



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

**LUIZ ALBERTO CRAVO PINTO DE QUEIROZ**

**ESTUDO EXPLORATÓRIO DA RELAÇÃO ENTRE RAIVA E AFETOS  
NEGATIVOS COM DOR TORÁCICA AGUDA.**

**TESE DE DOUTORADO**

**Salvador- Bahia  
2018**

**LUIZ ALBERTO CRAVO PINTO DE QUEIROZ**

**ESTUDO EXPLORATÓRIO DA RELAÇÃO ENTRE RAIVA E AFETOS  
NEGATIVOS COM DOR TORÁCICA AGUDA.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Medicina e Saúde Humana

Orientador: Prof. Dr. Luís Cláudio Lemos Correia.

Salvador - Bahia  
2018

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

C824 Correia, Luís Cláudio Lemos  
Estudos exploratório da relação entre raiva e afetos negativos com dor torácica aguda. / Luiz Alberto Cravo Pinto de Queiróz. – 2018.  
106 f.: il. Color; 30cm.

Orientador: Prof. Dr. Luís Cláudio Lemos Correia

Doutor em Medicina e Saúde Humana.

Inclui bibliografia

1. Dor torácica. 2. Doença arterial coronariana. 3. Raiva. 4. Síndrome coronariana aguda. 5. Afeto negativo.  
I. Título.

CDU: 616.12

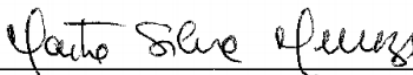
LUIZ ALBERTO CRAVO PINTO DE QUEIROZ

“ESTUDO EXPLORATÓRIO DA RELAÇÃO ENTRE RAIVA E AFETOS  
NEGATIVOS COM DOR TORÁCICA AGUDA”

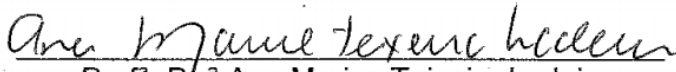
Tese apresentada à Escola  
Bahiana de Medicina e Saúde  
Pública, como requisito parcial para  
a obtenção do Título de Doutor em  
Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 25 de outubro de 2018.

**BANCA EXAMINADORA**



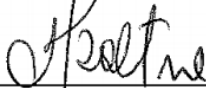
Prof.ª Dr.ª Marta Silva Menezes  
Doutora em Medicina e Saúde  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



Prof.ª Dr.ª Ana Marice Teixeira Ladeia  
Doutora em Medicina e Saúde  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



Prof.ª Dr.ª Carolina Villa Nova Aguiar  
Doutora em Psicologia  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



Prof.ª Dr.ª Mônica Ramos Daltro  
Doutora em Medicina e Saúde Humana  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



Prof.ª Dr.ª Rosa Garcia Lima  
Doutora em Medicina e Saúde  
Universidade Federal da Bahia, UFBA



A Nathália, Luísa, Daniel e Pedro, meus  
filhos.

A Beth, Minha Mulher e Companheira.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Luís Cláudio Correia, orientador gentil, brilhante e incentivador que aceitou ajudar um professor humanista e assistencialista a se tornar doutor.

À Equipe do RESCA, RDT do Hospital São Rafael, pela coleta dos dados, alimentação dos bancos de dados e ajuda constante, em especial Thiago, Luiza Lino e Vitor Calixto.

À Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública pelo incentivo e ajuda especialmente nas pessoas da Professora Maria Luísa Soliani, Ana Verônica Mascarenhas Batista e Marta Menezes e Eliana de Paula.

Aos Colegas da Disciplina de Clínica Médica Ambulatorial, pela ajuda incentivo e compreensão, especialmente Professores Nélia Araújo, Marcus Andrade, Eloina Nunes, Ana Cristina Reis, Pedro mota e Constança Cruz.

Aos colegas do curso de Pós-Graduação, especialmente da turma de Doutorado especial, pelo apoio mútuo e troca enriquecedora de informações e de incentivo.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação do Doutorado em Medicina e Saúde Humana pelos excelentes ensinamentos e agradável convivência.

Aos funcionários do setor de Pós-graduação da Escola Bahiana de Medicina pelo apoio competente.

Ao Professor Doutor Carlos Geraldo Guerreiro de Moura pelos inesquecíveis ensinamentos na área de Clínica Médica.

Aos Professores Luís Lyra, Gilberto Rebouças, Ramiro Mascarenhas, Raymundo Paraná, Igelmar Paes e aos Mestres da Escola Paulista de Medicina pelos ensinamentos em Gastroenterologia.

Ao Professor John Pierrakos, MD, pelos ensinamentos na área de psicossomática e de psicoterapia.

Aos meus pais Ursicino e Edna Queiroz, fonte e princípio de minha jornada aqui, gratidão e reverência. E aos meus irmãos Alberto e Cláudia Queiroz.

O arqueiro mira o alvo na senda do infinito e  
vos estica com toda a sua força  
Para que suas flechas se projetem rápidas e  
para longe.  
Que vosso encurvamento na mão do arqueiro  
seja vossa alegria:  
Pois assim como ele ama a flecha que voa,  
Ama também o arco que permanece estável.

*Gibran Khalil Gibran*

## RESUMO

**FUNDAMENTO:** Em até 50% dos pacientes com dor torácica não se identifica uma causa da dor, podendo a mesma ser relacionada a aspectos psicossomáticos. Ao mesmo tempo, existem mecanismos plausíveis para o papel do estresse psicológico como gatilho na instabilização de placas ateroscleróticas, justificando uma possível causalidade entre raiva e afetos negativos com síndrome coronariana aguda (SCA). **OBJETIVOS:** Primário- Explorar a hipótese de que raiva e afetos negativos predisponham à instabilidade coronariana como precursor da dor torácica aguda. Secundário- Explorar a hipótese de que raiva e afetos negativos predisponham à dor torácica aguda sem justificativa anatômica. **MÉTODOS:** Estudo de caso-controle, com amostras selecionadas a partir de pacientes consecutivamente internados por dor torácica aguda entre agosto de 2016 e abril de 2017. No primeiro dia de internamento, pacientes foram submetidos a entrevista parametrizada, para mensuração de escala de estado de raiva, traço de raiva (STAXI-2) e afetos negativos (PANAS). Objetivo primário- Casos foram definidos pela confirmação de doença coronariana obstrutiva ( $\geq 70\%$  na coronariografia e controles foram definidos pela confirmação de causa não coronariana (pericardite, embolia pulmonar, dissecação de aorta, pneumonia ou gastrointestinal). Objetivo secundário- Casos foram definidos pelo afastamento do diagnóstico de doença coronariana e de outras doenças causadoras de dor torácica aguda e os controles foram definidos pela confirmação de causa não coronariana (pericardite, embolia pulmonar, dissecação de aorta, pneumonia ou gastrointestinal). **RESULTADOS:** Objetivo primário- Durante o período do estudo foram selecionados consecutivamente 55 casos e 17 controles, sendo casos com maior idade ( $63 \pm 15$  vs.  $53 \pm 19$ ) e maior prevalência de sexo masculino ( $63,6\%$  vs.  $47\%$ ). No grupo de casos, traço de raiva apresentou uma mediana de 18 (IIQ 18-26), comparável a 15 (IIQ14-22), no grupo controle,  $P = 0,53$ . Estado de raiva apresentou mediana de 16 (IIQ15-25), no grupo caso, semelhante a 16 (IIQ16-18), no grupo controle ( $P = 0,9$ ). Da mesma forma, não houve diferença entre os grupos, quanto a afetos negativos, mediana de 17 (IIQ 12-25) no grupo caso, comparado a 17 (IIQ 15-21), no grupo controle,  $P = 0,97$ . Houve necessidade de ajuste para traço de raiva ( $p=0,69$ ) e estado de raiva ( $p=0,74$ ), para as variáveis de confusão idade, AVC prévio, tabagismo, diabetes, dislipidemia e uso de estatina. Para afeto negativo, houve necessidade de ajuste para as covariáveis dislipidemia e diabetes,  $p=0,48$ . Objetivo secundário- Durante os dez meses do estudo, 86 pacientes foram admitidos por dor torácica aguda, sendo 55 definidos como Síndrome coronariana aguda e excluídos do estudo. Após serem investigados, 14 foram estabelecidos como Dor Torácica de origem Indeterminada (Casos), idades de  $49,5 \pm 9,5\%$  50% masculinos e 17 pacientes receberam outros diagnósticos (controles), idade  $53 \pm 19\%$ ; 47% masculinos. No grupo de casos, Traço de Raiva apresentou mediana de 18 (IIQ14-26), comparável a 15 (IIQ 14 a 22), grupo controle ( $p=0,49$ ). Estado de raiva apresentou mediana de 16 (IIQ15-25) e 16 (IIQ16-18), respectivamente ( $P = 0,9$ ). Da mesma, forma afetos negativos apresentaram resultados semelhantes entre os dois grupos, mediana de 17 (IIQ12-25) versus 17 (IIQ15-21)  $P = 0,92$ . **CONCLUSÕES:** Não houve diferenças nas médias de Estado de Raiva, Traço de Raiva e Afetos Negativos entre os grupos de Dor indeterminada e pacientes com dor de origem determinada. Também não houve evidência de que raiva ou afetos negativos predisõem a síndrome coronariana aguda como causa da dor torácica.

**Palavras-Chave:** Raiva. Emoções. Dor torácica. Afeto negativo. Síndrome coronariana aguda. Doença arterial coronariana.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** In about 50% of the cases an underlying cause is not identified and can therefore be related to psychosomatic aspects. Patients with chest pain of undetermined origin have increased rates of depression, anxiety and hostility. At the same time, there are plausible mechanisms for the role of psychological stress as a trigger in the instabilization of atherosclerotic plaques, justifying a possible causality between anger and negative affectations with acute coronary syndromes (ACS). **OBJECTIVES:** Primary- To explore the hypothesis that rabies and negative affects predispose coronary instability as a precursor to acute chest pain. Secondary- To explore the hypothesis that anger and negative affects are associated with chest pain of undetermined origin. **METHODS:** Case-control study, with samples selected from patients consecutively hospitalized for acute chest pain between August 2016 and April 2017. On the first day of hospitalization, patients were submitted to a parameterized interview, to measure the anger status scale, anger trait and negative affects. Primary objective- Cases were defined by confirmation of obstructive coronary disease ( $\geq 70\%$  in coronary angiography and controls were defined by confirmation of non-coronary cause (pericarditis, pulmonary embolism, aortic dissection, pneumonia or gastrointestinal). Secondary objective- Cases were defined as the absence of a diagnosis of coronary disease and other diseases causing acute chest pain, and the controls were defined by confirmation of non-coronary cause (pericarditis, pulmonary embolism, aortic dissection, pneumonia or gastrointestinal). **RESULTS: Primary objective-** During the study period, 55 cases and 17 controls were consecutively selected, being cases with the highest age ( $63 \pm 15$  vs.  $53 \pm 19$ ) and a higher prevalence of males (63.6% vs. 47%). In the case group anger trait showed a median of 18 (18-26), comparable to 15 (14-22), in the control group,  $P = 0.53$ . Anger state showed a median of 16 (15-25), in the case group, similar to 16 (16-18), in the control group ( $P = 0.9$ ). Likewise, there was no difference between the groups regarding negative affect, median 17 (12-25) in the case group, compared to 17 (15-21), in the control group,  $P = 0.97$ . There was a need for adjustment for anger trait ( $p = 0.69$ ) and anger state ( $p = 0.74$ ) for the variables of age, previous stroke, smoking, diabetes, dyslipidemia and statin use. For negative affect, adjustment was required for the covariates dyslipidemia and diabetes,  $p = 0.48$ . **Secondary objective-** During the 10 months of the study, 86 patients were admitted for acute chest pain, 55 of whom were defined as acute coronary syndrome and excluded from the study. After being investigated, 14 were established as Chest Pain of Undetermined Origin (Cases); ages of  $49.5 \pm 9.5\%$  50% male and 17 patients received other diagnoses (controls), age  $53 \pm 19\%$ ; 47% male. In the case group the anger trait median scale was 18 (14-26), comparable to 15 (14-22); in the control group ( $p = 0.49$ ). Anger state had median of 16 (15-25) and 16 (16-18), respectively ( $P = 0.9$ ). Likewise, negative affects had similar results between the two groups 17 (12-25 *versus* 17 (15-21),  $P = 0.92$ ). **CONCLUSIONS:** There were no differences in the means of anger status, anger trait and negative affects between the groups of indeterminate pain and patients with pain of determined origin. There was also no evidence that anger or negative affects predispose acute coronary syndrome as the cause of chest pain.

**Key words:** Anger. Emotions. Chest pain. Negative affect. Acute Coronary Syndrome. Coronary Artery Disease. Acute Myocardial Infarction.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Fluxograma do estudo.....	29
<b>Figura 2</b> - Gráfico em setores informando os subgrupos do diagnóstico de dor (Síndrome coronariana aguda e controle).....	35
<b>Figura 3</b> - Boxplot comparando grupo síndrome coronariana aguda e grupo dor de origem determinada em relação à distribuição dos escores de traço de raiva. ....	35
<b>Figura 4</b> - Boxplot comparando grupo síndrome coronariana aguda e grupo dor de origem determinada em relação à distribuição dos escores de estado de raiva. ....	36
<b>Figura 5</b> - Boxplot comparando grupo síndrome coronariana aguda e grupo dor de origem determinada em relação à distribuição dos escores de afetos negativos. ....	36
<b>Figura 6</b> - Gráfico em setores informando os subgrupos do diagnóstico de dor (dor indeterminada e dor determinada). ....	39
<b>Figura 7</b> - Boxplot comparando grupo de dor indeterminada ao grupo de dor de origem determinada em relação à distribuição dos escores de traço de raiva. ....	39
<b>Figura 8</b> - Boxplot comparando grupo de dor indeterminada ao grupo de dor de origem determinada em relação à distribuição dos escores de estado de raiva. ....	40
<b>Figura 9</b> - Boxplot comparando grupo de dor indeterminada ao grupo de dor de origem determinada em relação à distribuição dos escores de afetos negativos. ....	40

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Perfil das variáveis por grupo SCA e controle .....	34
<b>Tabela 2</b> - Perfil das variáveis por grupo.....	38



## LISTA DE ABREVIATURAS

AN	Afeto negativo
AVC	Acidente Vascular Cerebral
DAC	Doença arterial coronariana
DM	Diabetes Mellitus
ER	Estado de raiva
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
SCA	Síndrome coronariana aguda
TR	Traço de raiva

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	15
<b>2.1</b>	<b>Primário</b> .....	15
<b>2.2</b>	<b>Secundário</b> .....	15
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	16
<b>3.1</b>	<b>Dor Torácica Aguda</b> .....	16
<b>3.2</b>	<b>Emoções Negativas no Mundo Contemporâneo</b> .....	16
<b>3.3</b>	<b>Fatores Psico-emocionais e dor no peito</b> .....	17
<b>3.4</b>	<b>Razões Mecanicistas para Associação de Emoções e Síndrome Coronariana Aguda</b> .....	18
<b>3.5</b>	<b>Evidências Positivas da Associação entre Emoções e Doença Coronária</b> .....	19
<b>3.6</b>	<b>Revisão de Evidências sobre Raiva e SCA</b> .....	20
<b>3.7</b>	<b>Revisões sistemáticas de raiva e síndrome coronariana aguda</b> .....	22
<b>3.8</b>	<b>Revisão de Evidências sobre Afetos Negativos e SCA</b> .....	23
<b>3.9</b>	<b>Revisão de Evidências sobre Afetos Negativos e Dor Indeterminada</b> .....	24
<b>4</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	26
<b>4.1</b>	<b>Desenho</b> .....	26
<b>4.2</b>	<b>O RDT</b> .....	26
<b>4.3</b>	<b>Definição de DAC e dor torácica com outros diagnósticos</b> .....	26
<b>4.4</b>	<b>O estudo</b> .....	27
<b>4.5</b>	<b>Características da população-alvo</b> .....	27
<b>4.6</b>	<b>Critérios de Inclusão e Exclusão</b> .....	27
<b>4.7</b>	<b>Definição de caso e controle</b> .....	27
<b>4.8</b>	<b>Aplicação de questionários</b> .....	29
<b>4.8.1</b>	<b>Questionários empregados</b> .....	30
<b>5</b>	<b>ANÁLISE DE DADOS</b> .....	32
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	33
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	41
<b>8</b>	<b>PERSPECTIVAS DO ESTUDO</b> .....	45
<b>9</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	46
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	47
	<b>RELATO DA EXPERIÊNCIA</b> .....	54
	<b>ANEXOS</b> .....	56

## 1 INTRODUÇÃO

A dor torácica aguda é responsável por cerca de 10% de todas as admissões médicas em serviços de emergência, estimando-se que 20 a 40% da população sentirá uma dor torácica em algum momento da vida<sup>(1,2)</sup>. No entanto, em torno de 30% dos casos não se identifica uma causa subjacente<sup>(3)</sup>, podendo a dor ser relacionada a aspectos psicossomáticos<sup>(4-6)</sup>. Dentre as causas anatômicas, doença coronária obstrutiva é a mais frequentemente encontrada<sup>(3)</sup>, além de ser uma das principais causas de morte na atualidade, drenando uma grande quantidade de recursos econômicos e sobrecarregando os sistemas públicos de assistência à saúde<sup>(7)</sup>.

No imaginário popular reside há muito tempo a ideia de que as preocupações e as emoções, principalmente negativas, podem desencadear eventos cardiovasculares, isto está documentado de forma magistral na peça O Rei Lear de William Shakespeare, o velho rei morre subitamente após as mortes em sequência de suas três filhas, sendo que a sua última filha foi profundamente injustiçada por ele<sup>(8)</sup>.

Há duas maneiras para explicar a associação das emoções com a doença arterial coronariana, a primeira, é aventar a possibilidade de que as emoções alteram o metabolismo, levando a alterações na endotelina, nas interleucinas e no óxido nítrico, o que poderia levar à aterogênese<sup>(9-13)</sup>. A segunda é especular que os desdobramentos neurofisiológicos das emoções, carreados pelo sistema nervoso autônomo, possam desgarrar uma placa de ateroma ou possibilitar um espasmo coronariano em local comprometido por uma placa, o que poderia explicar o evento súbito sofrido pelo famoso personagem de William Shakespeare<sup>(14)</sup>.

O estresse mental<sup>(15-17)</sup> e a depressão<sup>(18-20)</sup> parecem estar consolidados como fatores associados à isquemia miocárdica e à doença arterial coronariana. Para outros aspectos psicoemocionais ainda existem dúvidas.

Apesar de surgirem trabalhos científicos que apontam para raiva e hostilidade como provável gatilho de eventos coronarianos<sup>(14,21-24)</sup> e de haverem estudos avaliando afetos negativos e sua associação com a dor torácica de origem cardíaca ou indeterminada<sup>(25,26)</sup>, essas associações ainda não estão comprovadas, havendo dados conflitantes relacionados a meta-análises e revisões sistemáticas sobre o tema<sup>(20,24,27)</sup>. A indefinição dos dados da literatura quanto à raiva e aos afetos negativos e suas associações à dor torácica aguda e à síndrome coronariana aguda

, além da escassez de trabalhos brasileiros que se detivessem sobre o tema, foi o que motivou o presente estudo que se propõe a avaliar a raiva e os afetos negativos e suas associações com a dor torácica aguda e a síndrome coronariana aguda, utilizando escalas psicométricas.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Primário**

Explorar a hipótese de que raiva e afetos negativos predisponham à instabilidade coronariana como precursor da dor torácica aguda.

### **2.2 Secundário**

Explorar a hipótese de que raiva e afetos negativos predisponham à dor torácica aguda sem justificativa anatômica.

### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

#### **3.1 Dor Torácica Aguda**

A Dor Torácica aguda é responsável por cerca de 10% de todas as admissões médicas em Serviços de emergência, estimando-se que 20 a 40% da população sentirá uma dor torácica em algum momento da vida<sup>(1)</sup>. Essa manifestação pode representar um amplo espectro de patologias de diferentes órgãos e até localizações, como doenças do coração, aorta, pulmões, esôfago, estômago, mediastino, pleura e vísceras abdominais que podem causar desconforto no peito. No entanto, em torno de 30% dos casos não se identifica uma causa subjacente, podendo a dor ser relacionada a aspectos psicossomáticos<sup>(2,3)</sup>.

Os pacientes com dor torácica indeterminada tendem a se apresentar com dor recorrente, o que pode representar um problema de sobrecarga para os serviços de emergência<sup>(5)</sup>.

A síndrome coronariana aguda representa cerca de 10 a 15% dos pacientes com dor torácica aguda<sup>(28)</sup>, sendo a doença arterial coronariana, a principal causa de morte em todo o mundo, drenando uma considerável quantidade de recursos técnicos e econômicos<sup>(7)</sup>.

#### **3.2 Emoções Negativas no Mundo Contemporâneo**

Uma emoção básica pode ser vista como um conjunto de componentes expressivos e de sentimento e ou motivação, gerados rapidamente, automaticamente e inconscientemente, quando processos afetivo-cognitivos interagem com a sensação e ou a percepção de um estímulo ecologicamente válido para ativar estímulos neurobiológicos e mentais evolutivamente adaptados. Neste trabalho, serão considerados afetos como sinônimos de emoções. É preciso também salientar que deve se diferenciar afetos e emoções de estados emocionais e afetivos<sup>(29)</sup>.

Para Danah Zoah e Ian Marshall, autores do livro inteligência espiritual, existe uma necessidade contemporânea de viver cultuando prazeres mais frívolos e passageiros, como se o ser humano tivesse uma noção de que deve viver agora, pois não haverá um amanhã, desconectando-o de uma idéia de legado, sentido, ou propósito da existência humana<sup>(30)</sup>. Madre Tereza de Calcutá afirmou que “A maior doença hoje não é a lepra ou a tuberculose,

mas sim, a sensação de sentir-se indesejado, abandonado e deserdado por todos”<sup>(31)</sup>. Para o filósofo Luc Ferry e para o escritor Yuval Harari está-se a viver uma acelerada transformação, tanto no terreno dos relacionamentos, quanto no terreno da tecnologia e dos costumes, o que para ambos, gera insegurança e medo<sup>(32,33)</sup>. Entre os transtornos de ordem afetiva a depressão maior tem uma prevalência variável de cerca de 12 % para homens e 20% para mulheres, podendo ainda oscilar de acordo com aspectos culturais ao redor do mundo, como nível educacional, índice de partos em adolescentes, taxa de divórcios, instabilidade na empregabilidade, baixos ganhos econômicos, entre outros; evidenciando-se como um grave e dispendioso problema de saúde pública para o século 21<sup>(34,35)</sup>. Há, inclusive, uma estimativa de que até 2020 a depressão sairá da quarta para a segunda causa global de incapacidade por doença<sup>(36)</sup>.

Transtornos de ansiedade, incluindo transtorno de pânico e transtorno de ansiedade generalizada, são os transtornos mentais mais prevalentes e estão associados a imensos custos de saúde e alta carga de doenças. Até 33,7% da população é afetada por um transtorno de ansiedade durante sua vida <sup>(37)</sup>.

### **3.3 Fatores Psico-emocionais e dor no peito**

Ao se deparar com um paciente com dor torácica aguda no cenário da prática médica o profissional de saúde provavelmente estará lidando com uma das seguintes situações, uma doença cardíaca, um transtorno de pânico, um transtorno de pânico não relacionado ao medo ou uma dor torácica de origem indeterminada<sup>(38)</sup>. Transtorno do pânico ocorre em cerca de 25% de pessoas com dor torácica e essa prevalência é menor que na população geral<sup>(39)</sup>. O transtorno do pânico não relacionado ao medo faz parte de um subgrupo de pacientes que apresenta as manifestações somáticas, porém, não apresenta o componente de medo associado. Esse subgrupo tem uma associação com dor torácica de cerca de 41%<sup>(40)</sup>. A dor torácica de origem indeterminada, também referida com dor torácica atípica, dor torácica de origem não cardíaca, síndrome X, ou desconforto torácico na ausência de doença arterial coronariana ou de qualquer outra condição orgânica<sup>(38)</sup>. Esses pacientes continuam buscando tratamento e avaliação nos sistemas de saúde por períodos extensos e apresentar manifestações de sintomas psico-emocionais ao longo da vida<sup>(41)</sup>.

### 3.4 Razões Mecanicistas para Associação de Emoções e Síndrome Coronariana Aguda

São duas as maneiras pelas quais as emoções poderiam estar associadas à doença arterial coronariana. A primeira, estando implicada com a aterogênese, a segunda estando implicada com o desfecho, ou seja, com a angina ou o infarto.

#### **As emoções ou estados afetivos ou emocionais poderiam levar em última instância à formação de uma placa ateromatosa?**

Existem especulações na ciência médica de que estados afetivos ou emocionais podem alterar o funcionamento metabólico. Mas como isso se daria? Para responder a essa pergunta, é preciso reconhecer a existência do eixo psico-neuro-endócrino-imunológico- um complexo sistema integrado de retroalimentação, onde estímulos psíquicos, somato-sensoriais e fisiológicos interagem e se autorregulam em alças de *biofeedback* curtas e longas. Segundo a concepção desse eixo, estados emocionais poderiam alterar a produção de interleucinas numa composição mais ou menos pró inflamatória, além disso, poderia haver hipercortisolismo ou elevação constante ou intermitente de adrenalina<sup>(42,43)</sup>.

Com o objetivo de avaliar o efeito do estresse mental em disfunção endotelial transitória, os autores avaliaram 10 pacientes saudáveis comparando-os com 08 pacientes diabéticos não-insulino dependentes e encontraram que cargas de estresse mental breve podem causar disfunção transitória em pacientes saudáveis<sup>(44)</sup>. Em outro estudo com 23 pacientes saudáveis, jovens, o estresse mental também ocasionou disfunção endotelial prolongada que foi bloqueada por infusão de uma substância antagonista à endotelina A<sup>(13)</sup>.

Em um outro estudo foi aplicada uma escala de mensuração de solidão em 240 indivíduos de 47 a 59 anos de idade. Os mais altos escores estavam associados a estado civil solteiro ou divorciado, isolamento social, baixo suporte social, depressão, desesperança, baixa autoestima e problemas de sono. O estudo foi ajustado para covariáveis de confusão. Os pacientes com maior escore de solidão mostravam maior alteração em fibrinogênio, alteração em linfócitos NK, níveis de cortisol e pressão arterial diastólica como resposta a estresse mental agudo<sup>(9)</sup>.

