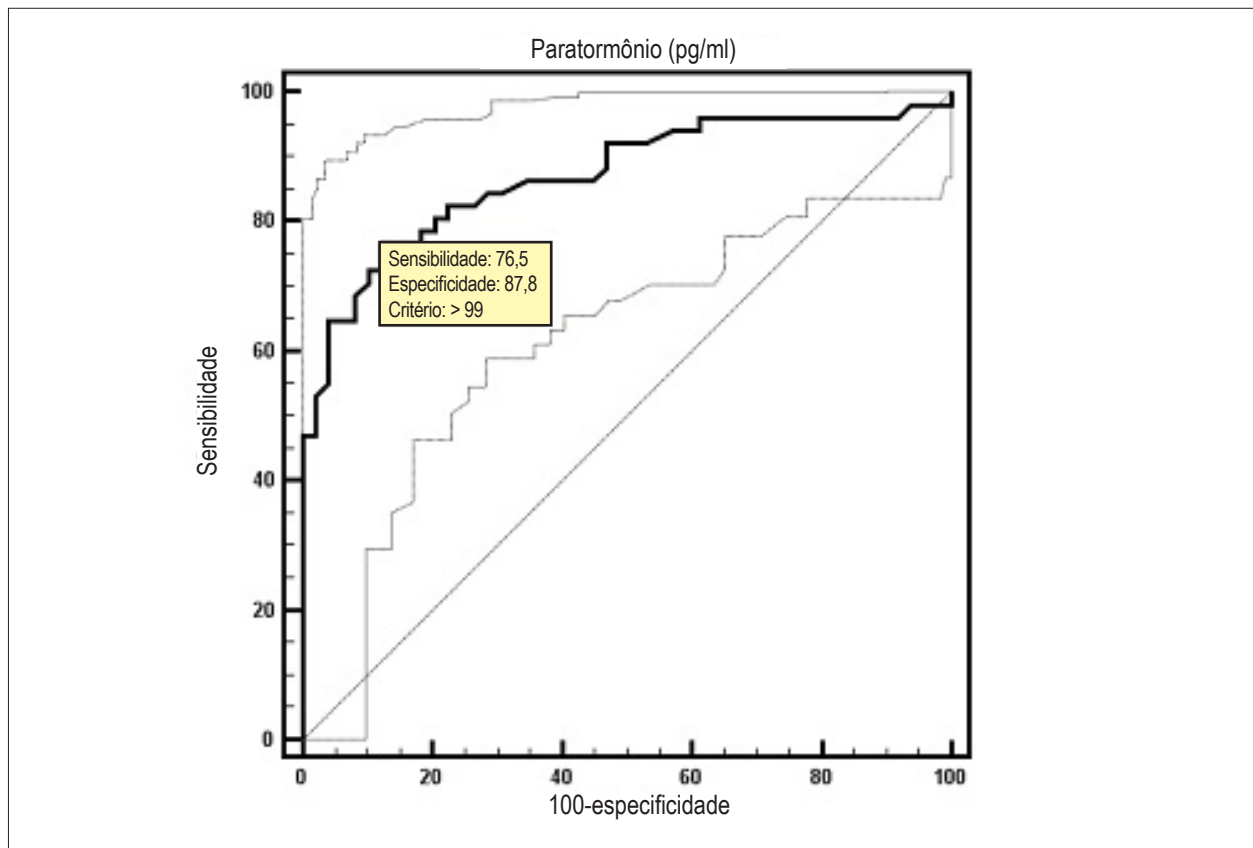


Fig. 2 – Curva ROC para PTH para prever escore de BDI ruim.

atuava como preditor da depressão grave em pacientes com IC<sup>25</sup>. Reconhece-se que a alteração na carga (volume) dos ventrículos afeta o seu nível no sangue. No entanto, o PTH parece ser secretado após uma longa cadeia de reações no organismo, não sendo afetado pelo volume<sup>26</sup>.