Em outro estudo de coorte prospectivo com duração de 3 anos foi avaliada disfunção endotelial e função do eixo hipofise-adrenal, em 162 adolescentes (94 mulheres), idade de



início 14,5 anos, aplicando o inventário de disfunção emocional e social de Beck para jovens, além da escala de problemas psicossomáticos. Reduzida função endotelial foi associada a altos níveis de raiva e a comportamento disfuncional em homens, mas não em mulheres, após ajuste para covariáveis. Baixos níveis de cortisol ao despertar estão associados a altos níveis de ansiedade, depressão, raiva e baixa autoconceito<sup>(45)</sup>.

### **As emoções podem levar a instabilidade de placa?**

Em artigo tão antigo quanto 1939 já se aventava a possibilidade de eventos emocionais instabilizarem uma placa coronariana via estimulação do sistema nervoso autônomo e elevação da pressão arterial<sup>(46)</sup>. Mais recentemente outras especulações fisiopatológicas têm surgido, como por exemplo, a implicação da endotelina 1 como uma das responsáveis pela ruptura da placa aterosclerótica. Um estudo avaliou o seu nível após teste de estresse com ruminação de raiva em pacientes com doença coronariana. Os autores tomaram 105 pacientes com doença arterial coronariana estável e encontraram um nível aumentado de endotelina 1 nos pacientes com alto escore de ruminação de raiva<sup>(47)</sup>.

### **3.5 Evidências Positivas da Associação entre Emoções e Doença Coronária**

Desde a década de cinquenta, pelo menos, que se tenta decifrar essa questão sobre se as emoções realmente têm uma influência sobre o coração, a ponto de adoecê-lo. Os estudos iniciais tentaram responder esta pergunta estudando os tipos de personalidade e os agrupando em quatro tipos, até então. Tipo A, competitivo, ansioso, agressivo e muito suscetível a sofrer com metas e prazos; tipo B, não suscetível à competitividade, nem a pressão de prazos e metas e tipo C, semelhante ao padrão B, porém inseguro e ansioso<sup>(48-50)</sup> e o tipo D que associa altos níveis de afetos negativos a inibição social<sup>(51)</sup>.

Existem evidências de que distúrbios psiquiátricos e emocionais estejam associados a doenças cardiovasculares. O aparecimento da depressão aumenta a chance de desenvolvimento de DAC em sujeitos aparentemente saudáveis<sup>(19)</sup>. Em pacientes com DAC, o surgimento de depressão, aumenta o risco de eventos coronarianos e morte<sup>(18)</sup>. Em Meta-análise na qual foram avaliados onze estudos coorte, encontrou-se um RR de 1,64; 95% IC 1,29-2,08,  $p < 0,001$ , para desenvolvimento de DAC em sujeitos com depressão. Os autores chegam a concluir que os estudos sugerem um efeito dose-resposta entre grau da depressão e lesão

coronariana<sup>(52)</sup>. Em outro estudo, foi notado, também, que pacientes deprimidos com infarto agudo do miocárdio, apresentavam menor variabilidade do R-R e que isso guardava uma maior predição de mortalidade do que pacientes sem esta alteração autonômica<sup>(53)</sup>.

Estudo conduzido na Duke University com 132 pacientes com doença arterial coronariana e positivos para teste de esforço, monitorados com ECG 48 horas, após ajustes para variáveis de confusão, evidenciou, através da metodologia case-crossover, um Risco Relativo (RR) de eventos isquêmicos no ECG de 2,2 (2 (95% CI, 1.1-4.5; P<.05) para tensão; RR 2.2 (95% CI, 0.7-6.4; P=.16) para tristeza e RR de 2.2 (95% CI, 1.1-4.3; P<.05) para frustração<sup>(54)</sup>.

### **3.6 Revisão de Evidências sobre Raiva e SCA**

Em trabalho publicado no *Archives of Internal Medicine*, Chang e colaboradores conduziram um estudo prospectivo com 1055 homens, os quais responderam escalas validadas para raiva e hostilidade, com obtenção de escores. Desses, 229 indivíduos relataram expressar ou conter raiva; sendo que 169 com episódios de reclamações, 99 com irritabilidade e 21 com altos níveis de raiva. Durante um período médio de 36 anos, 205 homens desenvolveram Doença cardiovascular, incidência cumulativa em 76 anos de 34,5%, destes 77 homens desenvolveram doença prematura, incidência cumulativa antes dos 55 anos de 7,9%. Os níveis mais altos de raiva, foram associados a um aumentado risco de Doença cardiovascular prematura (RR ajustado 3,1; 95%, IC 1,1- 8,6), para mortes por DAC (RR 3,5; 95%, IC 1,1- 11,8) e para infarto prematuro (RR 6,4; 95%, IC 1,8- 22,3); sugerindo que alto nível de raiva em resposta ao estresse pode estar associado a morte cardiovascular de origem coronariana precoce<sup>(55)</sup>.

Em estudo conjunto realizado por pesquisadores da Universidade de Munique e da Universidade de Harvard, foram avaliados prospectivamente em estudo de coorte, 223 pacientes com DAC documentada, com o objetivo de avaliar o impacto do suporte social, expressão de raiva, nível de hostilidade cínica na progressão da DAC. Utilizando escalas que mediam a intensidade da raiva e da hostilidade, além de avaliarem o nível do isolamento social do paciente ou o seu inverso, os pesquisadores correlacionaram estes dados com reavaliação cega e prospectiva de arteriografias coronarianas destes pacientes em períodos de tempos posteriores. Após análise multivariada, quando foram ajustadas variáveis de confusão, os pesquisadores encontraram que pacientes que apresentaram altos índices de expressão de

raiva para fora (anger-out) e baixos índices de suporte social, apresentavam alto risco de progressão para doença coronariana, odds ratio 30, IC 5.5 -165.1; RR 3.19, levando os autores a concluir que quem expressa raiva para fora e tem baixos níveis de suporte emocional, tem maior probabilidade de desenvolver DAC<sup>(56)</sup>.

Baseado em trabalhos anteriores que apontavam a raiva como provável gatilho implicado, precedendo eventos coronarianos<sup>(57,58)</sup>, além do conhecimento de que a raiva alterava hemodinamicamente o coração sob circunstâncias de estresse<sup>(59,60)</sup>, Mittleman e colaboradores, utilizando escala de raiva de Spielberger que podia avaliar vários aspectos relacionados àquele sentimento, desenhou um estudo no modelo case-crossover para estudar a associação da raiva com eventos coronarianos<sup>(14,61)</sup>. Ao aplicar o questionário referente a 1623 pacientes que tiveram infarto, os autores encontraram um RR de 2,3; 95% IC 1,7-3,2 de desenvolver IAM nas duas horas após episódio de raiva.

Em estudo publicado no *American Journal of Cardiology*, avaliando a relação entre surtos de raiva e IAM, foi conduzido um estudo case-crossover com 3886 pacientes com diagnóstico de IAM aos quais foi perguntado sobre a presença e a intensidade de surtos de raiva duas horas precedendo o evento coronariano. Havia uma taxa de incidência de início de IAM, dentro de 2 horas de um surto de raiva, de 2,43 vezes 95% IC 2,01-2,90. Essa associação se mostrou mais forte à medida que aumentava a intensidade da raiva  $p < 0,001$ <sup>(62)</sup>.

Em outro trabalho publicado recentemente, os autores avaliaram a raiva como gatilho de oclusão coronariana aguda. Para isso, de 687 pacientes que realizaram exame coronariográfico de emergência, 313 pacientes tinham confirmação de oclusão coronariana, o que representava 45% da amostra. Neste estudo havia 2,2% de pacientes com níveis altos de raiva relatados até duas horas do desencadeamento do evento coronariano, o que, segundo o estudo, colocaria o RR do surto de raiva em 8,5; 95% IC 4,1-17,6; como gatilho para IAM<sup>(63)</sup>.

Um grande estudo caso-controle e também utilizando metodologia de case-crossover, foi publicado recentemente, trata-se do Interheart, um estudo multicêntrico, realizado em 52 países e que, também abordou a problemática da raiva e emoções, além do esforço físico como gatilho para IAM. O trabalho relata 12461 casos de infarto, destes 1650 (13,6%), estiveram envolvidos em atividades com esforço físico e 1752 pessoas (14,4%), estiveram com raiva ou chateadas uma hora antes do início do sintoma. Para atividade física no período-

caso, houve um aumento da probabilidade de IAM (odds ratio 2,31; 99% IC 1,96-2,72), com risco atribuível à população de 7,7; 99% IC 6,3- 8,8.

Para raiva e contrariedade emocional no período-caso, houve um aumento da probabilidade de IAM (odds ratio 2,44; 99% IC 2,06-2,89), com risco atribuível à população de 8,5; 99% IC 7 a 9,6. Os pesquisadores, além de não encontrarem diferenças no tamanho dos efeitos observados em diferentes regiões, encontraram uma associação entre esforço físico e raiva e contrariedade emocional com consequente aumento da probabilidade (odds ratio, 3.05; 99% CI, 2.29–4.07;  $P < 0,001$ )<sup>(64)</sup>.

### **3.7 Revisões sistemáticas de raiva e síndrome coronariana aguda**

De acordo com Revisão sistemática realizada em 1999 por Hemingway e Marmot os fatores psicossociais entre os quais a raiva está incluída, podem levar a três possíveis mecanismos de envolvimento ou confusão quando postula-se seu envolvimento com a DAC. Em primeiro lugar, os fatores psicossociais podem estar, supostamente, associados a comportamentos ligados ao uso de álcool, café, tabaco, o que poderia trazer variáveis de confusão associadas. Em segundo lugar, os fatores psicossociais poderiam causar diretamente de forma aguda ou crônica alterações fisiopatológicas e em terceiro lugar, segundo os autores, o acesso a serviços médicos poderia ser influenciado por esses fatores <sup>(27)</sup> (Figura 4). Após a revisão sistemática e os critérios de qualidade de estudos, os autores encontraram 14 trabalhos prospectivos que avaliaram Tipo A de personalidade, ligados a hostilidade e sua relação com DAC. Dos 14 estudos, foram encontrados resultados significativos em favor da relação Tipo A de personalidade/ hostilidade e DAC em 5 estudos com RR variando de 1,47 a 2,95 nos 6 estudos<sup>(27)</sup>. Vale ressaltar que esta revisão ainda utiliza estudos com tipo de personalidade, o que era comum desde a década de 50 até o meado da década de 80, quando se passou utilizar escalas específicas do tipo de afeto ou emoção a que se queria estudar, exemplo, raiva, hostilidade e etc<sup>(14,49)</sup>.

Em Meta-análise em 2009 conduzida por Yoichi Chida e Andrew Steptoe, com objetivo de avaliar a relação entre raiva e hostilidade e DAC, os autores selecionaram 25 estudos de raiva e hostilidade em população saudável e 19 estudos em população já com DAC estabelecida. De 19 estudos, os autores encontraram resultados favoráveis à raiva em metade dos estudos.

Raiva e hostilidade foram associados com aumento de eventos coronarianos em população sem DAC prévia (hazard ratio combinado, HR, 1,19; 95%IC 1-1,35; p=0,008) e com pobre prognóstico para as populações com prévia DAC ( HR 1,24; 95%IC 1,08-1,42; p=0,002)<sup>(24)</sup>.

Em Meta-análise publicada no *European Heart Journal*, Mittleman realizou uma revisão sistemática da literatura, buscando avaliar a relação de breves surtos de raiva com o início de IAM, Síndrome Coronariana Aguda (SCA), AVC isquêmico e hemorrágico e arritmias. Para isso avaliou artigos publicados de 1966 a 2013, e, após identificar 6870 artigos, chegou a 9 trabalhos, os quais avaliou. Destes 9 trabalhos, apenas 4 eram referentes à SCA e IAM. Ao avaliar estes 4 estudos para IAM e SCA em um pool, apesar de não haver um bom escore de homogeneidade entre os grupos, os autores chegaram a um RR 5,36; 95% IC 3,49-8,24, nas primeiras duas horas após a raiva. O estudo mostra uma tendência no sentido da raiva como gatilho de IAM e de SCA como apontam os RRs dos 4 trabalhos avaliados. Mostofsky (RR 2,43; 95% IC 2,02-2,92), Strike (7,30; 95%IC 5,22-10,20), Möller (5,70;95%IC 3,03-1071), Lipovetsky (5,36;95%IC 3,49-8,24)<sup>(65)</sup>.

É preciso ainda mencionar a revisão sistemática realizada por Suls e Bunde, que ao estudarem hostilidade, traço de raiva e expressão de raiva em pacientes encontraram para hostilidade de seis estudos, apenas um positivo; para traço de raiva em três estudos um se mostrava positivo e dois estudos negativos para a associação e finalmente para expressão de raiva de seis estudos, dois se mostraram positivos e quatro negativos para associação entre raiva e doença coronariana<sup>(20)</sup>.

### **3.8 Revisão de Evidências sobre Afetos Negativos e SCA**

Lipovetsky e colaboradores conduziram um estudo, avaliando a relação de afetos negativos e de raiva em ambientes de trabalho com eventos coronarianos. Utilizando a metodologia Case-crossover, em que cada paciente é controle de si mesmo, foram estudados 209 pacientes com utilização de escalas de afetos e de raiva. Os autores encontraram um RR de Síndrome Coronariana Aguda de 14 (95% IC 1.8–106.5) para afetos negativos e RR = 9.0 (95% CI 1.1–71) para episódio de raiva<sup>(66)</sup>. Ainda no terreno dos afetos negativos poder-se-ia citar a frustração, o luto, a decepção. Nos pacientes enlutados, existem estudos que demonstram alterações nos fatores de risco cardiovasculares durante o luto. Estudo realizado pela Universidade de Sidney apontou para uma relação entre afetos negativos, raiva e alterações

metabólicas durante o luto. O referido estudo acompanhou prospectivamente 62 enlutados e 50 não enlutados por seis meses, avaliando parâmetros metabólicos, tais como cortisol, colesterol total, LDL; parâmetros clínicos como apetite, qualidade do sono, bem como, parâmetros emocionais e psíquicos como depressão, ansiedade, raiva, através de escalas validadas. Os autores encontraram médias maiores de depressão no grupo enlutado, quando comparado com não enlutado (26.7 vs 5.9  $\pm$  0.7,  $P < 0.001$ ), para ansiedade (47.4 vs 28.2,  $P < 0.001$ ) e para raiva (16.0 vs 15.0,  $P < 0.001$ )<sup>(67)</sup>.

### **3.9 Revisão de Evidências sobre Afetos Negativos e Dor Indeterminada**

A dor torácica de origem não cardíaca tem uma relação com manifestações de transtorno de ansiedade e estresse, além de estar relacionada com afetos negativos, bem como tendência a recidiva. Alguns desses pacientes desenvolvem o que alguns autores denominaram de cardiofobia, transtorno muitas vezes experimentado como aperto no peito, dispnéia, palpitações, e freqüentemente acompanhada por dor irradiada para os braços, além de sudorese. Esses pacientes normalmente temem ou estão fortemente convencidos de que experimentam um ataque cardíaco, sendo que a maioria deles se contenta com os exames negativos, convencendo-se de que estão bem. Porém uma parcela de pacientes persiste com o transtorno, recorrendo a novas crises e novas visitas às salas de emergências, realizando novos e custosos exames, acarretando um custo social, emocional e econômico consideráveis, levando-se em conta qualidade de vida deles mesmos e de seus familiares, além de absenteísmo<sup>(38,39)</sup>.

Os pacientes com dor torácica de origem indeterminada têm menor índice de qualidade de vida, maior nível de estresse mental e de tensão, além de maior prevalência de distúrbios do sono<sup>(68)</sup>.

Em estudo avaliando 166 pacientes com dor torácica indeterminada, 19% (95% IC, 15% a 26%) e 13% (95% IC, 8% a 19%), tinham níveis moderados de ansiedade e de depressão, respectivamente. Um mês após o atendimento, apenas a dor havia diminuído significativamente, mas os escores de saúde mental estavam mantidos ou piorados<sup>(68)</sup>.

Em outro estudo, ao avaliar 231 pacientes com dor torácica de origem indeterminada em um hospital sueco e compará-los com uma população saudável, os autores encontraram uma razão

de chances de 1,8  $p < 0,0001$  para problemas de sono e 3,  $p < 0,0001$  para preocupação sobre o trabalho; a razão de chances para eventos negativos na vida foi de 2,1,  $p < 0,0001$ <sup>(69)</sup>.

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Desenho**

Esse estudo faz parte do RDT (registro de dor torácica do hospital São Rafael e do RESCA (grupo de pesquisa em síndrome coronariana aguda), implantado no Hospital São Rafael e responsável por mais de 25 publicações científicas, além de servir como base para desenvolvimento de teses de doutorado, dissertações de mestrado e trabalhos de conclusão de curso da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

### **4.2 O RDT**

Trata-se de um protocolo de estudo de pacientes com dor torácica aguda instalado no Hospital São Rafael que alberga diversas pesquisas a respeito do tema, inclusive o RESCA, responsável por estudos em síndrome coronariana aguda. As admissões ocorrem sempre que o julgamento médico reconhece qualquer chance de uma etiologia orgânica, independentemente do eletrocardiograma ou troponina. Após entrevista clínica padronizada que aborda vários aspectos, inclusive as características e intensidade da dor, os pacientes realizam exames laboratoriais e de imagem, a depender das características clínicas do caso.

### **4.3 Definição de DAC e dor torácica com outros diagnósticos**

Doença arterial coronariana obstrutiva é definida por testes subsequentes realizados durante a internação. Para a avaliação diagnóstica, os pacientes foram submetidos a angiografia coronariana invasiva ou teste provocativo não invasivo (ressonância magnética nuclear de perfusão e tomografia computadorizada por emissão de fóton único ou ecocardiografia de estresse com dobutamina), a critério do cardiologista assistente. No caso de um teste não invasivo positivo, os pacientes realizavam angiografia para confirmação. DAC obstrutiva foi definida como uma estenose  $\geq 70\%$  à angiografia. Um teste não invasivo normal (tamanho do defeito isquêmico  $< 5\%$  do miocárdio ventricular esquerdo) indicou a ausência de DAC obstrutiva e nenhum teste adicional foi necessário. Independentemente de testes coronarianos, os pacientes foram classificados como apresentando ou não DAC obstrutiva se um dos seguintes diagnósticos dominantes era confirmado por imagem: pericardite, embolia pulmonar, dissecação aórtica ou pneumonia. Os pacientes podem ainda, através de endoscopia



digestiva alta, phmetria, manometria esofágicas, realizar diagnósticos gastroenterológicos responsáveis por dor torácica aguda (esofagite, espasmo esofágico). Os pacientes que, ao cabo da investigação, não recebem um diagnóstico, são denominados de pacientes com dor torácica de origem indeterminada.

#### **4.4 O estudo**

Trata-se de estudo caso-controle, inserido no protocolo do RDT- RESCA, realizado no Hospital São Rafael, Salvador-Ba, entre agosto de 2016 e abril de 2017.

#### **4.5 Características da população-alvo**

Foram admitidos pacientes de forma consecutiva, internados na Unidade Coronariana devido a dor torácica aguda, todos os pacientes foram submetidos ao protocolo do RDT para dor torácica.

#### **4.6 Critérios de Inclusão e Exclusão**

Como critérios de inclusão, apresentarem dor torácica aguda e serem admitidos na unidade coronariana do Hospital São Rafael. Como critérios de exclusão, não aceitarem participar do estudo.

#### **4.7 Definição de caso e controle**

**Estudo dividido em dois objetivos com dois trabalhos distintos de acordo com cada objetivo:**

No primeiro trabalho (objetivo primário), avalia-se síndrome coronariana aguda (grupo caso) *versus* dor torácica de origem determinada (grupo controle). No segundo trabalho (objetivo secundário), avalia-se dor torácica de origem indeterminada (grupo caso) *versus* dor torácica de origem determinada (grupo controle). É preciso que se perceba que os grupos controles são os mesmos para ambos os trabalhos.

**Objetivo primário - Explorar a hipótese de que raiva e afetos negativos predisõem à instabilidade coronariana como precursor da dor torácica aguda.**

Nesse primeiro trabalho encontram-se no grupo caso os pacientes com síndrome coronariana aguda e no grupo controle os pacientes com dor torácica de origem determinada

**Grupo caso:**

- Confirmação de doença coronariana.
- Coronariografia invasiva mostrando obstrução  $\geq 70\%$  em qualquer vaso ou  $50\%$  no tronco da coronária esquerda.

**Grupo controle:**

- Confirmação de causa não coronariana (pericardite, embolia pulmonar, dissecação de aorta, pneumonia ou gastrointestinal).
- Pacientes cuja etiologia da dor foi indefinida, foram excluídos do estudo.

**Objetivo Secundário - Explorar a hipótese de que raiva e afetos negativos predisõem à dor torácica sem justificativa anatômica.**

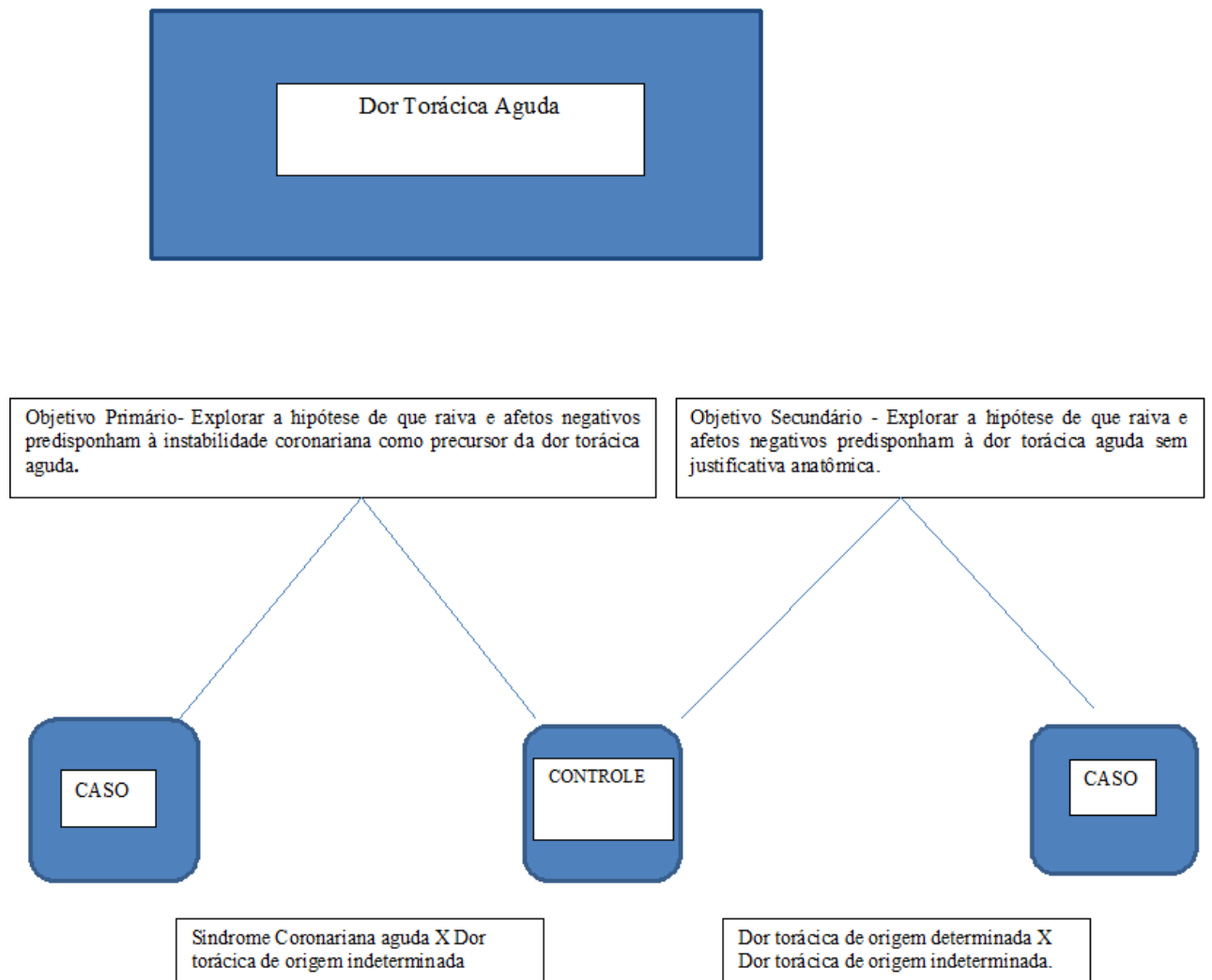
Nesse segundo trabalho encontram-se no grupo caso os pacientes com dor torácica de origem indeterminada e no grupo controle os pacientes com dor torácica de origem determinada

**Casos:**

- Exclusão de qualquer doença que pudesse causar dor torácica aguda.
- Doença arterial coronariana foi excluída do estudo.

**Controles:**

- Confirmação de causa não coronariana.
- Pericardite, embolia pulmonar, dissecação de aorta, pneumonia ou gastrointestinal.



**Figura 1** - Fluxograma do estudo

## 4.8 Aplicação de questionários

Após a realização de anamnese, exame físico e exames de laboratório de acordo com os protocolos para investigação de dor torácica e síndrome coronariana aguda e dentro de uma janela de 24 horas durante sua internação na unidade de cuidados intensivos da cardiologia, os pacientes respondiam a dois questionários auto-explicativos.

### 4.8.1 Questionários empregados

#### STAXI-2

Inventário de expressão de raiva como estado e traço de Spielberger<sup>(70)</sup> é um questionário que faz parte de um complexo instrumento de avaliação<sup>(61,71)</sup> sobre a raiva, validado para o Brasil<sup>(72)</sup>. Nesta pesquisa foram avaliados dois aspectos da raiva:

- Estado de raiva (ANEXO C) – que define-se como intensidade da explosão da raiva- medida num questionário com 15 questões colocadas numa escala de Likert com respostas que vão de um a quatro variando em intensidade desde –de modo nenhum a – muito, na resposta máxima. Esta escala tem escore mínimo de 15 e máximo de 60 com média de 22,5; este questionário contém a pergunta como você se sentiu nas últimas 72 horas antes da dor.

- Traço de raiva (ANEXO D) - que define-se como um perfil de personalidade com uma tendência à raiva, ou um traço raivoso. Tem um questionário de dez perguntas, também utilizando escala de Likert com quatro graus de respostas que vão de quase nunca a quase sempre, tem escore mínimo de 10 e máximo de 40 com média de 15 pontos.

#### PANAS (ANEXO E)

Esse questionário refere-se à escala de afetos negativos e positivos criada por Watson e Clark e validada para o Brasil. Os afetos podem ser definidos como sentimento que acompanha uma ideia ou representação mental. É o derivado psíquico mais direto do instinto e o representante psíquico das várias mudanças corporais por meio das quais os instintos se manifestam, podem ser positivos ou negativos<sup>(73-76)</sup>. O PANAS trata-se de um questionário com vinte questões alternadas randomicamente entre afetos positivos e negativos, colocada numa escala de Likert

com 5 gradações de respostas que podem alcançar um escore mínimo de 10 e máximo de 50 com média de 20 pontos.

### **Cálculo do Tamanho amostral**

O cálculo do tamanho amostral foi feito levando-se em conta a média de 17,5 para estado de raiva para se detectar uma diferença de 20%. O Alfa foi ajustado para 0,025, levando em conta as múltiplas comparações. Foi estimada uma amostra de sessenta pacientes, trinta em cada grupo.

## 5 ANÁLISE DE DADOS

### Variáveis preditoras e de desfecho

Objetivo primário- Explorar se Raiva e afetos negativos predisõem à instabilidade coronariana como precursor da dor torácica aguda.

- Variáveis preditoras: Traço de raiva, estado de raiva e afetos negativos

- Variável de desfecho: Síndrome coronariana aguda

Objetivo secundário- Explorar se Raiva e afetos negativos predisõem à dor torácica aguda sem justificativa anatômica.

- Variáveis Preditoras: Traço de raiva, estado de raiva e afetos negativos.

- Variável de desfecho: Dor torácica sem justificativa anatômica.

Comparação entre os grupos caso e controle dos dois trabalhos foi feita utilizando o teste t de Student não pareado para variáveis numéricas e teste do qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas. As variáveis numéricas sem distribuição normal foram expressas por mediana e intervalo interquartil e comparadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Variáveis com um valor de  $p \leq 0,10$  na análise univariada foram incluídas na análise de ajuste multivariado (ANCOVA) para variáveis de confusão. O cálculo do tamanho amostral foi feito levando-se em conta a média para estado de raiva de 17,5 para detectar uma diferença de 20%. Alfa ajustado para 0,025, levando em conta as múltiplas comparações. Foi, então, estimada uma amostra de sessenta pacientes, trinta em cada grupo.

## 6 RESULTADOS

Os resultados estão apresentados separadamente para cada objetivo.

**Objetivo primário- Explorar a hipótese de que raiva e afetos negativos predisponham à instabilidade coronariana como precursor da dor torácica aguda.**

### Caracterização da Amostra

Foram admitidos 86 pacientes por dor torácica aguda no período de agosto de 2016 a abril de 2017, destes 72 tiveram definição etiológica: 55 definidos como casos de doença coronária obstrutiva (idade  $63 \pm 15$ , 63,5% masculinos) e 17 pacientes controles de etiologia definida como não coronariana (idade  $53 \pm 19$ , 47% masculinos). Os restantes 14 pacientes foram excluídos desta análise, por se tratar de dor torácica de causa indeterminada. Conforme demonstrado na Tabela 1, a idade foi maior do grupo de casos, assim com a prevalência de diabetes, dislipidemia e uso de estatina ( $P < 0,05$ ). Houve tendência a maior prevalência de hipertensão e história de acidente vascular cerebral ( $P < 0,20$ ) no grupo de casos. Demais características não diferiram entre os grupos. Com relação aos diagnósticos de ambos os grupos estudados, a figura 1 demonstra a proporção por diagnóstico recebido.

### Característica emocional versus Etiologia da dor

No grupo de casos, traço de raiva apresentou mediana de 18 (IIQ14 - 26), semelhante à mediana de 15 (IIQ 14 - 22) encontrada no grupo controle ( $P = 0,53$ ). - Figura 2. Estado de raiva apresentou mediana de 16 (IIQ 15 - 25) no grupo caso, comparado a 16 (IIQ16-18) no grupo controle ( $P = 0,90$ ), Figura 3. Da mesma forma, afetos negativos apresentaram resultados semelhantes entre os dois grupos, mediana de 17 (IIQ 12-25) *versus* 17 (IIQ 15-21) respectivamente ( $P = 0,42$ ) - Figura 4.

### Ajuste Multivariado

As referidas variáveis de confusão foram avaliadas com relação a traço de raiva, estado de raiva e afetos negativos. Foram encontradas as variáveis de confusão que permaneciam com valor de  $p \leq 0,10$  em relação a traço de raiva estado de raiva e afeto negativo. As variáveis idade, AVC prévio, tabagismo, diabetes, dislipidemia e uso de estatina, foram submetidas a

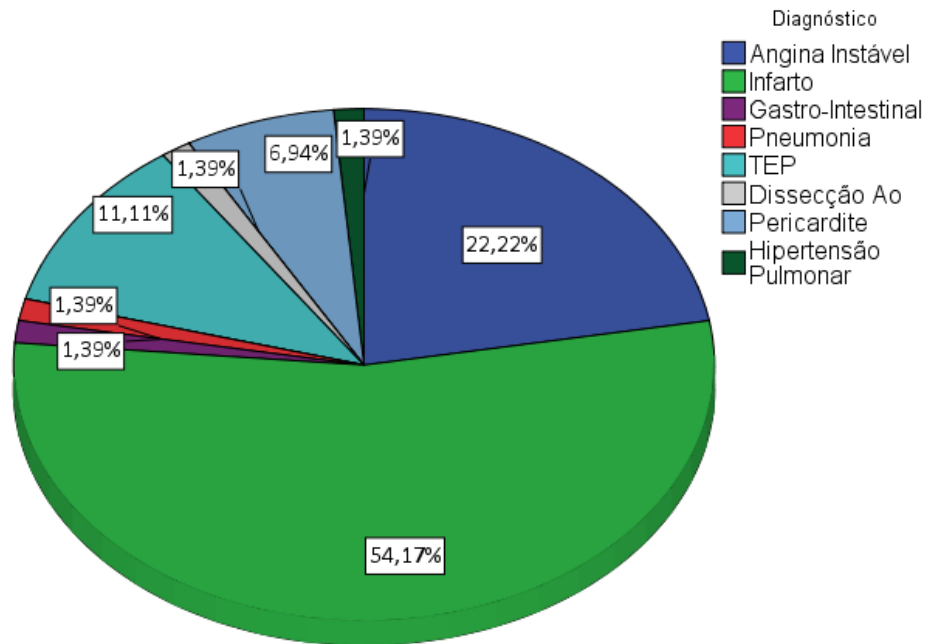
análise multivariada (ANCOVA). Traço de raiva e estado de raiva necessitaram de ajuste com relação a todas as covariáveis de confusão,  $p=0,69$  para traço de raiva e  $p=0,74$  para estado de raiva. Afeto negativo necessitou de ajuste para as covariáveis dislipidemia e diabetes,  $p=0,48$ .

**Tabela 1** - Perfil das variáveis por grupo SCA e controle

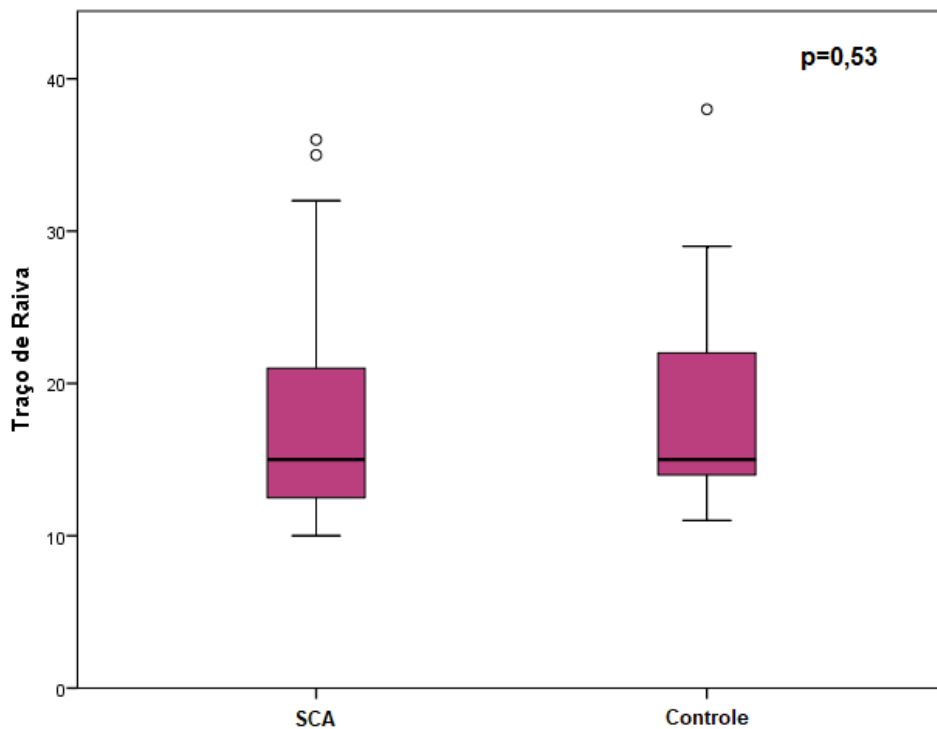
Variável	Caso	Controle	p-valor
Tamanho da amostra	55	17	-
Idade (anos)	63,3 (14,8)	53 (19,2)	0,02
Gênero - Feminino	20 (36,4%)	9 (52,9%)	0,22
Procedência - Emergência	53 (96,4%)	16 (94,1%)	0,69
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	145 (21,8)	140,6 (27,9)	0,50
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	83,1 (12,8)	81,6 (17)	0,70
Frequência Cardíaca (bpm**)	74,6 (20,4)	82,3 (28,2)	0,22
Peso (Kg)	75,7 (15,6)	78,9 (9,5)	0,43
Altura (metros)	1,66 (1,55 - 1,74)	1,67 (1,6 - 1,73)	0,81
Creatinina da admissão (mg/dl)	0,91 (0,29)	0,92 (0,25)	0,89
Hemoglobina (g%/dl)	14,17 (1,31)	13,86 (1,81)	0,44
Glicemia da admissão (mg/dl)	106,5 (98 - 181,5)	138 (105 - 254,5)	0,39
Colesterol total	159,9 (41)	152,4 (29)	0,49
LDL-colesterol (mg/dl)	90,4 (32,4)	86 (24,1)	0,60
HDL-colesterol (mg/dl)	40 (32 - 49)	41 (37 - 52)	0,56
Triglicerídeos (mg/dl)	107 (83 - 175)	110 (83 - 113)	0,29
AVC Prévio	8 (14,5%)	0 (0%)	0,1
Doença carotídea	11 (20%)	1 (5,9%)	0,17
Tabagismo atual	5 (9,1%)	0 (0%)	0,2
Diabetes mellitus	25 (45,5%)	3 (17,6%)	0,04
Hipertensão	40 (72,7%)	9 (52,9%)	0,13
Dislipidemia	38 (69,1%)	6 (35,3%)	0,01
Uso de estatina	34 (61,8%)	5 (29,4%)	0,02
História Familiar de DAC	13 (23,6%)	4 (23,5%)	0,99
Neoplasia	11 (20%)	2 (11,8%)	0,44
Sangramento	6 (10,9%)	1 (5,9%)	0,54

\* homens < 55 anos e mulher < 65 anos. SCA= síndrome coronariana aguda. \*\*batimentos por minuto.

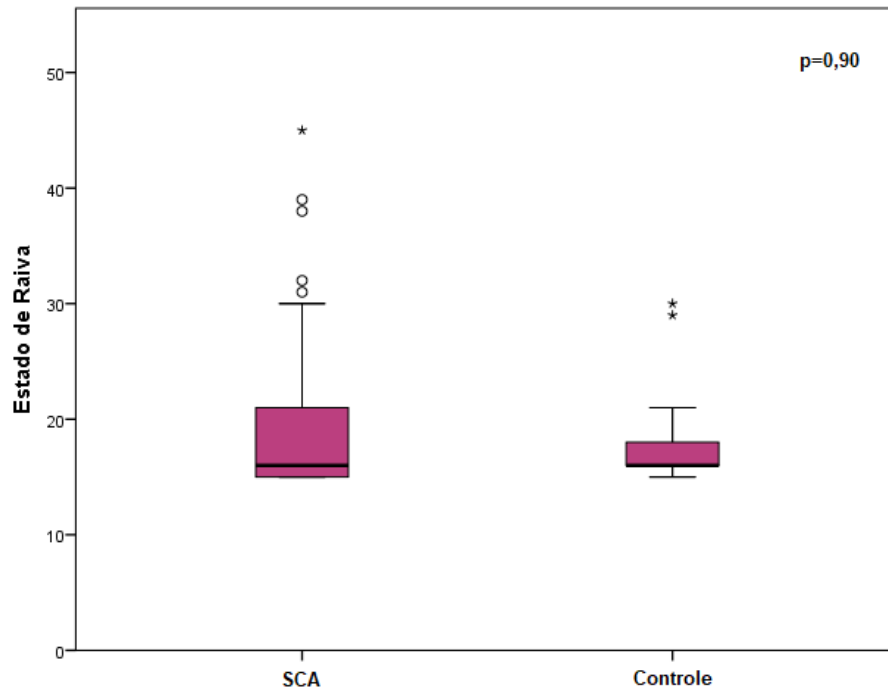




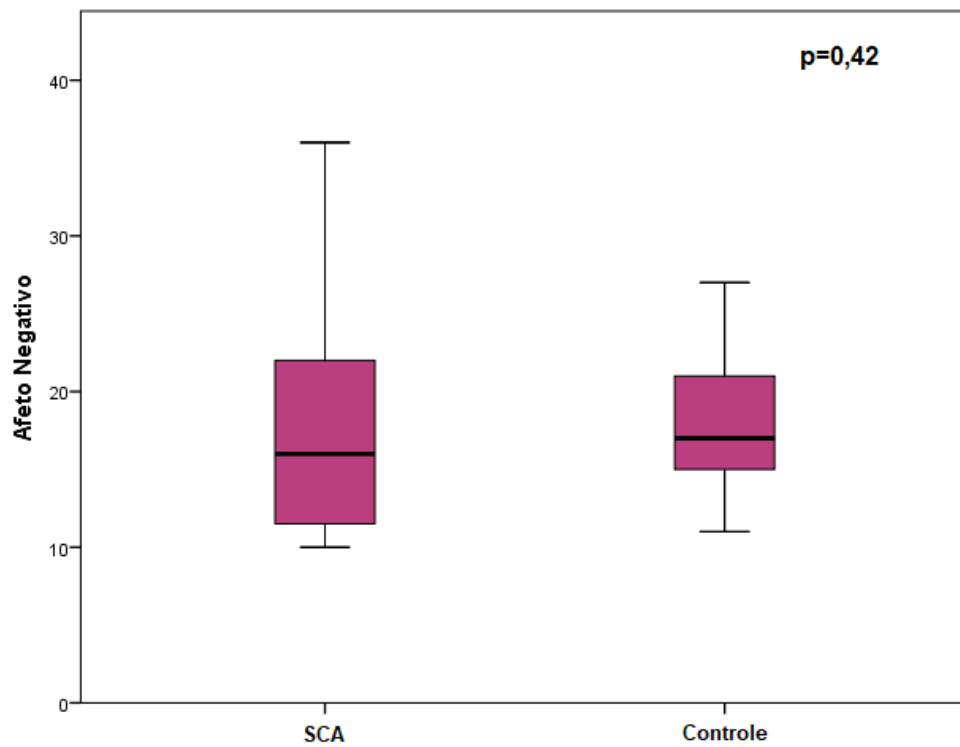
**Figura 2** - Gráfico em setores informando os subgrupos do diagnóstico de dor (Síndrome coronariana aguda e controle).



**Figura 3** - Boxplot comparando grupo síndrome coronariana aguda e grupo dor de origem determinada em relação à distribuição dos escores de traço de raiva.



**Figura 4** - Boxplot comparando grupo síndrome coronariana aguda e grupo dor de origem determinada em relação à distribuição dos escores de estado de raiva.



**Figura 5** - Boxplot comparando grupo síndrome coronariana aguda e grupo dor de origem determinada em relação à distribuição dos escores de afetos negativos.

**Objetivo secundário- Explorar a hipótese de que raiva e afetos negativos predisõem à dor torácica sem justificativa anatômica.**

### **Caracterização da Amostra**

Foram admitidos 86 pacientes por dor torácica aguda no período de agosto de 2016 a abril de 2017, destes 14 não tiveram definição etiológica, sendo definidos como casos (idades de  $49,5 \pm 10$  50% masculinos) e 17 pacientes (controles), idade  $53 \pm 19$ , 47% masculinos, receberam outros diagnósticos. As demais características da amostra, estão demonstradas na tabela 2. Os restantes 55 pacientes foram diagnosticados como doença arterial coronariana e excluídos do estudo. Ainda na tabela 2 foram comparados os dois grupos de acordo com aspectos demográficos e comorbidades, além de aspectos laboratoriais, não havendo diferenças significantes entre os dois grupos estudados. O grupo controle é também apresentado de acordo com os seus respectivos diagnósticos (Figura 5).

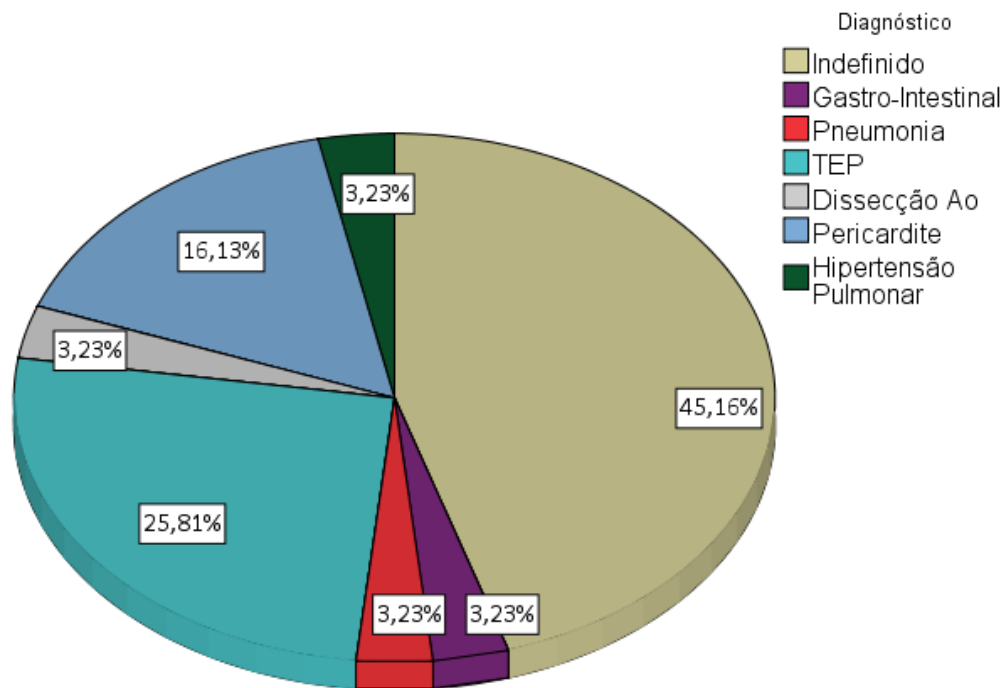
### **Característica Emocional versus Etiologia da Dor**

No grupo de casos, traço de raiva apresentou mediana de 18 (IIQ 14-26), comparável à mediana de 15 (IIQ 14-22), encontrada no grupo controle, com valor de  $p=0,49$  Figura 6. Da mesma forma, estado de raiva apresentou mediana 16 (IIQ15-25) e 16 (IIQ16-18), em grupo caso e grupo controle, com valor de  $p=0,9$ . Figura 7. Quanto a afetos negativos, foi encontrada mediana de 17 (IIQ 12-25), no grupo caso, comparável a 17 (IIQ 15-21), no grupo controle, com valor de  $p=0,92$ . Figura 8.

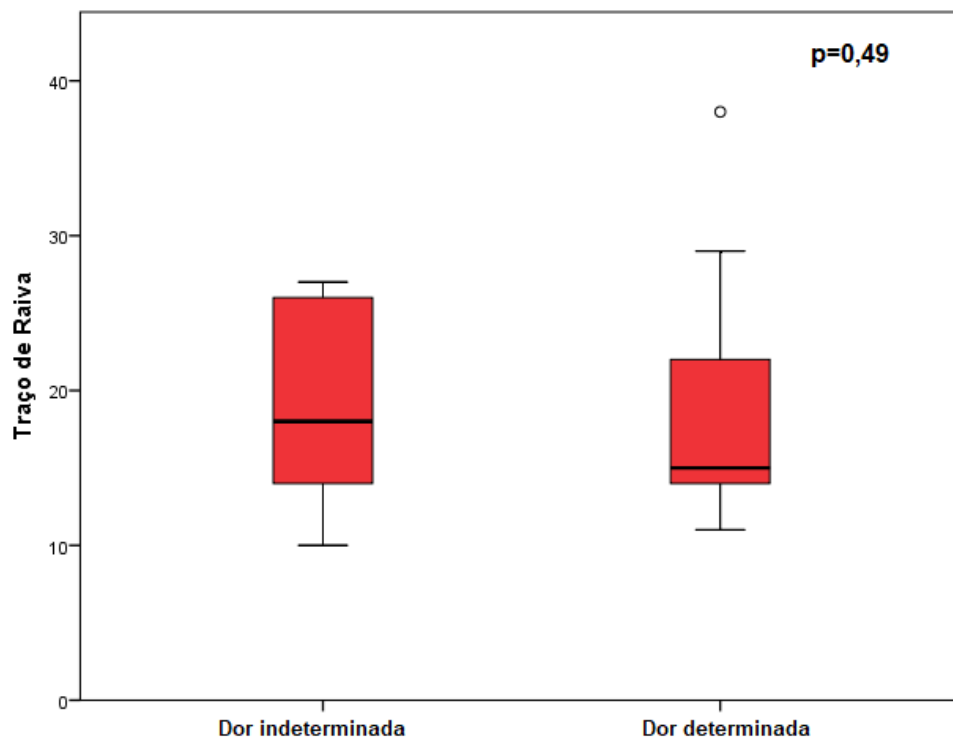
**Tabela 2** - Perfil das variáveis por grupo.

Variável	Caso	Controle	p-valor
Tamanho da amostra	14	17	-
Idade (anos)	49,6 (9,9)	53 (19,2)	0,53
Gênero - Feminino	7 (50%)	9 (53%)	0,58
Procedência - Emergência	14 (100%)	16 (94%)	0,55
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	145,6 (26,3)	140,6 (27,9)	0,61
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	81,7 (13,5)	81,6 (17)	0,98
Frequência Cardíaca (bpm**)	74,4 (14,2)	82 (28,2)	0,37
Peso (Kg)	76,1 (14,8)	78,8 (9,5)	0,56
Altura (M)	1,66 (1,60 - 1,75)	1,66 (1,60 - 1,73)	0,56
Creatinina da admissão (mg/dl)	0,9 (0,3)	0,9 (0,3)	0,57
Hemoglobina (g%/dl)	13,4 (2)	13,9 (1,8)	0,48
Glicemia da admissão (mg/dl)	97 (79 - 109)	138 (105 - 254,5)	0,07
Colesterol total	164,9 (54,8)	149,6 (28,9)	0,33
LDL-colesterol (mg/dl)	90,7 (41,3)	86 (24,1)	0,69
HDL-colesterol (mg/dl)	40 (37 - 75)	38 (37 - 52)	0,40
Triglicérides (mg/dl)	88 (82 - 153)	90 (83 - 112)	0,80
AVC Prévio	0 (0%)	1 (6%)	0,55
Doença carotídea	3 (21%)	0 (0%)	0,08
Tabagismo atual	3 (21%)	3 (18%)	0,57
Diabetes mellitus	5 (36%)	9 (53%)	0,28
Hipertensão	5 (36%)	6 (35%)	0,64
Dislipidemia	4 (29%)	5 (29%)	0,64
Uso de estatina	1 (7%)	4 (24%)	0,23
História Familiar de DAC	1 (7%)	2 (12%)	0,58
Neoplasia	3 (21%)	1 (6%)	0,23

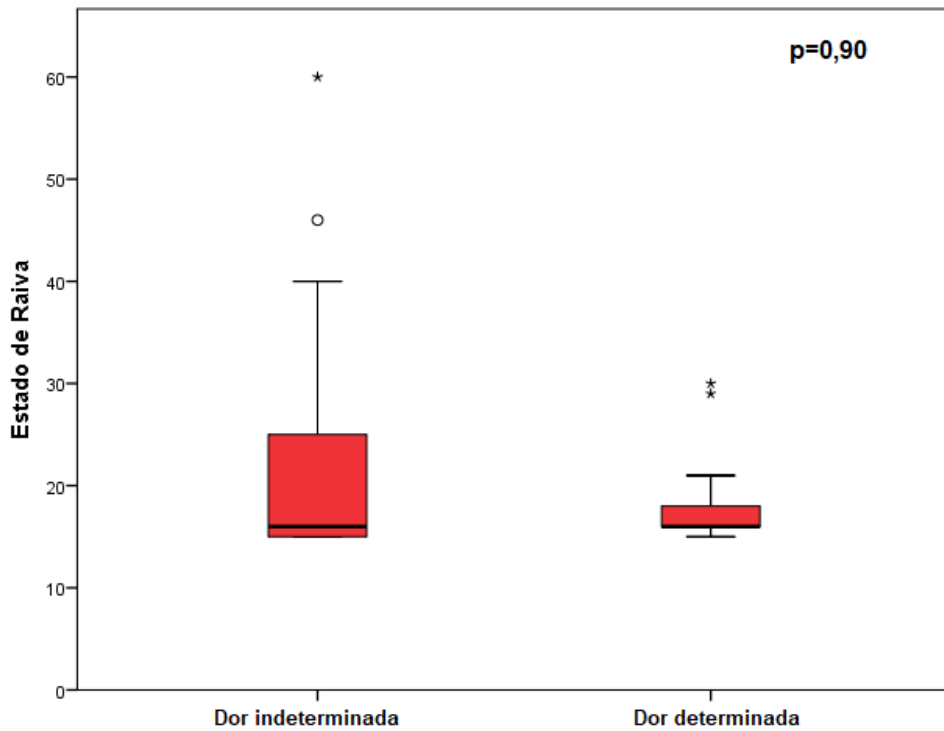
\* homens < 55 anos e mulher < 65 anos \*\*batimentos por minuto.