Outros preditores independentes de depressão clinicamente significativa foram FEVE baixa e classe funcional NYHA alta, que demonstraram uma associação bem estabelecida com a depressão em pacientes com IC em estudos anteriores<sup>1</sup>. Assim como estudos anteriores, o presente estudo relatou que o sexo feminino esteve associado à depressão clinicamente significativa<sup>1</sup>. Demonstrou-se que a internação relacionada à insuficiência cardíaca é significativamente mais comum em pacientes com depressão clinicamente (Tabela 1). Esse resultado é o mesmo encontrado na literatura, que relata que os pacientes deprimidos estiveram hospitalizados cerca de três vezes mais frequentemente do que os não deprimidos, e que a depressão aumentou os custos do tratamento da IC em 25 - 40%<sup>9</sup>.

Algumas limitações no estudo atual devem ser mencionadas. O tamanho da amostra, embora calculada antes do estudo, não é suficiente para tirar conclusões definitivas. Além disso, o comportamento e o nível sérico de PTH em pacientes com bloqueio do SRAA é imprevisível, particularmente entre aqueles que possuem agente de bloqueio da aldosterona. No entanto, vale ressaltar que este estudo não se destina a testar o comportamento temporal do PTH com a terapia, e todos os pacientes encontravam-se clinicamente estáveis e sob terapia para IC crônica estável com doses estáveis. Assim, julgamos que a discussão da interação

entre fatores de confusão e o PTH não pode ir além de mera hipótese. No entanto, a associação do PTH à depressão (escore de BDI ruim) aqui apresentada é forte e independente, e a interação univariada entre o bloqueio da aldosterona e escore de BDI ruim se perderam no teste multivariado.

Conclui-se que a prevalência da depressão na insuficiência cardíaca avançada é alta; os pacientes com depressão apresentam maiores níveis de PTH e PCR do que pacientes não deprimidos; e quanto mais alta a classe funcional NYHA do paciente, maior a chance de depressão clinicamente significativa. Níveis elevados de PTH e PCR em um paciente ambulatorial com IC sistólica estável deve sugerir a possibilidade de depressão clinicamente significativa, em especial na presença de classe funcional NYHA alta.

#### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

#### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

#### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Tabela 3 – Preditores univariados e multivariados do escore ruim de depressão de Beck

Variáveis	Univariados			Multivariados		
	OR	p	IC 95%	OR	p	IC 95%
<b>Variáveis estatisticamente significativas</b>						
Paratormônio (pg/ml)	1,043	< 0,001	1,026-1,059	1,035	0,003	1,012-1,059
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)	0,855	< 0,001	0,801-0,912	0,854	0,004	0,767-0,950
Classe funcional da NYHA, III/IV	19,388	< 0,001	5,992-62,736	28,022	0,005	2,776-282,908
Proteína C-reativa (mg/l)	1,092	0,003	1,029-1,158	1,088	0,020	1,014-1,168
Edema pré-tibial	7,400	< 0,001	3,048-17,966	12,341	0,033	1,220-124,857
Sexo feminino	2,481	0,028	1,106-5,567			
Duração da doença (anos)	1,243	0,001	1,089-1,418			
Reinternação relacionada à IC	14,182	<0,001	5,412-37,160			
Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (cm)	2,153	0,005	1,255-3,694			
Tamanho do átrio esquerdo (cm)	3,415	0,004	1,479-7,886			
Razão E/E'	1,241	< 0,001	1,105-1,394			
Excursão sistólica do plano anular da valva tricúspide	0,021	< 0,001	0,004-0,104			
Peptídeo natriurético cerebral (pg/ml)	1,002	< 0,001	1,001-1,003			
Clearance de creatinina (ml/min)	0,981	0,004	0,969-0,994			
Sódio (mmol/L)	0,812	0,001	0,719-0,917			
Uso de espironolactona	4,928	0,001	1,934-12,559			
Uso de furosemida	5,275	< 0,001	2,118-13,141			
<b>Variáveis que se correlacionaram com o paratormônio</b>						
Potássio (mmol/L)	1,749	0,085	0,926-3,304			
Dilatação do ventrículo direito	2,411	0,168	0,690-8,419			
Fibrilação atrial	0,857	0,736	0,350-2,099			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	0,987	0,127	0,970-1,004			
Pressão arterial diastólica (mmHg)	0,986	0,374	0,956-1,017			
Frequência cardíaca (batimentos/min)	1,018	0,115	0,996-1,041			

Todas as variáveis da Tabela 1 foram examinadas e somente aquelas com valores significativos de  $p < 0,05$  e correlacionados com o paratormônio são mostradas na análise univariada. Modelo de regressão logística multivariada incluindo todas as variáveis na análise univariada. IC: Intervalo de confiança; OR: Razão de chances.