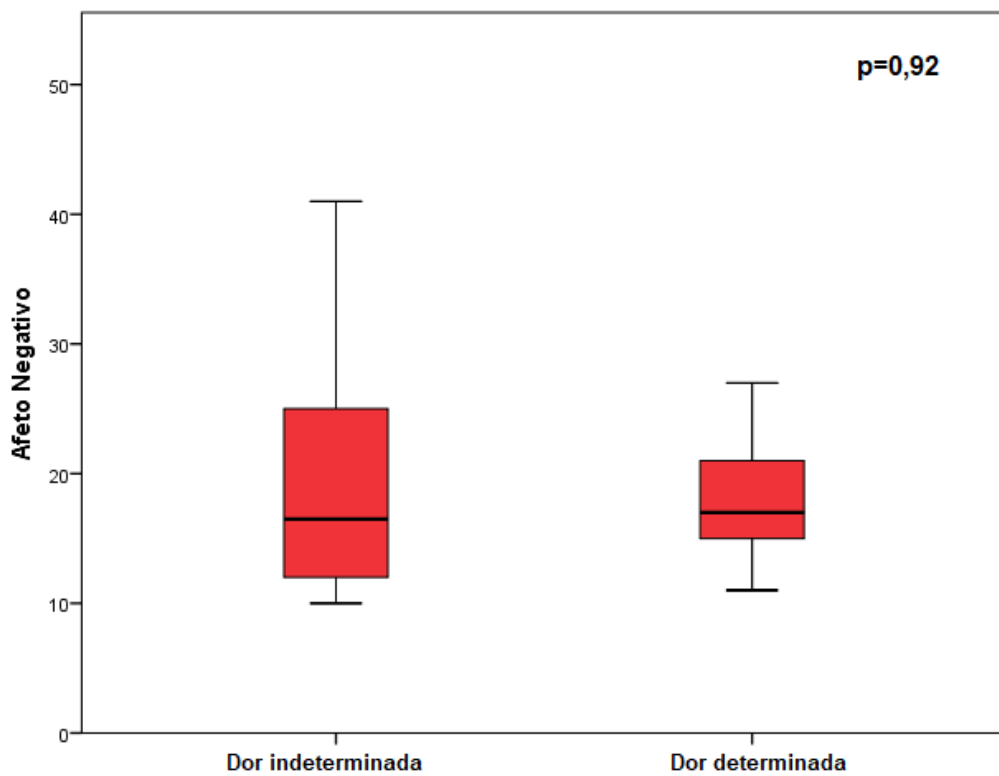
**Figura 6** - Gráfico em setores informando os subgrupos do diagnóstico de dor (dor indeterminada e dor determinada).



**Figura 7** - Boxplot comparando grupo de dor indeterminada ao grupo de dor de origem determinada em relação à distribuição dos escores de traço de raiva.



**Figura 8** - Boxplot comparando grupo de dor indeterminada ao grupo de dor de origem determinada em relação à distribuição dos escores de estado de raiva.



**Figura 9** - Boxplot comparando grupo de dor indeterminada ao grupo de dor de origem determinada em relação à distribuição dos escores de afetos negativos.

## 7 DISCUSSÃO

Em seu objetivo primário, o presente estudo sugere que dois paradigmas dividem o mundo filosófico e científico. São eles o *upward causation*, admitido pela maioria dos cientistas da atualidade e a medicina, também chamado de materialista. Concebe que a mente, os sentimentos, a consciência, ou a subjetividade (a energia), é um produto da matéria. Do outro lado, temos o *downward causation*, o paradigma abraçado por algumas escolas filosóficas e científicas, principalmente os físicos não lineares (quânticos) e alguns médicos. Esses, postulam que a energia ou consciência, criam a matéria<sup>(77)</sup>. O leitor pode se perguntar porque motivo interpor tal debate em uma tese eminentemente clínica sobre etiologia da dor torácica ou da síndrome coronariana aguda. Mas isto leva à seguinte indagação, um estado emocional pode gerar obstrução coronariana através de uma placa ateromatosa? Nossos dados sugerem que não.

Dois mecanismos distintos parecem ser importantes e até, eventualmente sinérgicos quando se considera emoções e síndrome coronariana aguda. O primeiro é o efeito das emoções no metabolismo<sup>(9)</sup> e na aterogênese, o que poderia levar pacientes com suscetibilidades psicológicas ao estresse, à ansiedade<sup>(56)</sup> e à raiva, a uma maior probabilidade de eventos cardiovasculares<sup>(55)</sup> e à aterosclerose<sup>(10)</sup>. É provável que o estresse mental inicie a aterogênese impedindo a homeostase vascular endotélio dependente ligada ao óxido nítrico. Mas esses estudos estão sujeitos a muitas variáveis de confusão, não havendo estudos prospectivos suficientes que embasem essas postulações<sup>(11,12,44)</sup>.

O segundo mecanismo parece mais provável e relaciona-se com desfecho e é sobre o estresse, a raiva e os afetos negativos e sua associação com eventos cardiovasculares agudos, que se iniciou com Dack, quando sugeriu que no estado de estresse agudo pode haver a ruptura da placa ateromatosa<sup>(78)</sup>. Essa postulação não traz a ideia de que a emoção gera a placa, mas sim, a ideia de que a emoção altera a fisiologia do sistema cardiovascular funcionalmente, a ponto de propiciar uma ruptura de placa em paciente com uma doença arterial coronariana conhecida previamente ou não<sup>(21,79,80)</sup>.

Em outros estudos feitos para Síndrome coronariana aguda, há claramente, surtos de raiva mais intensos relatados pelos pacientes<sup>(23,62)</sup>. Enquanto no nosso estudo as médias de raiva foram mais baixas, por isso, talvez haja a necessidade de uma reflexão. Como não foram

vistos outros estudos de dor torácica aguda ou Síndrome Coronariana Aguda no Brasil, utilizando as referidas escalas<sup>(71,75)</sup> e não se utilizou um grupo controle sem dor ou com outras formas de dor, não se pode saber se a possível gravidade do iminente diagnóstico afetou as respostas dos questionários para raiva e afetos negativos. Segundo Tangney e colaboradores, a Vergonha e a culpa poderiam influenciar as respostas de pacientes em quadros de auto-agressão<sup>(81)</sup>; no nosso estudo o paciente se vê apresentando um quadro de potencial gravidade, não se sabe até que ponto a culpa afetaria suas respostas aos questionários.

O nosso estudo apresenta um tamanho amostral abaixo do calculado, o que certamente é um fator limitante do estudo, podendo ocasionar erro tipo II. Mas ao avaliarmos desfechos principalmente com relação a estado de raiva e traço de raiva e síndrome coronariana aguda e comparar os nossos dados com os dados da literatura, os nossos resultados são comparáveis aos de outros resultados da literatura, principalmente quando buscamos revisões sistemática e meta-análises. É preciso salientar a dificuldade de encontrar na literatura científica artigos com resultados negativos, o que pode gerar um viés de publicação, tem havido sistematicamente mais artigos com resultados positivos publicados nos últimos anos<sup>(82)</sup>.

Na Revisão Sistemática Realizada por Hemingway e Marmot, quando avaliaram 14 trabalhos prospectivos que estudaram Tipo A de personalidade, ligados a hostilidade e sua relação com DAC, dos 14 estudos, foram encontrados resultados significativos em favor da relação Tipo A de personalidade/ hostilidade e DAC em 5 estudos com RR variando de 1,47 a 2,95 nos 6 estudos, um estudo mostrou-se positivo para mulheres, mas negativo para homens, havendo, pois, nove estudos onde não foram encontradas associação entre hostilidade e DAC<sup>(83)</sup>. Em sua Meta-Análise publicada em 2009, Chida e Steptoe estudaram 19 trabalhos prospectivos, utilizando escalas psicométricas para raiva, sendo que destes, 9 encontraram associação entre raiva e DAC e 9 foram negativos. O que demonstra não haver uma tendência clara no sentido da Raiva e dos afetos negativos estarem consolidados como gatilho da Síndrome coronariana aguda<sup>(24)</sup>. Na revisão sistemática realizada por Suls e Bunde ao avaliarem raiva, ansiedade e depressão como fatores de risco para doença cardiovascular, os autores não encontraram dados consistentes com relação a traço de raiva e expressão de raiva e doença coronariana, o que está de acordo com os nossos achados<sup>(20)</sup>.



A grande maioria dos trabalhos sobre Raiva e SCA tem o desenho case-crossover<sup>(64,84)</sup> onde o controle é o próprio paciente, no nosso trabalho, dadas as características das circunstâncias de ter-se uma população com dor torácica aguda referenciada para uma unidade de internação e poder-se ter uma certa homogeneidade na população, diferenciada apenas pelo diagnóstico relativo à dor torácica, resolveu-se utilizar o desenho de caso-controle, o que pode trazer uma maneira alternativa de avaliar o problema e neutralizar mais eficazmente o viés de recordação. Portanto, o nosso trabalho apresenta um desenho alternativo, onde podemos ter um controle na mesma situação clínica (dor torácica), seja para avaliar síndrome coronariana aguda ou mesmo a dor torácica sem justificativa anatômica e nessa circunstância específica, o nosso trabalho se mostra condizente com a parte da literatura que não apoia a hipótese de a raiva e os afetos negativos estarem associados à síndrome coronariana aguda ou à dor torácica de causa indeterminada.

No objetivo secundário, o nosso estudo teve o objetivo de avaliar a relação da dor torácica aguda de causa indeterminada com a raiva, em dois de seus aspectos Traço de Raiva e Estado de Raiva e com os Afetos Negativos, porém, não foram encontradas Associações dessas variáveis com a Dor torácica aguda de causa indeterminada. Existem estudos tentando entender os aspectos clínicos objetivos e subjetivos relacionados com a dor torácica aguda, desde o poder discriminatório instintivo da avaliação médica<sup>(2,85)</sup>, até a relação de emoções e da ansiedade com a dor torácica aguda<sup>(5,6,86,87)</sup>.

*Em* estudo que avaliou Pacientes com dor torácica aguda de origem cardíaca e não cardíaca com relação a ansiedade e depressão, os autores encontraram um aumento de depressão em pacientes coronarianos em relação aos pacientes com dor indeterminada, quando avaliaram o quesito ansiedade, encontraram um aumento de ansiedade no grupo de pacientes com dor torácica não cardíaca em relação aos pacientes com dor coronariana<sup>(25)</sup>. Em revisão sistemática publicada em 2012, os autores apontam para a relevância do tema dor torácica de origem indeterminada e para uma possível relação desta com aspectos emocionais, mas sugerem a necessidade de novos estudos para esclarecer essa possível relação<sup>(6)</sup>.

Certamente estamos na fase do aprofundamento sobre quais emoções ou afetos estão relacionados a determinados tipos de manifestações somáticas, o nosso estudo aborda a raiva e os afetos negativos, abrindo uma perspectiva de que novos estudos sejam realizados abordando diferentes estados emocionais e testando-os com relação à dor torácica de origem

indeterminada. Por não termos encontrado artigos que avaliassem a dor torácica de causa indeterminada relacionando-a com a raiva e com os afetos negativos, acreditamos que o nosso trabalho seja original e que traga uma contribuição sobre o tema.

## **8 PERSPECTIVAS DO ESTUDO**

Esse estudo abre a perspectiva de estudos de interface psicoemocional com a síndrome coronariana aguda e outras doenças do coração. Assim como abre a perspectiva de estudar outras emoções, e outros efeitos biológicos relacionados com o estado emocional, como por exemplo a variabilidade da frequência cardíaca como marcador de saúde autonômica e emocional no paciente coronariopata.

## **9 CONCLUSÕES**

1 - Os presentes resultados não sugerem que raiva e afetos negativos predispõem à dor torácica sem justificativa anatômica.

2 - Os presentes resultados não sugerem que raiva e afetos negativos predispõem à instabilidade coronariana como precursor da dor torácica aguda.

## REFERÊNCIAS

1. Gräni C, Senn O, Bischof M, Cippà PE, Hauffe T, Zimmerli L, et al. Diagnostic performance of reproducible chest wall tenderness to rule out acute coronary syndrome in acute chest pain: A prospective diagnostic study. *BMJ Open*. 2015;5(1):1–7.
2. Bittencourt das Virgens CM, Lemos Jr, Laudenor Noya-Rabelo, Márcia Campelo Carvalhal M, dos Santos Cerqueira Junior, Antônio Maurício Oliveira de Andrade Lopes F, Cruz de Sá, Nicole Gonzalez Suerdieck J, Menezes Barb, Thiago Lemos Correia LC. Accuracy of gestalt perception of acute chest pain in predicting coronary artery disease. *World J Cardiol*. 2017;3(9):241–7.
3. Correia LCL, Cerqueira M, Carvalhal M, Ferreira F, Garcia G, Silva AB da, et al. A Multivariate Model for Prediction of Obstructive Coronary Disease in Patients with Acute Chest Pain: Development and Validation. *Arq Bras Cardiol [Internet]*. 2017;304–14. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20170037>
4. Zhang L, Tu L, Chen J, Bai T, Song J, Xiang XL, et al. Psychological distress as a crucial determinant for quality of life in patients with noncardiac chest pain in Central China A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(46):7.
5. Nezu AM, Nezu CM, Jain D, Xanthopoulos MS, Cos TA, Friedman J, et al. Social problem solving and noncardiac chest pain. *Psychosom Med*. 2007;69(9):944–51.
6. Webster R, Norman P, Goodacre S, Thompson A. The prevalence and correlates of psychological outcomes in patients with acute non-cardiac chest pain: A systematic review. *Emerg Med J*. 2012;29(4):267–73.
7. Finegold JA, Asaria P, Francis DP. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: Statistics from World Health Organisation and United Nations. *Int J Cardiol [Internet]*. 2013;168(2):934–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.046>
8. Shakespeare W. *Rei Lear*. centaur.ed. 2128-2131 p.
9. Steptoe A, Owen N, Kunz-Ebrecht SR, Brydon L. Loneliness and neuroendocrine, cardiovascular, and inflammatory stress responses in middle-aged men and women. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(5):593–611.
10. Matthews K a, Owens JF, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Jansen-McWilliams L. Are hostility and anxiety associated with carotid atherosclerosis in healthy postmenopausal women? *Psychosom Med [Internet]*. 1998;60(5):633–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9773770>
11. Strawn WB, Bondjers G, Kaplan JR, Manuck SB, Schwenke DC, Hansson GK, et al. Endothelial dysfunction in response to psychosocial stress in monkeys. *Circ Res*. 1991;68(5):1270–9.
12. Williams JK, Kaplan JR, Manuck SB. Effects of psychosocial stress on endothelium-mediated dilation of atherosclerotic arteries in cynomolgus monkeys. *J Clin Invest*. 1993;92(4):1819–23.
13. Spieker LE, Hürlimann D, Ruschitzka F, Corti R, Enseleit F, Shaw S, et al. Mental

- stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. *Circulation*. 2002;105(24):2817–20.
14. Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Mulry RP, Tofler GH, Jacobs SC, et al. Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *Circulation* [Internet]. 1995;92(7):1720–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7671353>
  15. Rozanski A, Bairey CN, Krantz DS, Friedman J, Resser KJ, Morell M, et al. Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1988;318(16):1005–12. Available from: [http://ezproxy.net.ucf.edu/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=3352695&site=ehost-live%5Cnhttp://ezproxy.net.ucf.edu/login?url=http://search.proquest.com/docview/78155215?accountid=10003%5Cnhttp://sfx.fcla.edu/ucf?url\\_](http://ezproxy.net.ucf.edu/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=3352695&site=ehost-live%5Cnhttp://ezproxy.net.ucf.edu/login?url=http://search.proquest.com/docview/78155215?accountid=10003%5Cnhttp://sfx.fcla.edu/ucf?url_)
  16. Kop WJ, Krantz DS, Howell RH, Ferguson MA, Papademetriou V, Lu D, et al. Effects of mental stress on coronary epicardial vasomotion and flow velocity in coronary artery disease: Relationship with hemodynamic stress responses. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1359–66.
  17. Wei J, Rooks C, Ramadan R, Shah AJ, Bremner JD, Quyyumi AA, et al. Meta-analysis of mental stress-induced myocardial ischemia and subsequent cardiac events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* [Internet]. 2014;114(2):187–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.04.022>
  18. Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lesperance F, et al. Depression and Coronary Heart Disease: Recommendations for Screening, Referral, and Treatment: A Science Advisory From the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on. *Circulation* [Internet]. 2008;118(17):1768–75. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190769>
  19. Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression and cardiac risk: present status and future directions. *Postgrad Med J* [Internet]. 2010;86(1014):193–6. Available from: <http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/hrt.2009.186957%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20354040>
  20. Suls J, Bunde J. Anger, anxiety, and depression as risk factors for cardiovascular disease: The problems and implications of overlapping affective dispositions. Vol. 131, *Psychological Bulletin*. 2005. p. 260–300.
  21. Strike PC, Perkins-Porras L, Whitehead DL, McEwan J, Steptoe A. Triggering of acute coronary syndromes by physical exertion and anger: Clinical and sociodemographic characteristics. Vol. 92, *Heart*. 2006.
  22. Mostofsky E, Maclure M, Tofler GH, Muller JE, Mittleman MA. Relation of outbursts of anger and risk of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2013;112(3):343–8.
  23. Mostofsky E, Penner EA, Mittleman MA. Outbursts of anger as a trigger of acute cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. Vol. 35, *European Heart Journal*. 2014.

24. Chida Y, Steptoe A. The Association of Anger and Hostility With Future Coronary Heart Disease. A Meta-Analytic Review of Prospective Evidence. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009;53(11):936–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.044>
25. Robertson N, Javed N, Samani NJ, Khunti K. Psychological morbidity and illness appraisals of patients with cardiac and non-cardiac chest pain attending a rapid access chest pain clinic: a longitudinal cohort study. *Heart* [Internet]. 2008;94(3):e12–e12. Available from: <http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/hrt.2006.100537>
26. Sclarovsky S, Green MS. Risk Factors – Psychology. *Psychology*. 2007;9(April):310–5.
27. Hemingway H, Marmot M. Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: Systematic review of prospective cohort studies. *Br Med J* [Internet]. 1999;318(7196):1460–7. Available from: <http://www.scopus.com/scopus/inward/record.url?eid=2-s2.0-0033614546&partnerID=40&rel=R8.0.0>
28. MARTINS L et al. Prevalência dos Fatores de Risco Cardiovascular em Adultos Admitidos na Unidade de Dor Torácica em Vassouras, RJ. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(5):299–307.
29. Izard CE. Basic Emotions, Natural Kinds, Emotion Schemas, and a New Paradigm. *Perspect Psychol Sci*. 2007;2(3):260–80.
30. King J. SQ: Spiritual intelligence: The ultimate intelligence. *Psychol Psychother*. 2002;75(January):116–7.
31. Jobst KA, Shostak D, Whitehouse PJ. Diseases of Meaning, Manifestations of Health, and Metaphor. *J Altern Complement Med* [Internet]. 1999;5(6):495–502. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/acm.1999.5.495>
32. Harari YN. *Sapiens: A Brief History of Humankind* by Yuval Noah Harari [Internet]. *The Guardian*. 2014. p. 431. Available from: <https://www.theguardian.com/books/2014/sep/11/sapiens-brief-history-humankind-yuval-noah-harari-review>
33. Ferry L. *A revolução do amor, por uma espiritualidade laica*. Edição do. Objetiva;
34. Vittengl JR, Jarrett RB. Major Depressive Disorder. *Wiley Handb Cogn Behav Ther* [Internet]. 2013;1131–60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118528563.wbcbt48>
35. Kessler RC, Bromet EJ. The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Ssrn*. 2013;
36. Murray CJL, Lopez A. A comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. In: *The Global Burden of Disease*. 1996.
37. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;
38. Zvolensky MJ, Feldner MT, Eifert GH, Vujanovic AA, Solomon SE. Cardiophobia: A

- Critical Analysis. *Transcult Psychiatry*. 2008;
39. Beitman BD, Basha I, Flaker G, DeRosear L, Mukerji V, Lamberti J. Non-fearful panic disorder: panic attacks without fear. *Behav Res Ther* [Internet]. 1987;25(6):487–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3426511>
  40. Chen J, Tsuchiya M, Kawakami N, Furukawa TA. Non-fearful vs. fearful panic attacks: A general population study from the National Comorbidity Survey. *J Affect Disord*. 2009;
  41. Eifert GH, Zvolensky MJ, Lejuez CW. Heart-focused anxiety and chest pain: A conceptual and clinical review. *Clin Psychol Sci Pract*. 2000;7(4):403–17.
  42. Besedovsky HO, Rey A del. Physiology of psychoneuroimmunology: A personal view. *Brain Behav Immun*. 2007;
  43. Leonard BE. Impact of inflammation on neurotransmitter changes in major depression: An insight into the action of antidepressants. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2014;
  44. Ghiadoni L, Donald a E, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 2000;102(20):2473–8.
  45. Chen Y, Osika W, Dangardt F, Friberg P. Impact of psychological health on peripheral endothelial function and the HPA-axis activity in healthy adolescents. *Atherosclerosis*. 2017;261:131–7.
  46. Master AM, Dack S, Jaffe HL. Activities associated with the onset of acute coronary artery occlusion. *Am Hear Journal*. 1939;18(4):434–43.
  47. Fernandez AB, Soufer R, Collins D, Soufer A, Ranjbaran H, Burg MM. Tendency to angry rumination predicts stress-provoked endothelin-1 increase in patients with coronary artery disease. Vol. 72, *Psychosomatic Medicine*. 2010.
  48. Hadzi Pesic M. Psychological profiles and myocardial infarction. *Rehabil Suppl* [Internet]. 1985;18(30–31):60–1. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed1b&AN=1986021246%5Cnhttp://sfx.scholarsportal.info/uhn?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:&issn=&isbn=&volume=18&issue=30-31&spage=60&pages=60-61&date=1985&title=Rehabilitacia+Supplemen>
  49. Friedman M, Rosenman R. Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings. *J Am Ment Assoc*. 1959;188(3):1286–96.
  50. Friedman M, Thoresen CE, Gill JJ, Ulmer D, Powell LH, Price VA, et al. Alteration of type A behavior and its effect on cardiac recurrences in post myocardial infarction patients: Summary results of the recurrent coronary prevention project. *Am Heart J*. 1986;112(4):653–65.
  51. Gilmour J, Williams L. Type D personality is associated with maladaptive health-related behaviours. *J Health Psychol*. 2012;17(4):471–8.



52. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease: A review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2002;23(1):51–61.
53. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, et al. Depression, Heart Rate Variability, and Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2001;
54. Gullette EC, Blumenthal JA, Babyak M, Jiang W, Waugh RA, Frid DJ, et al. Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. *Jama [Internet].* 1997;277(19):1521–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9153365>
55. Chang PP, Ford DE, Meoni LA, Wang N-Y, Klag MJ. Anger in Young Men and Subsequent Premature Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med [Internet].* 2002;162(8):901. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.162.8.901>
56. Angerer P, Siebert U, Kothny W, Mühlbauer D, Mudra H, Von Schacky C. Impact of social support, cynical hostility and anger expression on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(6):1781–8.
57. Tofler GH, Stone PH, Maclure M, Edelman E, Davis VG, Robertson T, et al. Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (the MILIS study). *Am J Cardiol.* 1990;66(1):22–7.
58. Factors S. Some Factors in the causation of Intimal Haemorrhages and in. 1941;114–20.
59. Ironson G, Taylor CB, Boltwood M, Bartzokis T, Dennis C, Chesney M, et al. Effects of anger on left ventricular ejection fraction in coronary artery disease. *Am J Cardiol [Internet].* 1992;70(3):281–5. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1632389](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1632389).
60. Verrier RL, Hagestad EL, Lown B. Delayed myocardial ischemia induced by anger. *Circulation.* 1987;75(1):249–54.
61. Vagg P, Spielberger C. State Trait Anger Expression Inventory Interpretive Report (STAXI-2: IR). Psychol Assess Resour Inc, ... [Internet]. 1999;09:1–12. Available from: [http://www4.parinc.com/WebUploads/samplerpts/STAXI2\\_IR.pdf](http://www4.parinc.com/WebUploads/samplerpts/STAXI2_IR.pdf).
62. Mostofsky E, Maclure M, Tofler GH, Muller JE, Mittleman MA. Relation of outbursts of anger and risk of acute myocardial infarction. Vol. 112, *American Journal of Cardiology.* 2013.
63. Buckley T, Hoo SYS, Fethney J, Shaw E, Hanson PS, Tofler GH. Triggering of acute coronary occlusion by episodes of anger. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care.* 2015;4(6):493–8.
64. Smyth A, O'Donnell M, Lamelas P, Teo K, Rangarajan S, Yusuf S. Physical Activity and Anger or Emotional Upset as Triggers of Acute Myocardial Infarction: The INTERHEART Study. *Circulation.* 2016;134(15):1059–67.
65. Mostofsky E, Penner EA, Mittleman MA. Outbursts of anger as a trigger of acute cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.*

- 2014;35(21):1404–10.
66. Lipovetzky N, Hod H, Roth A, Kishon Y, Sclarovsky S, Green MS. Emotional events and anger at the workplace as triggers for a first event of the acute coronary syndrome: A case-crossover study. *Isr Med Assoc J.* 2007;9(4):310–5.
  67. Buckley T, Bartrop R, McKinley S, Ward C, Bramwell M, Roche D, et al. Prospective study of early bereavement on psychological and behavioural cardiac risk factors. *Intern Med J.* 2009;39(6):370–8.
  68. Goodacre S, Mason S, Arnold J, Angelini K. Psychologic morbidity and health-related quality of life of patients assessed in a chest pain observation unit. *Ann Emerg Med.* 2001;38(4 SUPPL.):369–76.
  69. Jerlock M, Kjellgren KI, Gaston-Johansson F, Lissner L, Manhem K, Rosengren A, et al. Psychosocial profile in men and women with unexplained chest pain. *J Intern Med.* 2008;264(3):265–74.
  70. Spielberger CD. State-Trait Anger Expression Inventory: STAXI Professional Manual. In: *Psychological Assessment Resources.* 1991.
  71. Biaggio AMB, Natalício L, Spielberger CD. Desenvolvimento da forma experimental em português do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) de Spielberger. *Arq Bras Psiq [Internet].* 1977;29(3):31–44. Available from: <http://bibliotecadigital.fgv.br/ojs/index.php/abpa/article/viewFile/17827/16571>
  72. Azevedo FB De, Wang Y-P, Goulart AC, Lotufo PA, Benseñor IM. Application of the Spielberger's State-Trait Anger Expression Inventory in clinical patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68(2):231–4.
  73. Watson D, Clark LA. The PANAS-X: Manual for the Positive and Negative Affect Schedule - Expanded Form. *Iowa Res Online [Internet].* 1999;277(6):1–27. Available from: [http://ir.uiowa.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1011&context=psychology\\_pubs](http://ir.uiowa.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1011&context=psychology_pubs).
  74. Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *J Pers Soc Psychol [Internet].* 1988;54(6):1063–70. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0022-3514.54.6.1063>.
  75. Galinha IC, Pais-Ribeiro JL. Contribuição para o estudo da versão portuguesa da Positive and Negative Affect Schedule (PANAS): II – Estudo psicométrico. *Análise Psicológica.* 2005;2:219–27.
  76. Segabinazi JD, Zortea M, Zanon C, Bandeira DR, Giacomoni CH, Hutz CS. Escala de Afetos Positivos e Negativos para Adolescentes: Adaptação, Normatização e Evidências de Validade. *Avaliação Psicológica.* 2012;11(1):1–12.
  77. Heil J. Downward causation. In: *Philosophical and Scientific Perspectives on Downward Causation.* 2017.
  78. Dack S. Arthur m. master, m.d., sibion dack, m.d., new. 1939;434–43.

79. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* [Internet]. 2010;141(2):122–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.543>.
80. Tawakol A, Ishai A, Takx RA, Figueroa AL, Ali A, Kaiser Y, et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10071):834–45. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31714-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31714-7).
81. Tangney JP, Wagner P, Fletcher C, Gramzow R. Shamed into anger? The relation of shame and guilt to anger and self-reported aggression. *J Pers Soc Psychol* [Internet]. 1992;62(4):669–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1583590>.
82. Fanelli D. Negative results are disappearing from most disciplines and countries. *Scientometrics*. 2012.
83. Hemingway H, Marmot M, Hemingway H. Clinical review cohort studies. 1999;318(May).
84. Mittleman MA, Mostofsky E. Physical, psychological and chemical triggers of acute cardiovascular events: Preventive strategies. Vol. 124, *Circulation*. 2011.
85. Barais M, Barraine P, Scouarnec F, Mauduit AS, Le Floc'H B, Van Royen P, et al. The accuracy of the general practitioner's sense of alarm when confronted with dyspnoea and/or thoracic pain: Protocol for a prospective observational study. *BMJ Open*. 2015;5(3).
86. Mommersteeg PMC, Widdershoven JW, Aarnoudse W, Denollet J. Personality subtypes and chest pain in patients with nonobstructive coronary artery disease from the TweeSteden Mild Stenosis study: Mediating effect of anxiety and depression. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2016;20(3):427–37.
87. Gureje O. Comorbidity of pain and anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2008;10(4):318–22.

## RELATO DA EXPERIÊNCIA

Quando em final de novembro de 2015 me vi confrontado com um edital de inscrição para programa de doutoramento especial da Escola Bahiana de Medicina fiquei balançado. Primeiro porque considero-me um professor e não um cientista, ou mesmo um pesquisador. Move-me a vontade de conviver com os alunos e promover o saber e o tornar-se médico, mas muito mais na esfera da arte médica do estudo e do cuidado, do que mesmo da pesquisa. Defino-me como um cuidador, um médico humanista, assistencialista que quer cuidar com qualidade de cuidado integral. E quer despertar no aluno a importância desse cuidado para o desenvolvimento pessoal e social do médico e da medicina. A medicina a serviço do homem e da humanidade.

Desenvolvi formação médica, como internista, como gastroenterologista, residência no HUPES, mestrado na Escola Paulista de Medicina, mas inquietou-me o humano e a interface emoção-adoecimento, fui fazer formações em psicoterapia bioenergética, experiência somática, Terapia Ericksoniana, Medicina Chinesa e acupuntura, Terapia do Trauma e EMDR (Terapia breve para trauma) e isso foi me fazendo um ser híbrido com um back ground filosófico e científico espiritualista ( O mundo é criado pela consciência).

Fiquei balançado, pois será que iria dar conta de tão grande e disciplinante tarefa?

Tive que escolher o tema, o orientador e logo pensei, tem que ser algo de que goste.

Os meus campos de estudo, além da Clínica e da Gastro que ainda estudo com alegria, são as emoções e o adoecimento, o trauma e suas consequências, O sofrimento do estudante de medicina e dos médicos (inclusive desenvolvo trabalho em uma disciplina na Bahiana sobre o assunto), além de coordenar a Clínica Médica ambulatorial.

O orientador por afinidade, admiração e por desafio a mim mesmo teria que ser Luis Cláudio Correia, pensei num tema que unisse mente e corpo e que estivesse em sua linha de pesquisa. A raiva e os afetos negativos e a Síndrome coronariana aguda e ele inovador e corajoso, topou a empreitada.

Encontrar as escalas e questionários, aprofundar-me no tema, sair da zona de conforto, foi tudo desafiador. Muito trabalho para quem já trabalhava demais.


Entrar na sala de aula de novo tomar um banho de Metodologia da pesquisa, reaprender coisas, rever conceitos, escovar muitas coisas, reencantar-me. Ser aluno de novo, inquieto, buliçoso, às vezes polêmico, do meu jeito. Foi duro e bom. Foi bom ver o excelente curso de pós-graduação que a Bahiana oferece. O excelente nível dos professores. Senti-me muito bem.

Com o trabalho, muitos desafios, muitos agradecimentos, e uma abertura, uma vontade de fazer muitas revisões e trabalhos sobre o tema emoções e o corpo e o adoecimento. Tenho vontade de fazer livros em forma de brochuras para cada sistema e aparelho do corpo sobre a interface entre emoções e adoecimento.

Foram dois anos e um pouco mais de um mergulho intenso de menos convívio familiar. Mas de crescimento espiritual, pessoal e profissional, sem dúvida.

## ANEXOS

## Anexo A – Aprovação Comitê de Ética

		<b>COMUNICAÇÃO INTERNA</b>		Data:	25/07/11
				Nº:	36/11
De:	CEP - Comitê de Ética em Pesquisa	Para:	Dr. Luis Cláudio Lemos Correia		
Ref.	Projeto de Pesquisa Nº 35/11		Pesquisador(a) Responsável		

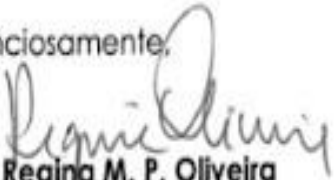
Ref.: Aprovação do Projeto de pesquisa nº 35/11, intitulado "Marcadores de Risco em Síndromes Coronarianas Agudas: Projeto Temático"

Prezado(a) pesquisador(a):

Cumpre-nos notificá-lo(a) que o estudo supracitado, que tem V.Sª como pesquisador(a) responsável, foi apreciado, na 140ª reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa – Monte Tabor / Hospital São Rafael, de 20/07/2011, e considerado **aprovado**.

Reiteramos a necessidade de serem encaminhados os relatórios periódicos, a cada seis meses, a partir da data da aprovação. Caso o projeto seja concluído antes do vencimento de novo período semestral, favor encaminhar o relatório final, o mais breve possível. Estamos à disposição para os esclarecimentos que se fizerem necessários, através do telefone 3281-6484 e 3281-6259 ou pelo e-mail [cep@hsr.com.br](mailto:cep@hsr.com.br).

Atenciosamente,

  
**Dra. Regina M. P. Oliveira**  
 Coordenadora do CEP / HSR

## **Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

### **Registro de Dor Torácica (RDT)**

#### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

##### **Descrição do Estudo**

O Serviço de Cardiologia do Hospital São Rafael tem como um de seus objetivos pesquisar as características e acompanhar a evolução dos nossos pacientes, com o objetivo de melhorar o conhecimento sobre as doenças de nosso meio e a qualidade de nossos serviços. Especificamente, o objetivo deste trabalho é identificar características clínicas e laboratoriais que ajudem os médicos a fazer o diagnóstico e prognóstico dos pacientes com dor torácica de possível origem isquêmica. Este tipo de estudo é exclusivamente observacional, não havendo nenhuma interferência na condução clínica que o seu médico estabelecer. O senhor (a) não receberá nenhum tratamento experimental ou deixará de receber nenhum tratamento pelo fato de estar no estudo.

Se o senhor (a) aceitar que seus dados estejam disponíveis para análise no nosso banco de dados, serão coletadas informações do seu prontuário médico e através de entrevistas complementares. O estudo possui uma fase de avaliação após alta hospitalar e o senhor (a) será contactado por um dos membros da equipe, para que possa fornecer informações sobre sua evolução. Depois das análises bioquímicas usuais, em vez de desprezado, seu sangue será congelado para posteriores dosagem que se tornarem necessárias no protocolo de pesquisa.

##### **Participação Voluntária**

A sua decisão de participar deste estudo clínico é completamente voluntária. Se em qualquer momento ou por qualquer razão senhor (a) decidir não mais participar do estudo, deverá entrar em contato com o coordenador do estudo e o seu registro será imediatamente excluído.

##### **Confidencialidade**

As informações médicas obtidas a seu respeito serão confidenciais e estarão disponíveis apenas ao coordenador do estudo, a quem caberá o armazenamento dos

dados. A partir de sua inclusão no banco de dados do estudo você será identificado somente por um número de registro, não havendo, acesso a informações sobre seu nome.

#### **Utilidade das Informações**

As informações geradas pelo estudo serão utilizadas em publicações em revistas médicas e apresentação em eventos científicos com o objetivo de expandir os conhecimentos sobre as doenças cardiovasculares. Este estudo não oferece nenhum tipo de remuneração ou outras vantagens diretas aos pacientes participantes ou ao pesquisador.

#### **Aspectos Éticos**

O Registro de Pacientes do Serviço de Cardiologia do Hospital São Rafael está eticamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (segundo as Resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde).

#### **Declaração Voluntária de Entendimento e Anuência**

Eu li (ou foi lido para mim) as informações sobre o Registro de Pacientes do Serviço de Cardiologia do Hospital São Rafael, tive a oportunidade de fazer perguntas e receber respostas para todas elas e recebi uma cópia deste Termo de Consentimento. Sou livre para sair deste estudo a qualquer momento e esta decisão não irá afetar minha futura assistência médica nesta instituição. Dou meu consentimento voluntário para fazer parte deste estudo clínico.

Salvador, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2016

Nome do paciente (ou representante legal): \_\_\_\_\_  
obteve o consentimento: \_\_\_\_\_

Coordenadores: Luís Correia (99971-1032) e Cláudio das Virgens (98802-4246).



## Anexo C – Questionário Estado de Raiva



## Estado de raiva



## PARTE I

## Instruções

É apresentada abaixo uma relação de afirmações que as pessoas usam para se descrever. Leia cada afirmação e marque com um “X” o número adequado que indica como você vem se sentindo. Não há respostas certas ou erradas. Não perca muito tempo em cada uma delas. Marque a resposta que *melhor* descreve como você vem se sentindo nas últimas 72 horas (3 dias).

Marque:

- (1) para “de modo nenhum”
- (2) para “um pouco”
- (3) para “moderadamente”
- (4) para “muito”

COMO EU VENHO ME SENTINDO NAS ÚLTIMAS 72 HORAS...	(1)	(2)	(3)	(4)
1. Eu me sinto com muita raiva.				
2. Eu me sinto irritado(a).				
3. Eu estou zangado(a).				
4. Eu tenho vontade de gritar com alguém.				
5. Eu tenho vontade de quebrar as coisas.				
6. Eu estou furioso(a).				
7. Eu estou com vontade de bater na mesa.				
8. Eu estou com vontade de bater em alguém.				
9. Eu estou com vontade de xingar.				
10. Eu me sinto incomodado(a).				
11. Eu tenho vontade de chutar alguém.				
12. Eu tenho vontade de rogar pragas em voz alta.				
13. Eu tenho vontade de gritar.				
14. Eu tenho vontade de espancar alguém.				
15. Eu tenho vontade de berrar.				

## Anexo D - Questionário Traço de Raiva



## PARTE II

## Instruções

Leia cada uma das seguintes afirmações que as pessoas costumam usar para descrever a si mesmas e marque com um “X” o número adequado que indica como você geralmente se sente ou reage. Não há respostas certas ou erradas. Não perca muito tempo em cada uma delas. Marque a resposta que *melhor* descreve como você *geralmente* se sente ou reage.

Marque:

- (1) para “quase nunca”
- (2) para “algumas vezes”
- (3) para “frequentemente”
- (4) para “quase sempre”

COMO EU GERALMENTE ME SINTO...	(1)	(2)	(3)	(4)
16. Eu me enfureço com facilidade.				
17. Tenho um temperamento exaltado.				
18. Sou uma pessoa de “cabeça quente”.				
19. Eu fico irritado(a) quando me atraso nas minhas tarefas por causa de erros dos outros.				
20. Eu me sinto incomodado(a) quando não reconhecem um bom trabalho feito por mim.				
21. Eu perco o controle.				
22. Quando eu estou zangado(a), digo coisas desagradáveis.				
23. Fico furioso(a) quando sou criticado(a) na frente dos outros.				
24. Quando eu fico frustrado(a), eu tenho vontade de bater em alguém.				
25. Eu fico enfurecido(a) quando faço um bom trabalho e recebo uma avaliação fraca.				

## Anexo E - Questionário PANAS



### Instruções

É apresentada abaixo uma relação de palavras que descrevem diferentes sentimentos e emoções. Leia cada item e depois marque com um “X” o número adequado que indica como você vem se sentindo. Não há respostas certas ou erradas. Não perca muito tempo em cada uma delas. Marque a resposta que *melhor* descreve como você *vêm se sentindo nas últimas 72 horas (3 dias)*.

Marque:

- (1) para “nem um pouco”
- (2) para “um pouco”
- (3) para “moderadamente”
- (4) para “bastante”
- (5) Para “extremamente”

COMO EU VENHO ME SENTINDO NAS ÚLTIMAS 72 HORAS...	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
1. Aflito					
2. Amável					
3. Amedrontado					
4. Angustiado					
5. Animado					
6. Apaixonado					
7. Determinado					
8. Dinâmico.					
9. Entusiasmado					
10. Forte					
11. Humilhado					
12. Incomodado.					
13. Inquieto					
14. Inspirado					
15. Irritado					
16. Nervoso					
17. Orgulhoso					
18. Perturbado					
19. Rancoroso					
20. Vigoroso					

**Anexo F – Artigo submetido: Anger, negative affects and its etiological relationship with acute thoracic pain**

**Internal and Emergency Medicine**  
**Anger, negative affects and its etiological relationship with acute thoracic pain**  
 --Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	
<b>Full Title:</b>	Anger, negative affects and its etiological relationship with acute thoracic pain
<b>Article Type:</b>	ORIGINAL
<b>Section/Category:</b>	EM - ORIGINAL
<b>Keywords:</b>	Anger; emotions; chest pain; Negative affect; Non-cardiac chest pain.
<b>Corresponding Author:</b>	Luiz Alberto queiroz, M.D. Escola Bahiana de Medicina e Saude Publica Salvador, Bahia BRAZIL
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>	
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	Escola Bahiana de Medicina e Saude Publica
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>	
<b>First Author Secondary Information:</b>	
<b>First Author:</b>	Luiz Alberto queiroz, M.D.
<b>Order of Authors:</b>	Luiz Alberto queiroz, M.D. Fernanda Lopes, Medicine student Vitor Calixto, Medicine student Yasmin Falcon, Medicine Student Luiza Lino, Medicine Student Gabriela Bagano, Medicine Student Lara Kertzman, Medicine Student Pedro Henrique Correia, Medicine student Márcia Noya-Rabelo, MD Luís Cláudio Correia, MD
<b>Order of Authors Secondary Information:</b>	
<b>Funding Information:</b>	
<b>Abstract:</b>	<p>Background</p> <p>Up to 50% of patients with chest pain do not identify a cause of pain, and it may be related to psychosomatic aspects. Patients with chest pain of undetermined origin have increased rates of depression, anxiety and hostility.</p> <p>Objective</p> <p>To explore the hypothesis that anger and negative affects are associated with Non cardiac chest pain.</p> <p>Method</p> <p>Case-control study with samples selected from patients consecutively hospitalized for acute chest pain between August 2016 and April 2017. Cases were defined as the removal of the diagnosis of coronary disease and other diseases causing acute chest pain and the controls were defined by confirmation of non-coronary cause (pericarditis,</p>

	<p>pulmonary embolism, aortic dissection, pneumonia or gastrointestinal). On the first day of hospitalization, patients were submitted to a parameterized interview, to measure the anger status scale, anger trait and negative affects.</p> <p><b>Results</b></p> <p>During the 10 months of the study, 86 patients were admitted for acute chest pain, 55 defined as acute coronary syndrome and excluded from the study. After being investigated, 14 were established as non cardiac chest pain origin (Cases), ages <math>49.5 \pm 9.9</math> 50% male and 17 patients received other diagnoses (controls), age <math>53 \pm 19.2</math>; 47% male. In the group of cases, anger trait presented a median of 18 (IIQ14-26), comparable to 15 (IIQ 14 to 22), control group (<math>p = 0.49</math>). Anger state had a median of 16 (IIQ15-25) and 16 (IIQ16-18), respectively (<math>P = 0.9</math>). Likewise, negative affects presented similar results between the two groups, median of 17 (IIQ12-25) versus 17 (IIQ15-21) <math>P = 0.92</math>.</p> <p><b>Conclusions</b></p> <p>Anger trait, anger state and negative affects medians did not show any difference between between the groups of non-cardiac chest pain and patients with pain of determined origin.</p>
<b>Suggested Reviewers:</b>	

## Anger, negative affects and its etiological relationship with acute thoracic pain.

### Abstract

**Background:** Up to 50% of patients with chest pain do not identify a cause of pain, and it may be related to psychosomatic aspects. Patients with chest pain of undetermined origin have increased rates of depression, anxiety and hostility.

**Objective:** To explore the hypothesis that anger and negative affects are associated with Non cardiac chest pain.

**Method:** Case-control study with samples selected from patients consecutively hospitalized for acute chest pain between August 2016 and April 2017. Cases were defined as the removal of the diagnosis of coronary disease and other diseases causing acute chest pain and the controls were defined by confirmation of non-coronary cause (pericarditis, pulmonary embolism, aortic dissection, pneumonia or gastrointestinal). On the first day of hospitalization, patients were submitted to a parameterized interview, to measure the anger status scale, anger trait and negative affects.

**Results:** During the 10 months of the study, 86 patients were admitted for acute chest pain, 55 defined as acute coronary syndrome and excluded from the study. After being investigated, 14 were established as non cardiac chest pain origin (Cases), ages  $49.5 \pm 9.9$  50% male and 17 patients received other diagnoses (controls), age  $53 \pm 19.2$ ; 47% male. In the group of cases, anger trait presented a median of 18 (IIQ14-26), comparable to 15 (IIQ 14 to 22), control group ( $p = 0.49$ ). Anger state had a median of 16 (IIQ15-25) and 16 (IIQ16-18), respectively ( $P = 0.9$ ). Likewise, negative affects presented similar results between the two groups, median of 17 (IIQ12-25) versus 17 (IIQ15-21)  $P = 0.92$ .

**Conclusions:** Anger trait, anger state and negative affects medians did not show any difference between between the groups of non-cardiac chest pain and patients with pain of determined origin.

**Key Words:** Anger, emotions, chest pain, Negative affect, Non-cardiac chest pain

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

## Introduction

1  
2 Acute chest pain accounts for about 10% of all medical admissions to emergency  
3 services in the United States of America, and it is estimated that 20 to 40% of the  
4 population will experience chest pain at some point in their life ((1)). However, in about  
5 50% of the cases, an underlying cause is not identified, and the pain can be related to  
6 psychosomatic aspects (2)  
7  
8

9  
10 The relationship between non-cardiac thoracic pain and a higher incidence of affective  
11 disorders such as depression and anxiety is known (3–6). Although the mechanism of  
12 undetermined chest pain is not known, there appears to be a known relationship  
13 between the emotions and the physiology of pain (7), as well as the evidence that  
14 negative emotions worsen pain perception (8). There are few studies evaluating anger  
15 and negative affects and non-cardiac chest pain (9).  
16  
17

18 In order to explore the hypothesis that anger and negative affects are associated as a  
19 predisposing factor in acute chest pain without an organic justification, we conducted a  
20 case-control study comparing validated anger scales and negative affects.  
21  
22

## Methods

### Sample Selection:

23  
24 Case-control study with samples selected from the Record of Thoracic Pain of Hospital  
25 São Rafael. Esse é um estudo de caso-controle que faz parte do Registro de Dor  
26 Torácica do Hospital São Rafael. This is a large line of research with a registry of  
27 patients on chest pain and coronary disease, whose purpose is to research on  
28 atherothrombosis: clinical, epidemiological and inflammatory markers, with several  
29 publications about it (10–17). In this registry patients are admitted consecutively,  
30 hospitalized due to acute chest pain. Between August 2016 and April 2017 cases and  
31 controls were selected for the present study. Cases were defined as the exclusion of any  
32 disease that could cause acute chest pain and controls were defined by confirmation of  
33 non-coronary cause (pericarditis, pulmonary embolism, aortic or gastrointestinal  
34 dissection), coronary artery disease (invasive coronary angiography showing  
35 obstruction  $\geq 70\%$  in any vessel or 50% in the trunk of the left coronary artery) was  
36 excluded from the study.  
37  
38

39 The research was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital São  
40 Rafael, on July 25, 2011, according to National Health Council resolution no. 196/96.  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 All patients were admitted to the study after signed the Free and Informed Consent  
2 Form (TCLE). The work did not interfere in the diagnostic and therapeutic conducts of  
3 the research subjects. The questionnaires were applied in a reserved room, safeguarding  
4 the secrecy of the information.  
5  
6  
7  
8  
9

### 10 11 12 **Data collect**

13 Anger state and anger trait were evaluated by STAXI-2 questionnaire, validated for the  
14 Portuguese language, self-applicable, until 48 hours after admission (18–20). The  
15 questionnaire is part of a complex instrument for assessing rabies, where rabies status  
16 and rabies trait were evaluated. The rabies state that can be defined as the momentary  
17 outbreak of anger related to a particular event (21), is rated from 15 questions that have  
18 been adapted to how you felt in the last 48 hours of chest pain. These questions are  
19 placed on a Likert scale and transformed into a score, allowing the achievement of  
20 mean, median and standard deviation. The anger trait, which can be defined as a kind of  
21 personality trait or a tendency towards irritability (21), was evaluated by applying a  
22 questionnaire with 10 questions, also arranged on a Likert scale, with Mean median and  
23 standard deviation.  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34

35 Negative affections were evaluated through the PANAS scale for positive and negative  
36 affects, validated for the Portuguese language, self-administered, until 48 hours after  
37 admission. This questionnaire consists of 20 randomly distributed questions, 10 being  
38 about negative feelings and 10 about positive feelings (22,23).  
39  
40  
41  
42  
43

### 44 **Data analysis:**

45  
46  
47  
48 The groups were compared using the chi-square test and the t-test for independent  
49 samples. Mann-Whitney test for non-parametric numerical variables. The alpha was  
50 adjusted to 0.025, since it was working with multiple comparisons. The SPSSS program  
51 (version 22, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used.  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65



## Results

### Sample Characterization

Thirty-six patients were admitted for acute chest pain from August 2016 to April 2017, of which 14 were not defined as etiological, being defined as cases ( $49.5 \pm 10$ ; 50% male) and 17 (controls), age  $53 \pm 19$ ; 47% male, received other diagnoses. The other characteristics of the sample are shown in table 1. The remaining 55 patients were diagnosed as coronary artery disease and excluded from the study.

In Table 1, the two groups were compared according to demographic aspects and comorbidities, besides laboratory aspects, and there were no significant differences between the two groups studied. The control group is also presented according to their respective diagnoses (Figure 1).

### Emotional Feature *versus* Etiology of Pain

In the cases group, anger trait presented a median of 18 (IQR 14-26), comparable to the median of 15 (IQR 14-22), found in the control group, with  $p = 0.49$  (Figure 2). Likewise, anger state had a median of 16 (IQR15-25) and 16 (IQR16-18), in a case and control group, respectively, with a value of  $p = 0.9$  (Figure 3). As for negative affects, a median of 17 (IQR 12-25) was found in the case group, comparable to 17 (IQR 15-21), in the control group, with  $p = 0.92$ .

**Tabela 01.** Perfil das variáveis por grupo.

	Variável	Caso	Controle	p-valor
1	Sample size	14	17	-
2	Age	49,6 (9,9)	53 (19,2)	0,53
3	Gender - Female	7 (50%)	9 (53%)	0,58
4	Origin- emergency	14 (100%)	16 (94%)	0,55
5	Systolic blood pressure (mmHg)	145,6 (26,3)	140,6 (27,9)	0,61
6	Diastolic blood pressure (mmHg)	81,7 (13,5)	81,6 (17)	0,98
7	Heart rate (bpm)	74,4 (14,2)	82 (28,2)	0,37
8	Weight (Kg)	76,1 (14,8)	78,8 (9,5)	0,56
9	Height (M)	1,66 (1,60 - 1,75)	1,66 (1,60 - 1,73)	0,56
10	Admission creatinine (g/dl)	0,9 (0,3)	0,9 (0,3)	0,57
11	Hemoglobin (g/dl)	13,4 (2)	13,9 (1,8)	0,48
12	Admission Glycemia (g/dl)	97 (79 - 109)	138 (105 - 254,5)	0,07
13	Cholesterol (mg/dl)	164,9 (54,8)	149,6 (28,9)	0,33
14	LDL-cholesterol (g/dl)	90,7 (41,3)	86 (24,1)	0,69
15	HDL-cholesterol (g/dl)	40 (37 - 75)	38 (37 - 52)	0,40
16	Triglycerides (g/dl)	88 (82 - 153)	90 (83 - 112)	0,80
17	Previous stroke	0 (0%)	1 (6%)	0,55
18	Carotid disease	3 (21%)	0 (0%)	0,08
19	Current smoking	3 (21%)	3 (18%)	0,57
20	Diabetes Mellitus	5 (36%)	9 (53%)	0,28
21	Hypertension	5 (36%)	6 (35%)	0,64
22	Dyslipidemia	4 (29%)	5 (29%)	0,64
23	Statin use	1 (7%)	4 (24%)	0,23
24	Family history of CAD*	1 (7%)	2 (12%)	0,58
25	Neoplasm	3 (21%)	1 (6%)	0,23

\* homens < 55 anos e mulher < 65 anos \*\*batimentos por minuto.