## Referências

- Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(8):1527–37.
- Khouzam RN, Dishmon DA, Farah V, Flax SD, Carbone LD, Weber KT. Secondary hyperparathyroidism in patients with untreated and treated congestive heart failure. *Am J Med Sci.* 2006;331(1):30–4.
- Sugimoto T, Tanigawa T, Onishi K, Fujimoto N, Matsuda A, Nakamori S, et al. Serum intact parathyroid hormone levels predict hospitalisation for heart failure. *Heart.* 2009;95(5):395–8.
- Ferketich AK, Fergusson JP, Binkley PF. Depressive symptoms and inflammation among heart failure patients. *Am Heart J.* 2005;150(1):132–6.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561–71.
- Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31–41.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685–713.
- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(6):1527–33.
- Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2000;85(7):837–42.
- Norra C, Skobel EC, Arndt M, Schauerte P. High impact of depression in heart failure: early diagnosis and treatment options. *Int J Cardiol.* 2008;125(2):220–31.



- Altay H, Zorlu A, Binici S, Bilgi M, Yilmaz MB, Colkesen Y, *et al.* Relation of serum parathyroid hormone level to severity of heart failure. *Am J Cardiol.* 2012;109(2):252–6.
- Alsafwah S, Laguardia SP, Arroyo M, Dockery BK, Bhattacharya SK, Ahokas RA, *et al.* Congestive heart failure is a systemic illness: a role for minerals and micronutrients. *Clin Med Res.* 2007;5(4):238–43.
- Watson LC, Marx CE. New onset of neuropsychiatric symptoms in the elderly: possible primary hyperparathyroidism. *Psychosomatics.* 2002;43(5):413–7.
- Sun Y, Ahokas RA, Bhattacharya SK, Gerling IC, Carbone LD, Weber KT. Oxidative stress in aldosteronism. *Cardiovasc Res.* 2006;71(2):300–9.
- Michalakeas CA, Parissis JT, Douzenis A, Nikolaou M, Varounis C, Andreadou I, *et al.* Effects of sertraline on circulating markers of oxidative stress in depressed patients with chronic heart failure: a pilot study. *J Card Fail.* 2011;17(9):748–54.
- Schierbeck LL, Jensen TS, Bang U, Jensen G, Køber L, Jensen JE. Parathyroid hormone and vitamin D--markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(6):626–32.
- Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D (3) is a negative endocrine regulator of the rennin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110(2):229–38.
- Schneider B, Weber B, Frensch A, Stein J, Fritz J. Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. *J Neural Transm.* 2000;107(7):839–42.
- May HT, Bair TL, Lappé DL, Anderson JL, Horne BD, Carlquist JF, *et al.* Association of vitamin D levels with incident depression among a general cardiovascular population. *Am Heart J.* 2010;159(6):1037–43.
- Stumpf WE, Sar M, Clark SA, DeLuca HF. Brain target sites for 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Science.* 1982;215(4538):1403–5.
- Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, *et al.*; Val-HeFT Investigators. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation.* 2005;112(10):1428–34.
- Bremmer MA, Beekman AT, Deeg DJ, Penninx BW, Dik MG, Hack CE, *et al.* Inflammatory markers in late-life depression: results from a population-based study. *J Affect Disord.* 2008;106(3):249–55.
- Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(7):580–92.
- Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, *et al.* Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1997;96(2):509–16.
- Aguiar VB, Ochiai ME, Cardoso JN, Del Carlo CH, Morgado PC, Munhoz RT, *et al.* Relationship between depression, BNP levels and ventricular impairment in heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(6):732–37.
- Weber KT, Simpson RU, Carbone LD. Vitamin D and calcium dyshomeostasis-associated heart failure. *Heart.* 2008;94(1):540–1.