26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

**Figure 1**

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

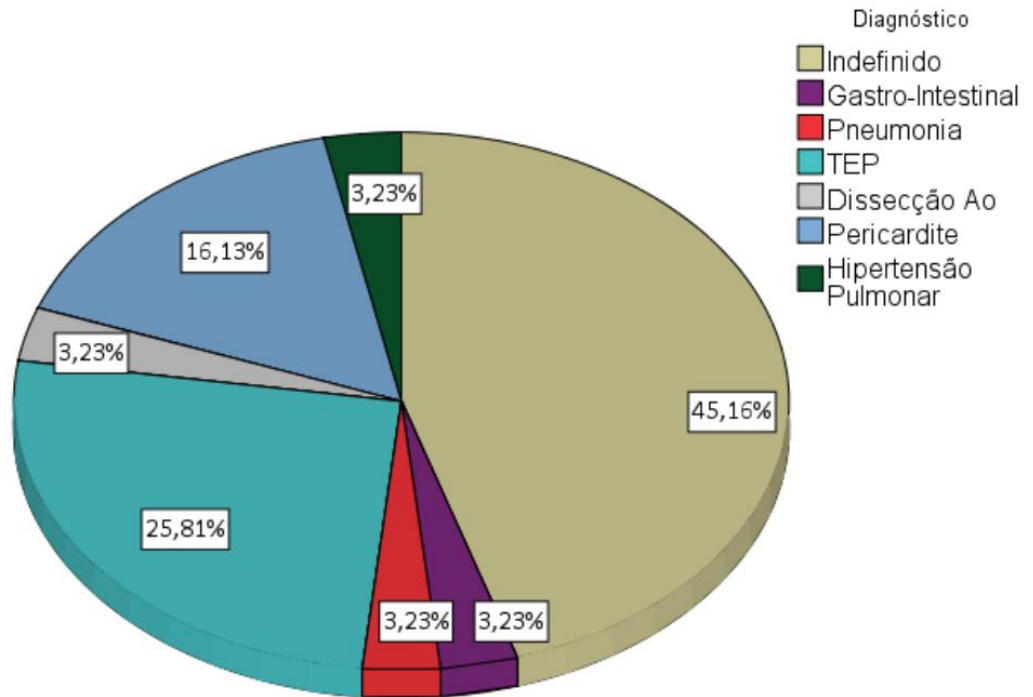


Figure 1- Graph in sectors informing the subgroups of the diagnosis of pain

Figure 2

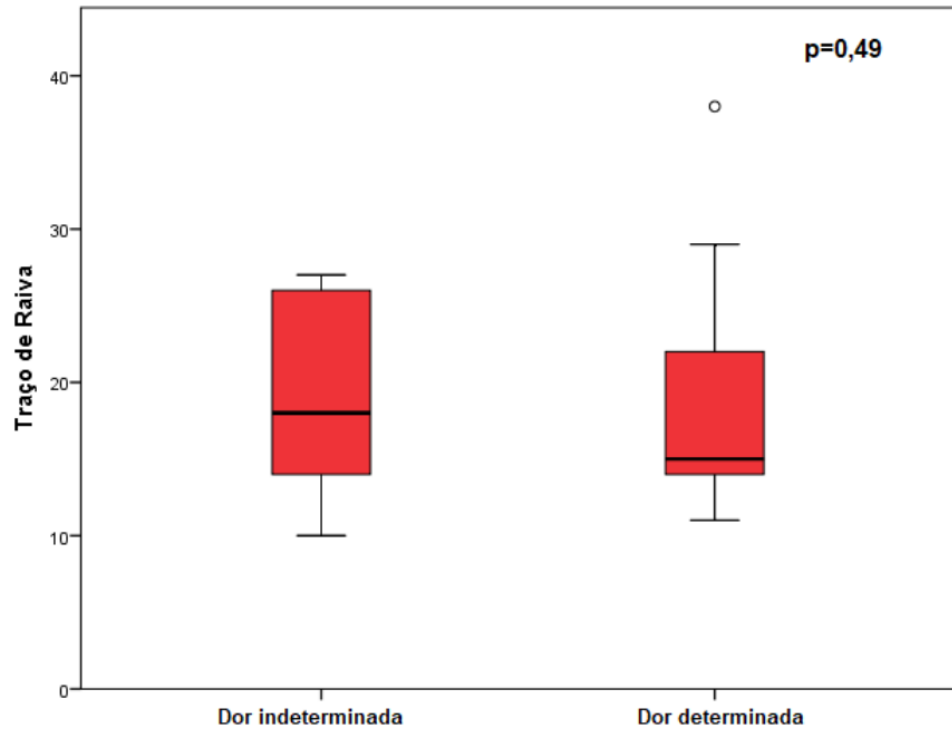


Figure 2 - Boxplot comparing non-cardiac chest pain and determined origin pain group in relation to the distribution of anger trait scores.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

**Figure 3**

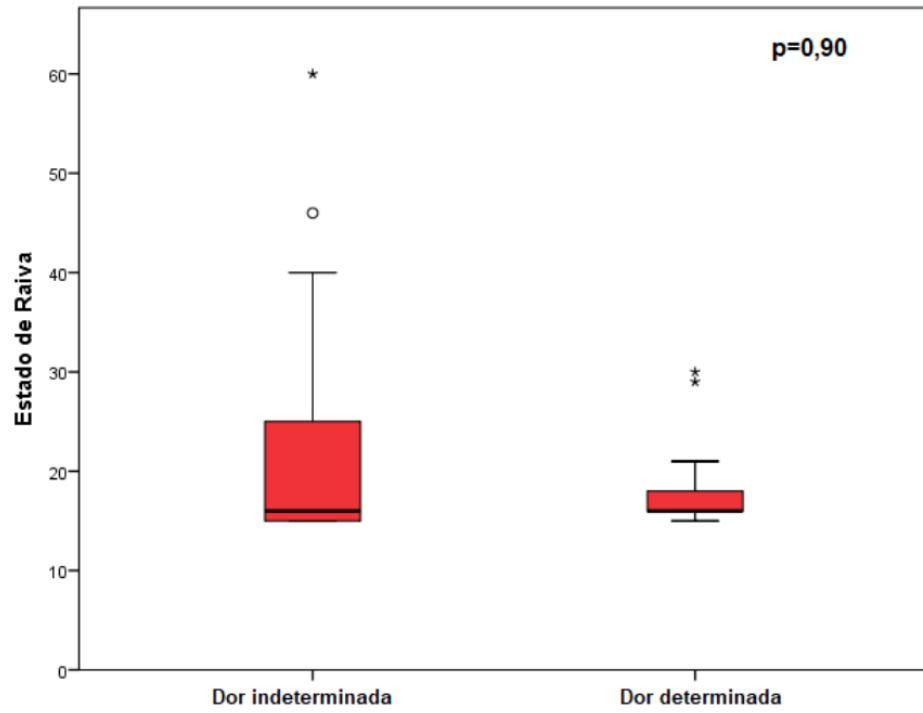


Figure 3 - Boxplot comparing non-cardiac chest pain group and determined origin pain group in relation to the distribution of anger status scores.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

**Figure 4**

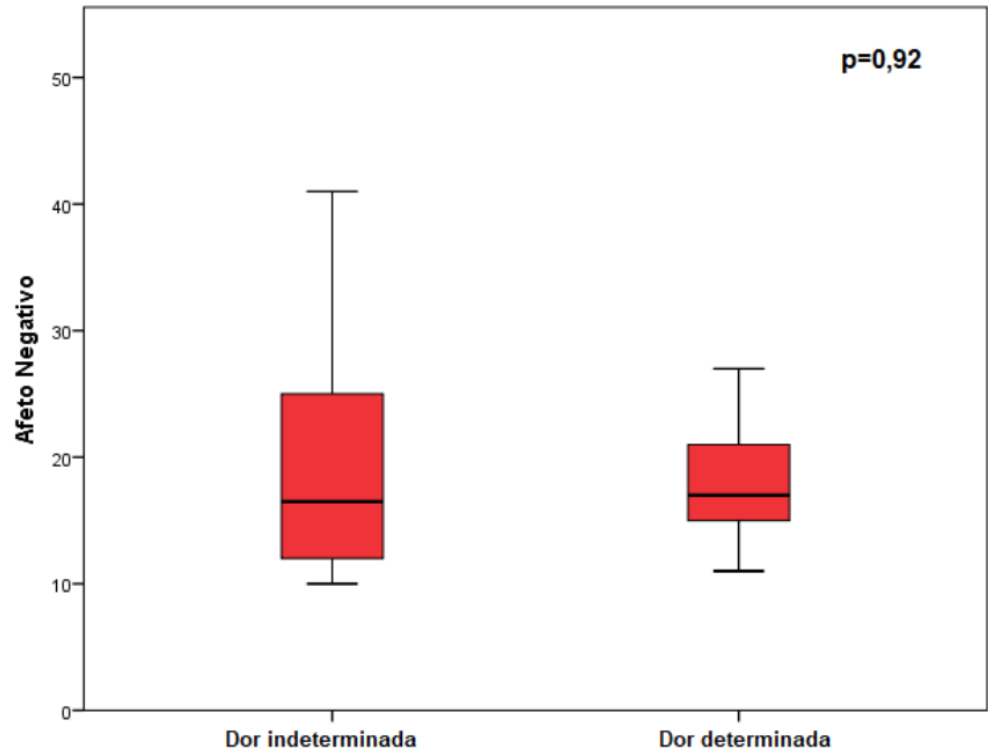


Figure 4 - Boxplot comparing non-cardiac chest pain group and determined origin group pain in relation to the distribution of negative affects scores.

## Discussion

Our study had the objective of evaluating the relationship of acute chest pain of indeterminate cause with rabies, in two aspects of rabies trait and rabies status and with the negative affects, but we did not find associations of these variables with thoracic pain despite the fact that our study had a sample size below the calculated one, which is certainly a limiting factor of the study.

Chest pain of undetermined cause remains a major problem in medical emergencies and clinics, generating economic and emotional costs, as well as exhausting diagnostic investigation (1). There are studies attempting to understand the objective and subjective clinical aspects related to acute chest pain, from the instinctive discriminatory power of medical evaluation (2,24)), to the relationship of emotions and anxiety to acute chest pain (4–7).

It is not known exactly the mechanisms of non-cardiac chest pain, multiple central nervous system pathways are involved with pain, cortical and subcortical networks are activated and connected by pain in different regions such as: limbic, sensorial and associative. The most commonly activated areas are: primary somatosensory cortex (S1), secondary somatosensory cortex (S2), anterior cingulate cortex, insula, prefrontal cortex, thalamus and cerebellum (8). Negative emotions are known to worsen pain perception (17), as empathy and distraction may reduce the pain stimulus (25,26). There is also a relationship with the individual way of perceiving pain, depending on the intrinsic capacities of each person to access strategies for adaptation to pain (27).

In a study that evaluated patients with acute chest pain of cardiac and noncardiac origin in relation to anxiety and depression, the authors found an increase of depression in coronary patients in relation to patients with undetermined pain, when they assessed the anxiety question, they found an increase of anxiety in the group of patients with non-cardiac chest pain in relation to patients with coronary pain (9).

In a systematic review published in 2012, the authors point to the relevance of the issue of chest pain of indeterminate origin and to a possible relationship of this with emotional aspects, but suggest the need for further studies to clarify this possible relationship (5).

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Knowing that non-cardiac chest pain, also referred to as atypical chest pain, X syndrome, or chest discomfort in the absence of coronary artery disease or any other organic condition, has an association with emotional and affective states ((28) including non-fear panic disorder with predominance of somatic manifestations (29), we have decided to test other emotional and affective states and their association with acute chest pain.

The vast majority of the studies on anger and chest pain with or without acute coronary syndrome have the case-crossover design (30, 31) where the control is the patient's own. In our work, given the circumstances of having a population with acute chest pain referenced to a unit of hospitalization and it is possible to have a certain homogeneity in the population, differentiated only by the diagnosis related to chest pain, it was decided to use the case-control design, which can bring an alternative way of evaluating the problem and more effectively neutralize recall bias. Therefore, our work presents an alternative design, where we can have a control in the same clinical situation (chest pain), either to evaluate acute coronary syndrome or even chest pain without anatomical justification and in this specific circumstance.

Because we have not found articles that evaluate chest pain of indeterminate cause relating it to anger and negative affects, we believe that our work is original and that it makes a contribution on the subject.

### **Bibliography**

1. Gräni C, Senn O, Bischof M, Cippà PE, Hauffe T, Zimmerli L, et al. Diagnostic performance of reproducible chest wall tenderness to rule out acute coronary syndrome in acute chest pain: A prospective diagnostic study. *BMJ Open*. 2015;5(1):1–7.
2. Bittencourt das Virgens CM, Lemos Jr, Laudenor Noya-Rabelo, Márcia Campelo Carvalhal M, dos Santos Cerqueira Junior, Antônio Maurício Oliveira de Andrade Lopes F, Cruz de Sá, Nicole Gonzalez Suerdieck J, Menezes Barb, Thiago Lemos Correia LC. Accuracy of gestalt perception of acute chest pain in predicting coronary artery disease. *World J Cardiol*. 2017;3(9):241–7.
3. Zhang L, Tu L, Chen J, Bai T, Song J, Xiang XL, et al. Psychological distress as a crucial determinant for quality of life in patients with noncardiac chest pain in Central China A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(46):7.



- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
4. Nezu AM, Nezu CM, Jain D, Xanthopoulos MS, Cos TA, Friedman J, et al. Social problem solving and noncardiac chest pain. *Psychosom Med*. 2007;69(9):944–51.
5. Webster R, Norman P, Goodacre S, Thompson A. The prevalence and correlates of psychological outcomes in patients with acute non-cardiac chest pain: A systematic review. *Emerg Med J*. 2012;29(4):267–73.
6. Mommersteeg PMC, Widdershoven JW, Aarnoudse W, Denollet J. Personality subtypes and chest pain in patients with nonobstructive coronary artery disease from the TweeSteden Mild Stenosis study: Mediating effect of anxiety and depression. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2016;20(3):427–37.
7. Gureje O. Comorbidity of pain and anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2008;10(4):318–22.
8. Dörfel D, Lamke JP, Hummel F, Wagner U, Erk S, Walter H. Common and differential neural networks of emotion regulation by detachment, reinterpretation, distraction, and expressive suppression: A comparative fMRI investigation. *Neuroimage [Internet]*. 2014;101:298–309. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.051>
9. Robertson N, Javed N, Samani NJ, Khunti K. Psychological morbidity and illness appraisals of patients with cardiac and non-cardiac chest pain attending a rapid access chest pain clinic: a longitudinal cohort study. *Heart [Internet]*. 2008;94(3):e12–e12. Available from: <http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/hrt.2006.100537>
10. das Virgens CMB, Lemos Jr L, Noya-Rabelo M, Carvalhal MC, Cerqueira Junior AM dos S, Lopes FO de A, et al. Accuracy of gestalt perception of acute chest pain in predicting coronary artery disease. *World J Cardiol*. 2017;
11. Correia LCL, Cerqueira M, Carvalhal M, Ferreira F, Garcia G, Silva AB da, et al. A Multivariate Model for Prediction of Obstructive Coronary Disease in Patients with Acute Chest Pain: Development and Validation. *Arq Bras Cardiol [Internet]*. 2017;304–14. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20170037>
12. Correia LCL, Esteves FP, Carvalhal M, Souza TMB de, Sá N de, Correia VC de A, et al. Zero Calcium Score as a Filter for Further Testing in Patients Admitted to the Coronary Care Unit with Chest Pain. *Arq Bras Cardiol*. 2017;
13. Correia LCL, Andrade BB, Borges VM, Clarêncio J, Bittencourt AP, Freitas R,

- et al. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta*. 2010;
14. Correia LCL, Ferreira F, Kalil F, Silva A, Pereira L, Carvalhal M, et al. Comparison of ACUITY and CRUSADE Scores in Predicting Major Bleeding during Acute Coronary Syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2015;
  15. Correia LCL, Vasconcelos I, Garcia G, Kalil F, Ferreira F, Silva A, et al. Does C-reactive protein add prognostic value to GRACE score in acute coronary syndromes? *Arq Bras Cardiol*. 2014;
  16. Correia LCL, Garcia G, Kalil F, Ferreira F, Carvalhal M, Oliveira R, et al. Prognostic Value of TIMI Score versus GRACE Score in ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2014;
  17. Correia LCL, Sodré F, Garcia G, Sabino M, Brito M, Kalil F, et al. Relation of severe deficiency of vitamin D to cardiovascular mortality during acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2013;
  18. Biaggio AMB. Ansiedade, raiva e depressao na concepcao de C. D. Spielberger TT - Anxiety, anger and depression according to the concept of C. D. Spielberger. *Rev Psiquiatr clín (São Paulo)* [Internet]. 1998;25(6):291–3. Available from: <http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol25/n6/ansi256b.htm>
  19. Vagg P, Spielberger C. State Trait Anger Expression Inventory Interpretive Report (STAXI-2: IR). Psychol Assess Resour Inc, ... [Internet]. 1999;09:1–12. Available from: [http://www4.parinc.com/WebUploads/samplerpts/STAXI2\\_IR.pdf](http://www4.parinc.com/WebUploads/samplerpts/STAXI2_IR.pdf)
  20. Spielberger CD, Sarason IG. Stress and emotion: Anxiety, anger, and curiosity. Vol. 17, *Stress and Emotion: Anxiety, Anger, and Curiosity*. 2005. 1-359 p.
  21. Smith TW, Glazer K, Ruiz JM, Gallo LC. Hostility, anger, aggressiveness, and coronary heart disease: An interpersonal perspective on personality, emotion, and health. *J Pers*. 2004;72(6):1217–70.
  22. Watson D, Clark LA. The PANAS-X: Manual for the Positive and Negative Affect Schedule - Expanded Form. Iowa Res Online [Internet]. 1999;277(6):1–27. Available from: [http://ir.uiowa.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1011&context=psychology\\_pubs](http://ir.uiowa.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1011&context=psychology_pubs)
  23. Crawford Julie D JRH. The Positive and Negative Affect Schedule (PANAS): Construct valisity, measurement properties and normative data in a large non-

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

clinical sample. *Br J Clin Psychol.* 2004;43:245–65.

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
24. Barais M, Barraine P, Scouarnec F, Mauduit AS, Le Floc'H B, Van Royen P, et al. The accuracy of the general practitioner's sense of alarm when confronted with dyspnoea and/or thoracic pain: Protocol for a prospective observational study. *BMJ Open.* 2015;5(3).
25. Bushnell MC, Čeko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. Vol. 14, *Nature Reviews Neuroscience.* 2013. p. 502–11.
26. Frankenstein UN, Richter W, McIntyre MC, Rémy F. Distraction modulates anterior cingulate gyrus activations during the cold pressor test. *Neuroimage.* 2001;14(4):827–36.
27. Kucyi A, Davis KD. The dynamic pain connectome. Vol. 38, *Trends in Neurosciences.* 2015. p. 86–95.
28. Zvolensky MJ, Feldner MT, Eifert GH, Vujanovic AA, Solomon SE. *Cardiophobia: A Critical Analysis.* Transcult Psychiatry. 2008;
29. Chen J, Tsuchiya M, Kawakami N, Furukawa TA. Non-fearful vs. fearful panic attacks: A general population study from the National Comorbidity Survey. *J Affect Disord.* 2009;
30. Mittleman MA, Mostofsky E. Physical, psychological and chemical triggers of acute cardiovascular events: Preventive strategies. Vol. 124, *Circulation.* 2011.
31. Smyth A, O'Donnell M, Lamelas P, Teo K, Rangarajan S, Yusuf S. Physical Activity and Anger or Emotional Upset as Triggers of Acute Myocardial Infarction: The INTERHEART Study. *Circulation.* 2016;134(15):1059–67.

Figure and table

**Tabela 01.** Perfil das variáveis por grupo.

Variável	Caso	Controle	p-valor
Sample size	14	17	-
Age	49,6 (9,9)	53 (19,2)	0,53
Gender - Female	7 (50%)	9 (53%)	0,58
Origin- emergency	14 (100%)	16 (94%)	0,55
Systolic blood pressure (mmHg)	145,6 (26,3)	140,6 (27,9)	0,61
Diastolic blood pressure (mmHg)	81,7 (13,5)	81,6 (17)	0,98
Heart rate (bpm)	74,4 (14,2)	82 (28,2)	0,37
Weight (Kg)	76,1 (14,8)	78,8 (9,5)	0,56
Height (M)	1,66 (1,60 - 1,75)	1,66 (1,60 - 1,73)	0,56
Admission creatinine (g/dl)	0,9 (0,3)	0,9 (0,3)	0,57
Hemoglobin (g/dl)	13,4 (2)	13,9 (1,8)	0,48
Admission Glycemia (g/dl)	97 (79 - 109)	138 (105 - 254,5)	0,07
Cholesterol (mg/dl)	164,9 (54,8)	149,6 (28,9)	0,33
LDL-cholesterol (g/dl)	90,7 (41,3)	86 (24,1)	0,69
HDL-cholesterol (g/dl)	40 (37 - 75)	38 (37 - 52)	0,40
Triglycerídes (g/dl)	88 (82 - 153)	90 (83 - 112)	0,80
Previous stroke	0 (0%)	1 (6%)	0,55
Carotid disease	3 (21%)	0 (0%)	0,08
Current smoking	3 (21%)	3 (18%)	0,57
Diabetes Mellitus	5 (36%)	9 (53%)	0,28
Hypertension	5 (36%)	6 (35%)	0,64
Dyslipidemia	4 (29%)	5 (29%)	0,64
Statin use	1 (7%)	4 (24%)	0,23
Family history of CAD*	1 (7%)	2 (12%)	0,58
Neoplasm	3 (21%)	1 (6%)	0,23

\* homens &lt; 55 anos e mulher &lt; 65 anos \*\*batimentos por minuto.

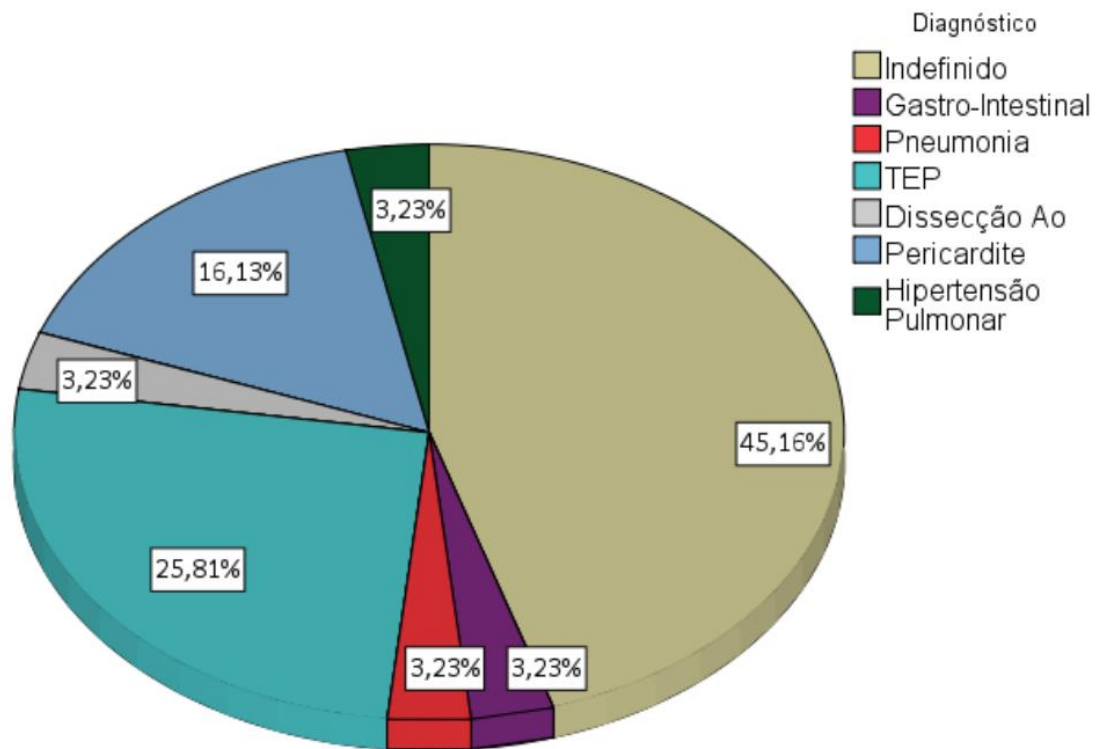
**Figure 1**

Figure 1- Graph in sectors informing the subgroups of the diagnosis of pain

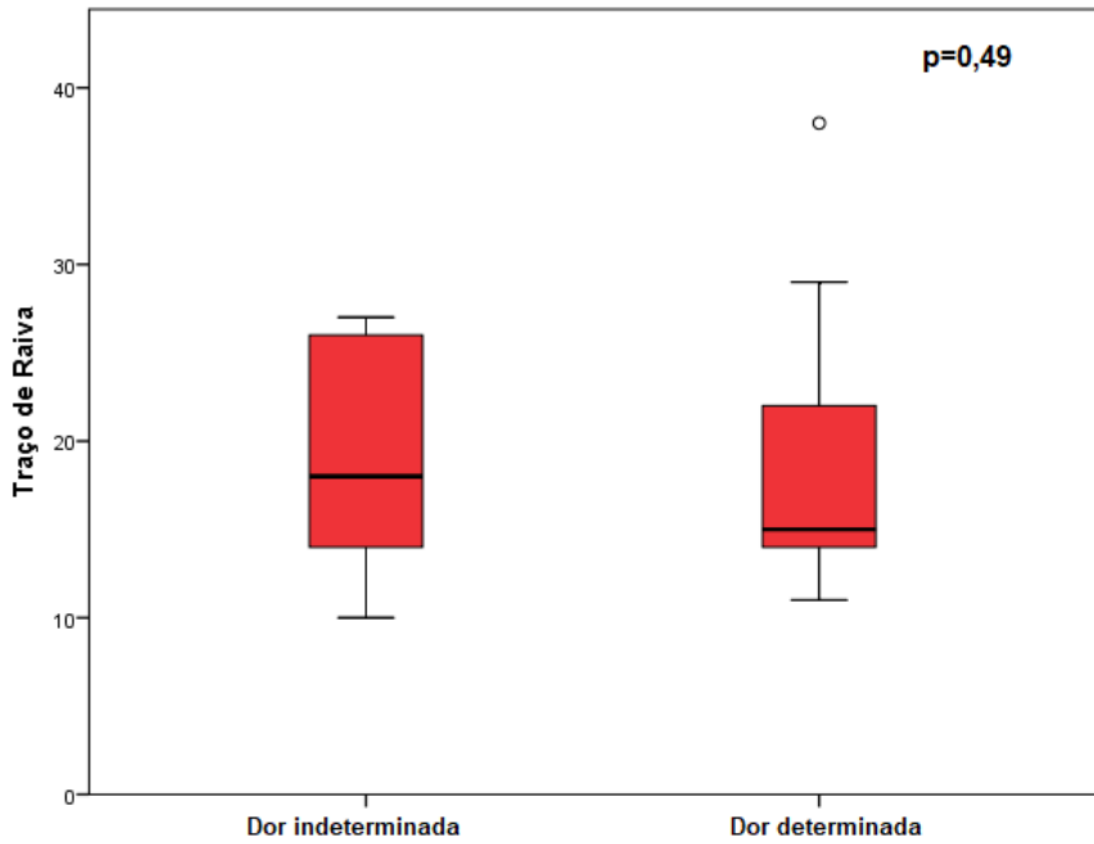
**Figure 2**

Figure 2 - Boxplot comparing non-cardiac chest pain and determined origin pain group in relation to the distribution of anger trait scores.

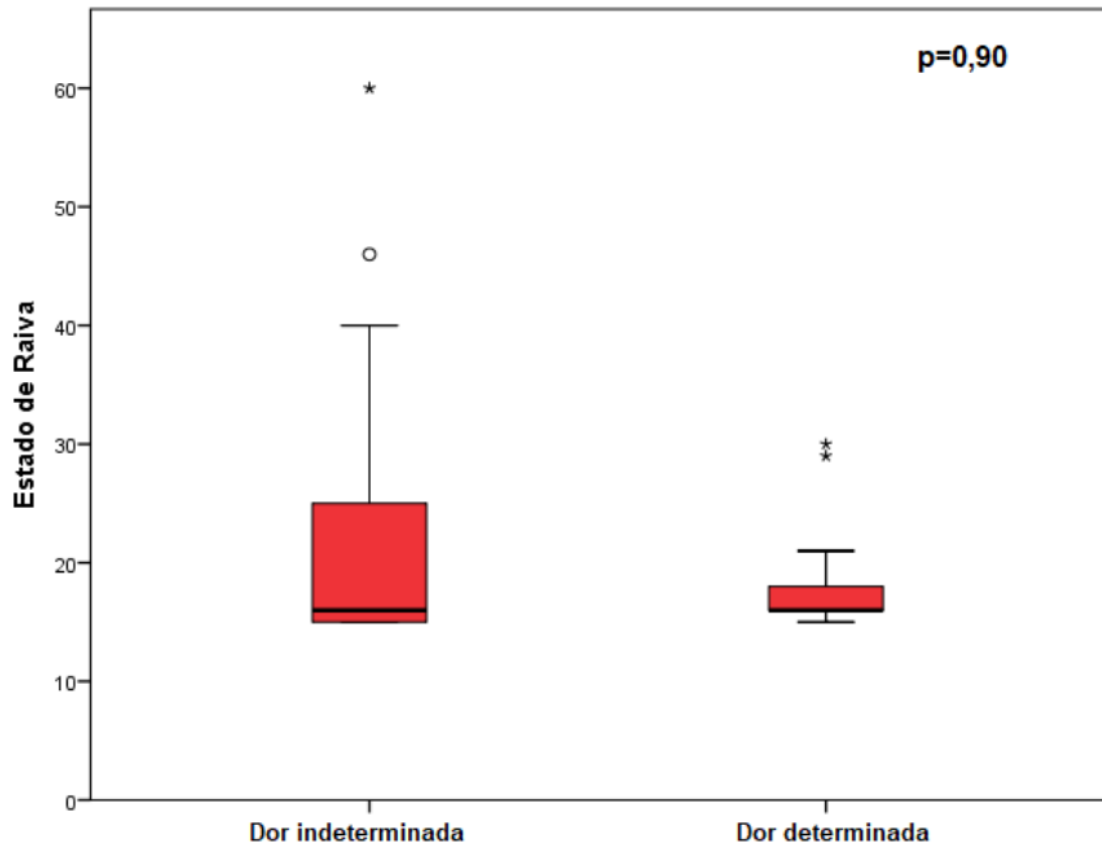
**Figure 3**

Figure 3 - Boxplot comparing non-cardiac chest pain group and determined origin pain group in relation to the distribution of anger status scores.

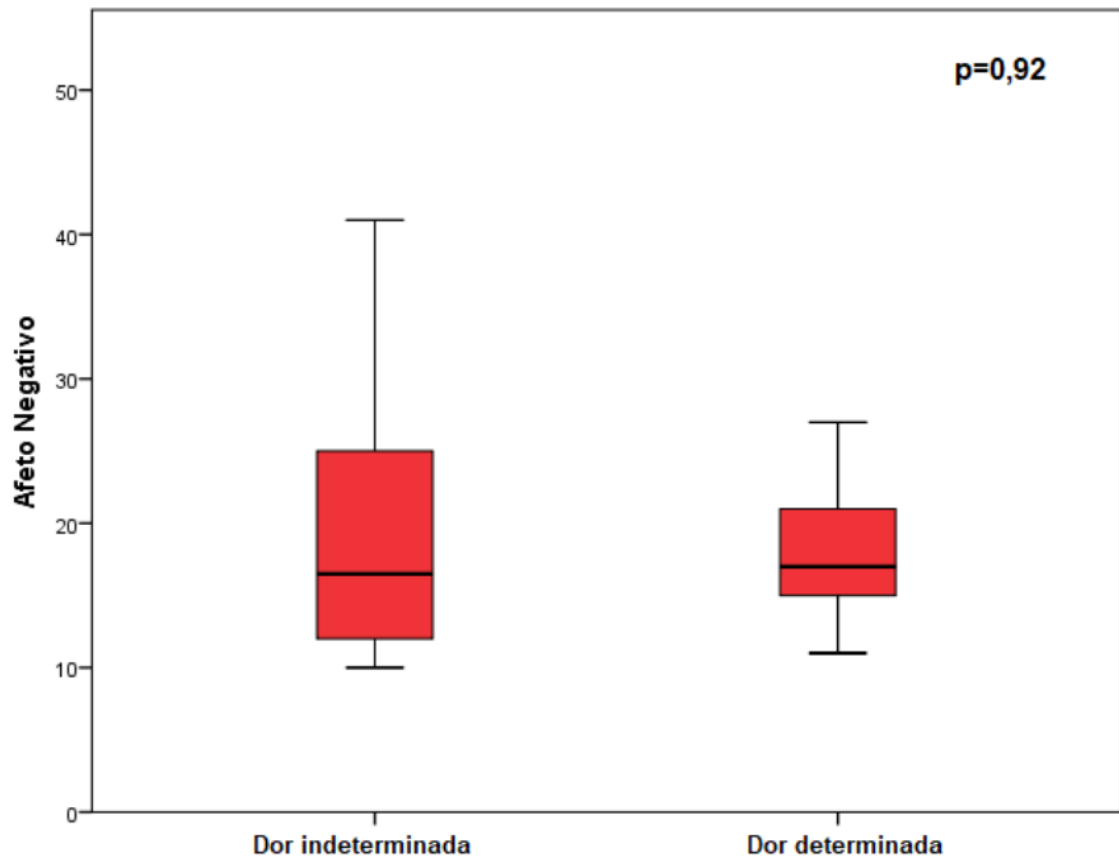
**Figure 4**

Figure 4 - Boxplot comparing non-cardiac chest pain group and determined origin group pain in relation to the distribution of negative affects scores.



Conflict of Interest Disclosure form

Conflict of interest statement

I Luiz Queiroz author of the article “**Anger, negative affects and its etiological relationship with acute thoracic pain.**” declare that there is no conflict of interest related to my participation or any co-author.

Luiz Queiroz

## Anexo G – Artigo submetido: Anger and negative affects and its association with coronary disease as a cause of acute chest pain

### Manuscript Details

<b>Manuscript number</b>	JPSYCHORES_2018_661
<b>Title</b>	Anger and negative affects and its association with coronary disease as a cause of acute chest pain
<b>Article type</b>	Full Length Article

#### Abstract

**Objective:**To explore the hypothesis that anger and negative affects predispose coronary instability as a precursor to acute chest pain.**Methods:**Case-control study, samples selected from patients consecutively hospitalized for acute chest pain during the study period. Cases defined by confirmation of obstructive coronary disease ( $\geq 70\%$  in coronary angiography and controls defined by confirmation of non-coronary cause (pericarditis, pulmonary embolism, aortic dissection, pneumonia or gastrointestinal). First day of hospitalization, patients were submitted to interview parameterized by anger status scale and negative affects.**Results:**55 cases and 17 controls consecutively selected during the study period, being cases with the highest age ( $63 \pm 15$  vs.  $53 \pm 19$ ) and a higher prevalence of males (63.6% vs. 47%). IN case group, anger trait showed a median of 18 (IQR 18-26), comparable to 15 (IQR14-22), in control group,  $P = 0.53$ . Anger state presented a median of 16 (IQR15-25), case group, similar to 16 (IQR16-18), in control group ( $P = 0.9$ ). There was no difference between groups, regarding negative affects, median 17 (IQR 12-25) in case group, compared to 17 (IQR 15-21), in control group,  $P = 0.97$ . There was a need for adjustment for anger trait ( $p = 0.69$ ) and anger state ( $p = 0.74$ ) for the variables of age, previous stroke, smoking, diabetes, dyslipidemia and statin use. For negative affect, adjustment was required for covariates dyslipidemia and diabetes,  $p = 0.48$ .**Conclusion:**The present study did not find evidence that anger or negative affects predispose to acute coronary syndrome as a cause of chest pain.

<b>Keywords</b>	Anger; emotions; chest pain, affects; acute Coronary Syndrome; coronary artery disease; acute myocardial infarction.
<b>Corresponding Author</b>	luiz queiroz
<b>Corresponding Author's Institution</b>	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
<b>Order of Authors</b>	luiz queiroz, Luiza Lino, Vitor Calixto, Letícia Fonseca, Thiago Menezes, Nicole Sá, Jéssica Suerdieck, Gabriela Sodr�, Marcia Maria Noya Rabelo, Luís Correia

### Submission Files Included in this PDF

#### File Name [File Type]

Cover letter anger acs.docx [Cover Letter]

Can Anger and Negative Affects Trigger Acute Coronary Syndrome.docx [Highlights]

anger and acute coronary syndrome.docx [Manuscript File]

Anger and acute coronary syndrome- figures.docx [Figure]

Conflict of interest statement anger acs.docx [Conflict of Interest]

To view all the submission files, including those not included in the PDF, click on the manuscript title on your EVISE Homepage, then click 'Download zip file'.

Luiz Queiroz

Bahiana School of Medicine and Public Health, Av. D. João VI, Brotas, Salvador-Bahia-Brazil. luizqueiroz@bahiana.edu.br

To Editor-in-chief Journal of Psychosomatic Research

Dear editor

I am happy to be able to submit an original article called "**Anger and negative affects and its association with coronary disease as a cause of acute chest pain**". This article is the result of a research line called Registry of thoracic pain, coordinated by Dr. Luís Crreia, MD, who has published several papers and is focused on studies of thoracic pain and coronary artery disease. It happens at Hospital São Rafael in the city of Salvador, Brazil in partnership with the Bahiana School of Medicine and Public Health. Our work was carried out in a case-control model and presented a negative result, contrary to some studies about the role of anger and negative affects and its association with acute coronary syndrome. The fact that we used a case-control model rather than casecrossover offers an alternative way of approaching the problem and our data seem to be in agreement with other literature data, so that this issue of emotions and its role of trigger in coronary disease , may not yet be well defined. We hope you will consider this article appropriate for your journal.

Thank you for your attention!

Sincerely

Luiz Queiroz, MD

Professor, Internal Medicine

### Can Anger and Negative Affects Trigger Acute Coronary Syndrome?

Scores of anger outbreaks did not show difference between patients with chest pain of coronary or non-coronary cause.

Anger trait was similar in patients with coronary chest pain or other etiologies.

Negative affects did not differ in patients with dissecting aortic aneurysm, pericarditis and patients with coronary syndrome.

## **Anger and negative affects and its association with coronary disease as a cause of acute chest pain.**

**Background:** There are plausible mechanisms for the role of psychological stress as a trigger in the instability of atherosclerotic plaques, justifying a possible causality between anger and negative affects with acute coronary syndromes (ACS).

**Objective:** To explore the hypothesis that anger and negative affects predispose coronary instability as a precursor to acute chest pain.

**Methods:** Case-control study, with samples selected from patients consecutively hospitalized for acute chest pain during the study period. Cases were defined by confirmation of obstructive coronary disease ( $\geq 70\%$  in coronary angiography and controls were defined by confirmation of non-coronary cause (pericarditis, pulmonary embolism, aortic dissection, pneumonia or gastrointestinal). On the first day of hospitalization, patients were submitted to interview parameterized by rabies status scale and negative affects.

**Results:** 55 cases and 17 controls were consecutively selected during the study period, being cases with the highest age ( $63 \pm 15$  vs.  $53 \pm 19$ ) and a higher prevalence of males (63.6% vs. 47%). In the group of cases, anger trait showed a median of 18 (IQR 18-26), comparable to 15 (IQR14-22), in the control group,  $P = 0.53$ . anger state presented a median of 16 (IQR15-25), in the case group, similar to 16 (IQR16-18), in the control group ( $P = 0.9$ ). Likewise, there was no difference between groups, regarding negative affects, median 17 (IQR 12-25) in the case group, compared to 17 (IQR 15-21), in the control group,  $P = 0.97$ . There was a need for adjustment for anger trait ( $p = 0.69$ ) and anger state ( $p = 0.74$ ) for the variables of age, previous stroke, smoking, diabetes, dyslipidemia and statin use. For negative affect, adjustment was required for the covariates dyslipidemia and diabetes,  $p = 0.48$ .

**Conclusion:** The present study did not find evidence that anger or negative affects predispose to acute coronary syndrome as a cause of chest pain.

**Key Words:** Anger; emotions; chest pain, negative affect; acute Coronary Syndrome; coronary artery disease; acute myocardial infarction.

### **Introduction**

In William Shakespeare's *The King Lear*, the old king dies suddenly after the deaths following his three daughters, and his last daughter was deeply wronged by him (1).

This is an example of the fact that in the popular imagination has long been the idea that concerns, and especially negative emotions, can trigger cardiovascular events.

Studies on the interaction between the heart and the nervous system, both neurophysiologically and emotionally, have emerged since the middle of the last century (2). Since then, there have been studies on anger and negative affects and their relationship as a probable trigger of coronary artery disease (3–5).

As the development of the psychometric scales occurred it became possible to quantify and compare the intensity of anger and negative affects and whether these emotions are associated with acute coronary syndrome (4,6).

In order to explore the hypothesis that anger and negative affects predispose coronary instability as a precursor to acute chest pain, a case-control study was performed, comparing validated scales.

## **Methods**

### **Sample Selection:**

Case-control study with samples selected from the Record of Thoracic Pain of Hospital São Rafael. Esse é um estudo de caso-controle que faz parte do Registro de Dor Torácica do Hospital São Rafael. This is a large line of research with a registry of patients on chest pain and coronary disease, whose purpose is to research on atherothrombosis: clinical, epidemiological and inflammatory markers, with several publications about it (7–14).

Between August 2016 and April 2017 cases and controls were selected for the present study. Cases were defined by confirmation of coronary disease (invasive coronary angiography showing obstruction  $\geq 70\%$  in any vessel or 50% in the left main coronary artery) and controls were defined by confirmation of non-coronary cause (pericarditis, pulmonary embolism, aortic dissection, pneumonia, or gastrointestinal). Patients whose pain etiology was undefined did not enter the study.

The research was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital São Rafael, on July 25, 2011, according to National Health Council resolution no. 196/96. All patients were admitted to the study after signed the Free and Informed Consent Form (TCLE). The work did not interfere in the diagnostic and therapeutic conducts of

the research subjects. The questionnaires were applied in a reserved room, safeguarding the secrecy of the information.

### **Data collect**

Anger state and anger trait were evaluated by STAXI-2 questionnaire, validated for the Portuguese language, self-applicable, until 48 hours after admission (15–17). The questionnaire is part of a complex instrument for assessing rabies, where rabies status and rabies trait were evaluated. The rabies state that can be defined as the momentary outbreak of anger related to a particular event (18), is rated from 15 questions that have been adapted to how you felt in the last 48 hours of chest pain. These questions are placed on a Likert scale and transformed into a score, allowing the achievement of mean, median and standard deviation. The anger trait, which can be defined as a kind of personality trait or a tendency towards irritability (18), was evaluated by applying a questionnaire with 10 questions, also arranged on a Likert scale, with Mean median and standard deviation.

Negative affections were evaluated through the PANAS scale for positive and negative affects, validated for the Portuguese language, self-administered, until 48 hours after admission. This questionnaire consists of 20 randomly distributed questions, 10 being about negative feelings and 10 about positive feelings (19,20).

### **Data analysis:**

The groups were compared using the chi-square test and the t-test for independent samples. Mann-Whitney test for non-parametric numerical variables. The alpha was adjusted to 0.025, since it was working with multiple comparisons. The SPSS program (version 22, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used.

## **Results**

### **Sample Characterization**

Eighty-six patients were admitted for acute chest pain from August 2016 to April 2017; of these, 72 were defined as: 55 defined as obstructive coronary disease (age  $63 \pm 15$ , 63.5% male) and 17 control patients defined as non-coronary etiology (age  $53 \pm 19$ , 47% male).

The remaining 14 patients were excluded from this analysis because of chest pain of unknown cause. As shown in Table 1, age was higher in the group of cases, as was the prevalence of diabetes, dyslipidemia and statin use ( $P < 0.05$ ).

There was a tendency for a higher prevalence of hypertension and history of stroke ( $P < 0.20$ ) in the case group. Other characteristics did not differ between groups. Regarding the diagnoses of both groups studied, figure 1 shows the proportion by diagnosis received.

### **Emotional Feature *versus* Etiology of Pain**

In the group of cases, anger trait showed a median of 18 (IQR 14 - 26), similar to the median of 15 (IQR 14 - 22) found in the control group ( $P = 0.53$ ). - Figure 2. Anger state presented a median of 16 (IQR 15-25) in the case group, compared to 16 (IQR 16-18) in the control group ( $P = 0.90$ ), Figure 3. Likewise, negative affects presented similar results between the two groups, median 17 (IQR 12-25) versus 17 (IQR 15-21) respectively ( $P = 0.42$ ) - Figure 4.

### **Multivariate Adjustment**

The aforementioned confounding variables were evaluated in relation to anger trait, anger status and negative affects. We found the confounding variables that remained with  $p \leq 0.10$  value in relation to anger trait, anger state and negative affection. The variables age, previous stroke, smoking, diabetes, dyslipidemia and use of statin were submitted to multivariate analysis (ANCOVA).

Anger trait and anger state required adjustment with respect to all confounding variables,  $p = 0.69$  for anger trait and  $p = 0.74$  for anger state. Negative affection required adjustment for the covariates dyslipidemia and diabetes,  $p = 0.48$ .

**Table 01. Profile of the variables of the ACS and control group.**



Variável	Caso	Controle	p-valor
Sample size	55	17	-
Age	63,3 (14,8)	53 (19,2)	0,02
Gender - Female	20 (36,4%)	9 (52,9%)	0,22
Origin- emergency	53 (96,4%)	16 (94,1%)	0,69
Systolic blood pressure (mmHg)	145 (21,8)	140,6 (27,9)	0,50
Diastolic blood pressure (mmHg)	83,1 (12,8)	81,6 (17)	0,70
Heart rate (bpm)	74,6 (20,4)	82,3 (28,2)	0,22
Weight (Kg)	75,7 (15,6)	78,9 (9,5)	0,43
Height (M)	1,66 (1,55 - 1,74)	1,67 (1,6 - 1,73)	0,81
Admission creatinine (g/dl)	0,91 (0,29)	0,92 (0,25)	0,89
Hemoglobin (g/dl)	14,17 (1,31)	13,86 (1,81)	0,44
Admission Glycemia (g/dl)	106,5 (98 - 181,5)	138 (105 - 254,5)	0,39
Cholesterol (mg/dl)	159,9 (41)	152,4 (29)	0,49
LDL-cholesterol (g/dl)	90,4 (32,4)	86 (24,1)	0,60
HDL-cholesterol (g/dl)	40 (32 - 49)	41 (37 - 52)	0,56
Triglycerídes (g/dl)	107 (83 - 175)	110 (83 - 113)	0,29
Previous stroke	8 (14,5%)	0 (0%)	0,1
Carotid disease	11 (20%)	1 (5,9%)	0,17
Current smoking	5 (9,1%)	0 (0%)	0,2
Diabetes Mellitus	25 (45,5%)	3 (17,6%)	0,04
Hypertension	40 (72,7%)	9 (52,9%)	0,13
Dyslipidemia	38 (69,1%)	6 (35,3%)	0,01
Statin use	34 (61,8%)	5 (29,4%)	0,02
Family history of CAD*	13 (23,6%)	4 (23,5%)	0,99
Neoplasm	11 (20%)	2 (11,8%)	0,44
Bleeding	6 (10,9%)	1 (5,9%)	0,54

\* Males < 55 years and female < 65 years.ACS= acute coronary syndrome

**Figure 1**

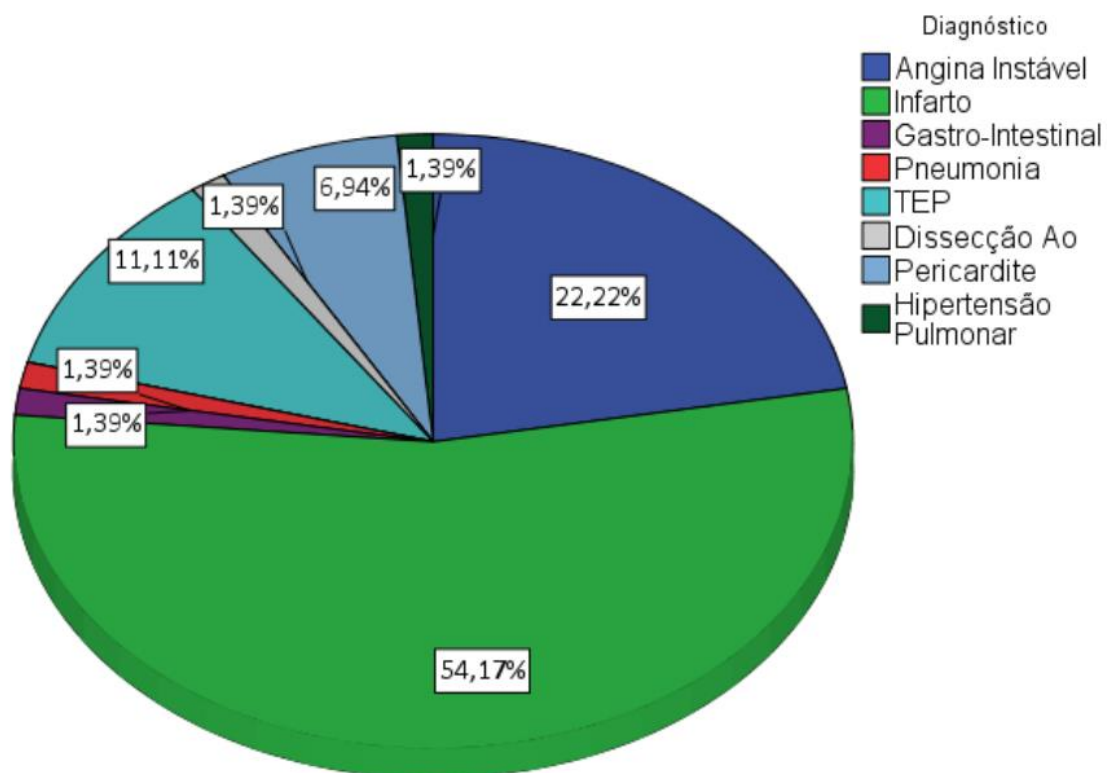


Figure 1- Graph in sectors informing the subgroups of the diagnosis of pain.

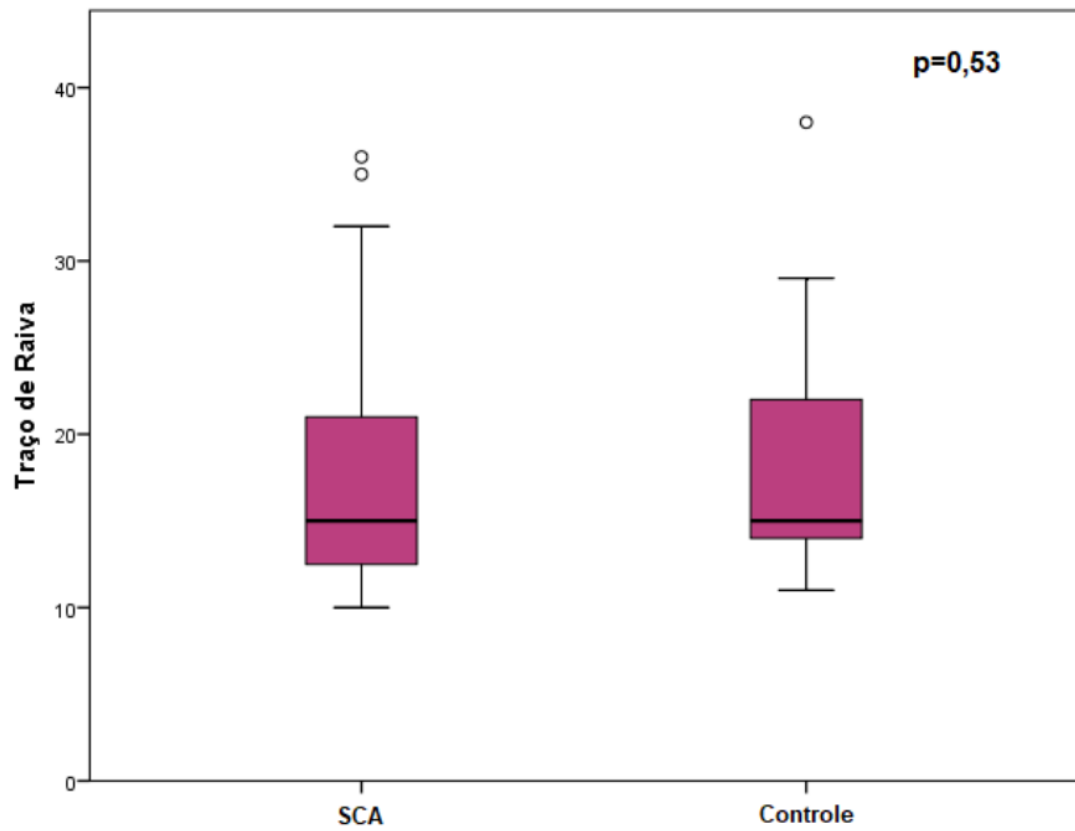


Figure 2 - Boxplot comparing acute coronary syndrome group and pain group of origin determined in relation to the distribution of anger trait score.

**Figure 3**

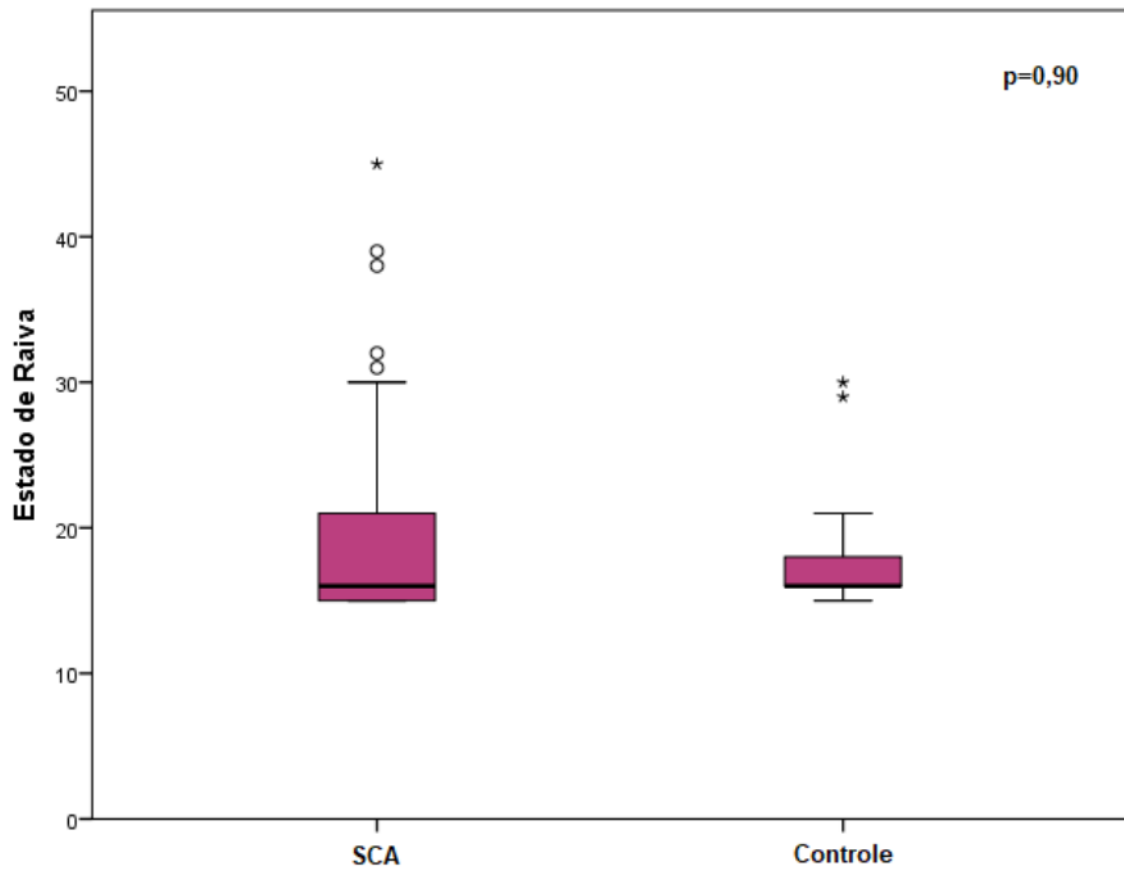


Figure 3 - Boxplot comparing acute coronary syndrome group and determined origin pain group in relation to the distribution of anger status scores.

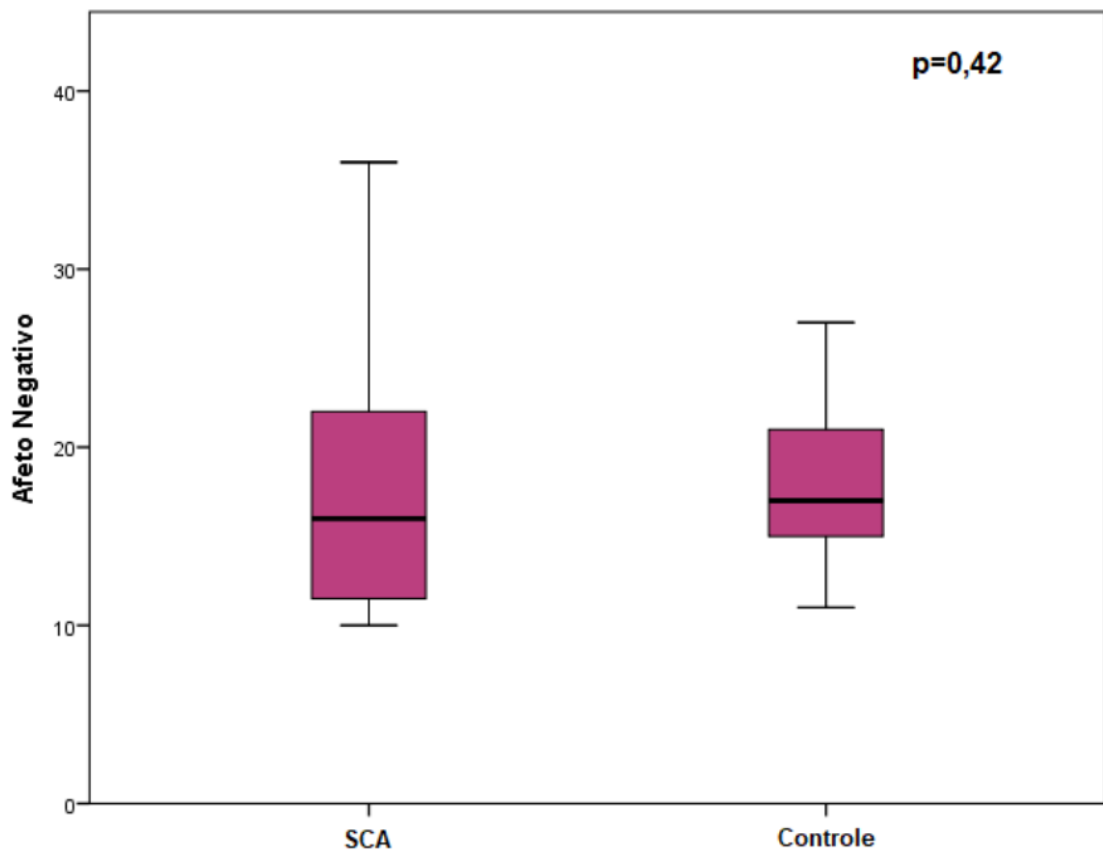
**Figure 4**

Figure 4 - Boxplot comparing acute coronary syndrome group and determined origin pain group in relation to the distribution of negative affect scores.

## Discussion

Since mechanistic reasons make plausible the idea that psychological stress predisposes to the development or instability of atherosclerotic plaques (21–24), justifying a possible causality between rage or negative affections with acute coronary syndromes (25), the present study evaluated the relationship of anger state, anger trait and Negative Affects with Acute Coronary Syndrome.

The results of this study did not show an association between anger scores and negative affect when comparing a group of patients with chest pain of origin determined to a group with ACS.

Two distinct mechanisms seem to be important and even possibly synergistic when considering stress, emotions and acute coronary syndrome. The first is the effect of emotions on metabolism (26) and atherogenesis, which could lead patients with psychological susceptibilities to stress, anxiety (27) and anger, a higher probability of cardiovascular events (28) and atherosclerosis (29). It is possible that mental stress initiates atherogenesis by preventing endothelium-dependent vascular homeostasis linked to nitric oxide (22,30,31). The second is about stress, anger and negative affects and its association with acute cardiovascular events, which began with Dack, when it was shown that in the state of acute stress there may be rupture of the atheromatous plaque (32).

Our study has a sample size below the calculated one, which is certainly a limiting factor of the study, which can cause type II error. However, when evaluating outcomes mainly in relation to anger trait and anger state and acute coronary syndrome and comparing our data with literature one, our results are comparable to others, especially when we look for systematic and meta-analyses (33–35). It is necessary to point out the difficulty of finding articles in the scientific literature with negative results, which can generate a bias of publication, there have been systematically more articles with positive results published in recent years (36).

The vast majority of the studies on anger and acute coronary syndrome have the case-crossover design (37, 38) where the control is the patient's own. In our work, given the circumstances of having a population with acute chest pain referenced to a unit of hospitalization and it is possible to have a certain homogeneity in the population, differentiated only by the diagnosis related to chest pain, it was decided to use the case-control design, which can bring an alternative way of evaluating the problem and more effectively neutralize recall bias. Therefore, our work presents an alternative design,

where we can have a control in the same clinical situation (chest pain), either to evaluate acute coronary syndrome or even chest pain without anatomical justification and in this specific circumstance, our work is consistent with the part of the literature that does not support the hypothesis that anger and negative affects are associated with acute coronary syndrome.

### Bibliography

1. Shakespeare W. *Rei Lear*. centaur.ed. 2128-2131 p.
2. Tawakol A, Ishai A, Takx RA, Figueroa AL, Ali A, Kaiser Y, et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10071):834–45. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31714-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31714-7)
3. Mostofsky E, MacLure M, Sherwood JB, Tofler GH, Muller JE, Mittleman MA. Risk of acute myocardial infarction after the death of a significant person in one's life: The determinants of myocardial infarction onset study. Vol. 125, *Circulation*. 2012.
4. Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Mulry RP, Tofler GH, Jacobs SC, et al. Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *Circulation* [Internet]. 1995;92(7):1720–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7671353>
5. Sclarovsky S, Green MS. *Risk Factors – Psychology*. Vol. 9. 2007.
6. Strike PC, Perkins-Porras L, Whitehead DL, McEwan J, Steptoe A. Triggering of acute coronary syndromes by physical exertion and anger: Clinical and sociodemographic characteristics. *Heart*. 2006;92(8):1035–40.
7. das Virgens CMB, Lemos Jr L, Noya-Rabelo M, Carvalhal MC, Cerqueira Junior AM dos S, Lopes FO de A, et al. Accuracy of gestalt perception of acute chest pain in predicting coronary artery disease. *World J Cardiol*. 2017;
8. Correia LCL, Cerqueira M, Carvalhal M, Ferreira F, Garcia G, Silva AB da, et al. A Multivariate Model for Prediction of Obstructive Coronary Disease in Patients with Acute Chest Pain: Development and Validation. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2017;304–14. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20170037>

9. Correia LCL, Esteves FP, Carvalhal M, Souza TMB de, Sá N de, Correia VC de A, et al. Zero Calcium Score as a Filter for Further Testing in Patients Admitted to the Coronary Care Unit with Chest Pain. *Arq Bras Cardiol.* 2017;
10. Correia LCL, Andrade BB, Borges VM, Clarêncio J, Bittencourt AP, Freitas R, et al. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta.* 2010;
11. Correia LCL, Ferreira F, Kalil F, Silva A, Pereira L, Carvalhal M, et al. Comparison of AUCITY and CRUSADE Scores in Predicting Major Bleeding during Acute Coronary Syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2015;
12. Correia LCL, Vasconcelos I, Garcia G, Kalil F, Ferreira F, Silva A, et al. Does C-reactive protein add prognostic value to GRACE score in acute coronary syndromes? *Arq Bras Cardiol.* 2014;
13. Correia LCL, Garcia G, Kalil F, Ferreira F, Carvalhal M, Oliveira R, et al. Prognostic Value of TIMI Score versus GRACE Score in ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2014;
14. Correia LCL, Sodr e F, Garcia G, Sabino M, Brito M, Kalil F, et al. Relation of severe deficiency of vitamin D to cardiovascular mortality during acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2013;
15. Biaggio AMB. Ansiedade, raiva e depressao na concepcao de C. D. Spielberg TT - Anxiety, anger and depression according to the concept of C. D. Spielberg. *Rev Psiquiatr cl n (São Paulo)* [Internet]. 1998;25(6):291–3. Available from: <http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol25/n6/ansi256b.htm>
16. Vagg P, Spielberg C. State Trait Anger Expression Inventory Interpretive Report (STAXI-2: IR). Psychol Assess Resour Inc, ... [Internet]. 1999;09:1–12. Available from: [http://www4.parinc.com/WebUploads/samplerpts/STAXI2\\_IR.pdf](http://www4.parinc.com/WebUploads/samplerpts/STAXI2_IR.pdf)
17. Spielberg CD, Sarason IG. Stress and emotion: Anxiety, anger, and curiosity. Vol. 17, *Stress and Emotion: Anxiety, Anger, and Curiosity.* 2005. 1-359 p.
18. Smith TW, Glazer K, Ruiz JM, Gallo LC. Hostility, anger, aggressiveness, and coronary heart disease: An interpersonal perspective on personality, emotion, and health. *J Pers.* 2004;72(6):1217–70.
19. Watson D, Clark LA. The PANAS-X: Manual for the Positive and Negative Affect Schedule - Expanded Form. Iowa Res Online [Internet]. 1999;277(6):1–27. Available from:



- [http://ir.uiowa.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1011&context=psychology\\_pubs](http://ir.uiowa.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1011&context=psychology_pubs)
20. Crawford Julie D JRH. The Positive and Negative Affect Schedule (PANAS): Construct valisity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol.* 2004;43:245–65.
  21. Wei J, Rooks C, Ramadan R, Shah AJ, Bremner JD, Quyyumi AA, et al. Meta-analysis of mental stress-induced myocardial ischemia and subsequent cardiac events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* [Internet]. 2014;114(2):187–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.04.022>
  22. Ghiadoni L, Donald a E, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation.* 2000;102(20):2473–8.
  23. Spieker LE, Hürlimann D, Ruschitzka F, Corti R, Enseleit F, Shaw S, et al. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. *Circulation.* 2002;105(24):2817–20.
  24. Gullette EC, Blumenthal JA, Babyak M, Jiang W, Waugh RA, Frid DJ, et al. Effects of mental stress on myocardial ischemia during daily life. *Jama* [Internet]. 1997;277(19):1521–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9153365>
  25. Buckley T, Hoo SYS, Fethney J, Shaw E, Hanson PS, Tofler GH. Triggering of acute coronary occlusion by episodes of anger. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care.* 2015;4(6):493–8.
  26. Steptoe A, Owen N, Kunz-Ebrecht SR, Brydon L. Loneliness and neuroendocrine, cardiovascular, and inflammatory stress responses in middle-aged men and women. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29(5):593–611.
  27. Angerer P, Siebert U, Kothny W, Mühlbauer D, Mudra H, Von Schacky C. Impact of social support, cynical hostility and anger expression on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(6):1781–8.
  28. Chang PP, Ford DE, Meoni LA, Wang N-Y, Klag MJ. Anger in Young Men and Subsequent Premature Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med* [Internet]. 2002;162(8):901. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.162.8.901>
  29. Matthews K a, Owens JF, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Jansen-McWilliams L.

- Are hostility and anxiety associated with carotid atherosclerosis in healthy postmenopausal women? *Psychosom Med* [Internet]. 1998;60(5):633–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9773770>
30. Strawn WB, Bondjers G, Kaplan JR, Manuck SB, Schwenke DC, Hansson GK, et al. Endothelial dysfunction in response to psychosocial stress in monkeys. *Circ Res*. 1991;68(5):1270–9.
  31. Williams JK, Kaplan JR, Manuck SB. Effects of psychosocial stress on endothelium-mediated dilation of atherosclerotic arteries in cynomolgus monkeys. *J Clin Invest*. 1993;92(4):1819–23.
  32. Dack S. Arthur m. master, m.d., sibion dack, m.d., new. 1939;434–43.
  33. Hemingway H, Marmot M, Hemingway H. Clinical review cohort studies. 1999;318(May).
  34. Chida Y, Steptoe A. The Association of Anger and Hostility With Future Coronary Heart Disease. A Meta-Analytic Review of Prospective Evidence. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009;53(11):936–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.044>
  35. Suls J, Bunde J. Anger, anxiety, and depression as risk factors for cardiovascular disease: The problems and implications of overlapping affective dispositions. Vol. 131, *Psychological Bulletin*. 2005. p. 260–300.
  36. Fanelli D. Negative results are disappearing from most disciplines and countries. *Scientometrics*. 2012;
  37. Mittleman MA, Mostofsky E. Physical, psychological and chemical triggers of acute cardiovascular events: Preventive strategies. Vol. 124, *Circulation*. 2011.
  38. Smyth A, O'Donnell M, Lamelas P, Teo K, Rangarajan S, Yusuf S. Physical Activity and Anger or Emotional Upset as Triggers of Acute Myocardial Infarction: The INTERHEART Study. *Circulation*. 2016;134(15):1059–67.

**Table 01. Profile of the variables of the ACS and control group.**

Variável	Caso	Controle	p-valor
Sample size	55	17	-
Age	63,3 (14,8)	53 (19,2)	0,02
Gender - Female	20 (36,4%)	9 (52,9%)	0,22
Origin- emergency	53 (96,4%)	16 (94,1%)	0,69
Systolic blood pressure (mmHg)	145 (21,8)	140,6 (27,9)	0,50
Diastolic blood pressure (mmHg)	83,1 (12,8)	81,6 (17)	0,70
Heart rate (bpm)	74,6 (20,4)	82,3 (28,2)	0,22
Weight (Kg)	75,7 (15,6)	78,9 (9,5)	0,43
Height (M)	1,66 (1,55 - 1,74)	1,67 (1,6 - 1,73)	0,81
Admission creatinine (g/dl)	0,91 (0,29)	0,92 (0,25)	0,89
Hemoglobin (g/dl)	14,17 (1,31)	13,86 (1,81)	0,44
Admission Glycemia (g/dl)	106,5 (98 - 181,5)	138 (105 - 254,5)	0,39
Cholesterol (mg/dl)	159,9 (41)	152,4 (29)	0,49
LDL-cholesterol (g/dl)	90,4 (32,4)	86 (24,1)	0,60
HDL-cholesterol (g/dl)	40 (32 - 49)	41 (37 - 52)	0,56
Triglycerides (g/dl)	107 (83 - 175)	110 (83 - 113)	0,29
Previous stroke	8 (14,5%)	0 (0%)	0,1
Carotid disease	11 (20%)	1 (5,9%)	0,17
Current smoking	5 (9,1%)	0 (0%)	0,2
Diabetes Mellitus	25 (45,5%)	3 (17,6%)	0,04
Hypertension	40 (72,7%)	9 (52,9%)	0,13
Dyslipidemia	38 (69,1%)	6 (35,3%)	0,01
Statin use	34 (61,8%)	5 (29,4%)	0,02
Family history of CAD*	13 (23,6%)	4 (23,5%)	0,99
Neoplasm	11 (20%)	2 (11,8%)	0,44
Bleeding	6 (10,9%)	1 (5,9%)	0,54

\* Males < 55 years and female < 65 years.ACS= acute coronary syndrome

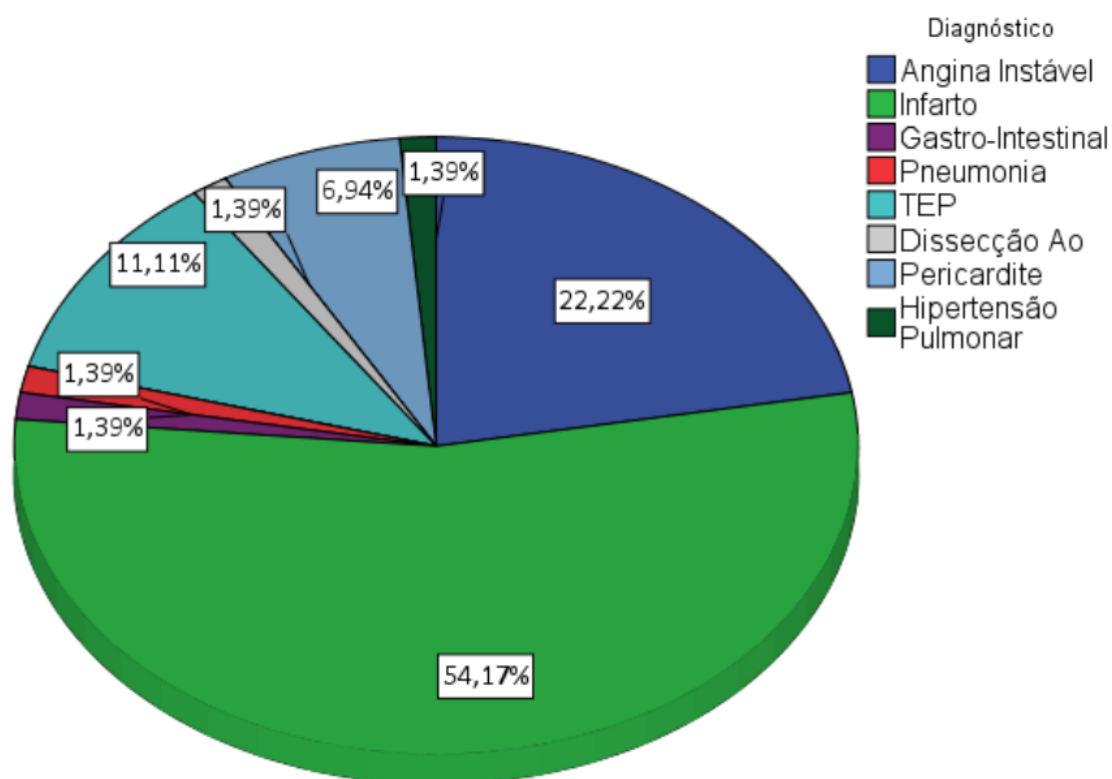
**Figure 1**

Figure 1- Graph in sectors informing the subgroups of the diagnosis of pain.

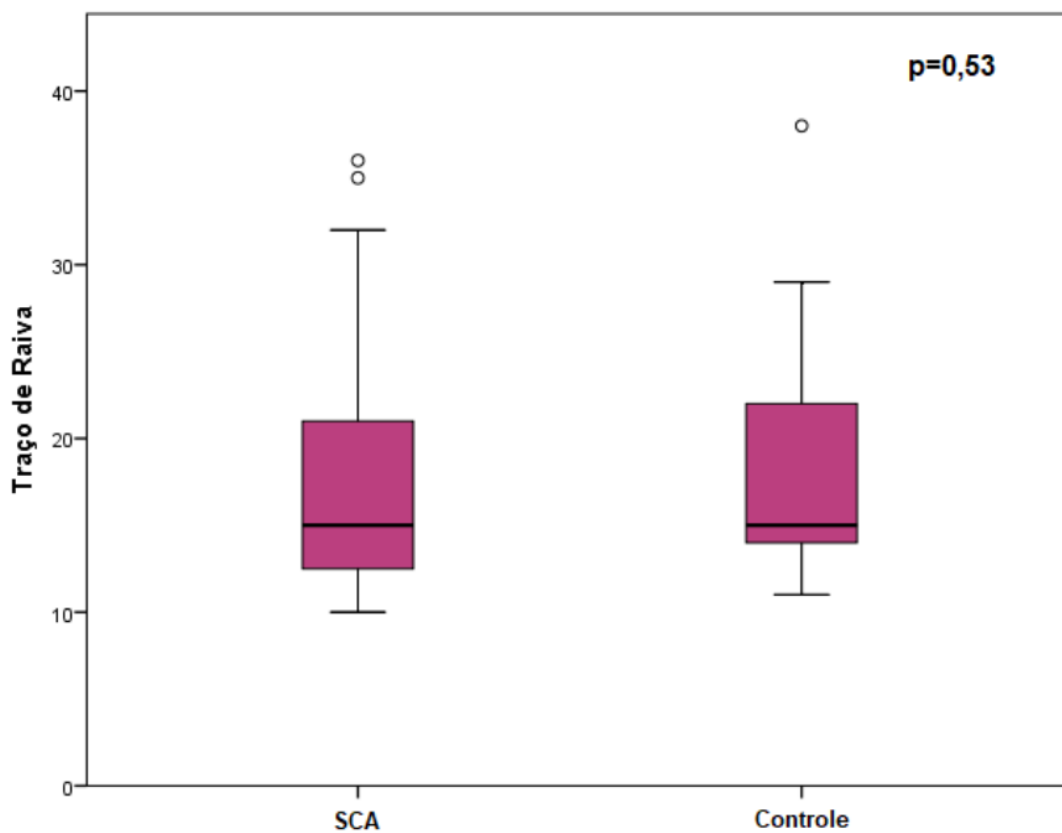
**Figure 2**

Figure 2 - Boxplot comparing acute coronary syndrome group and pain group of origin determined in relation to the distribution of anger trait score.

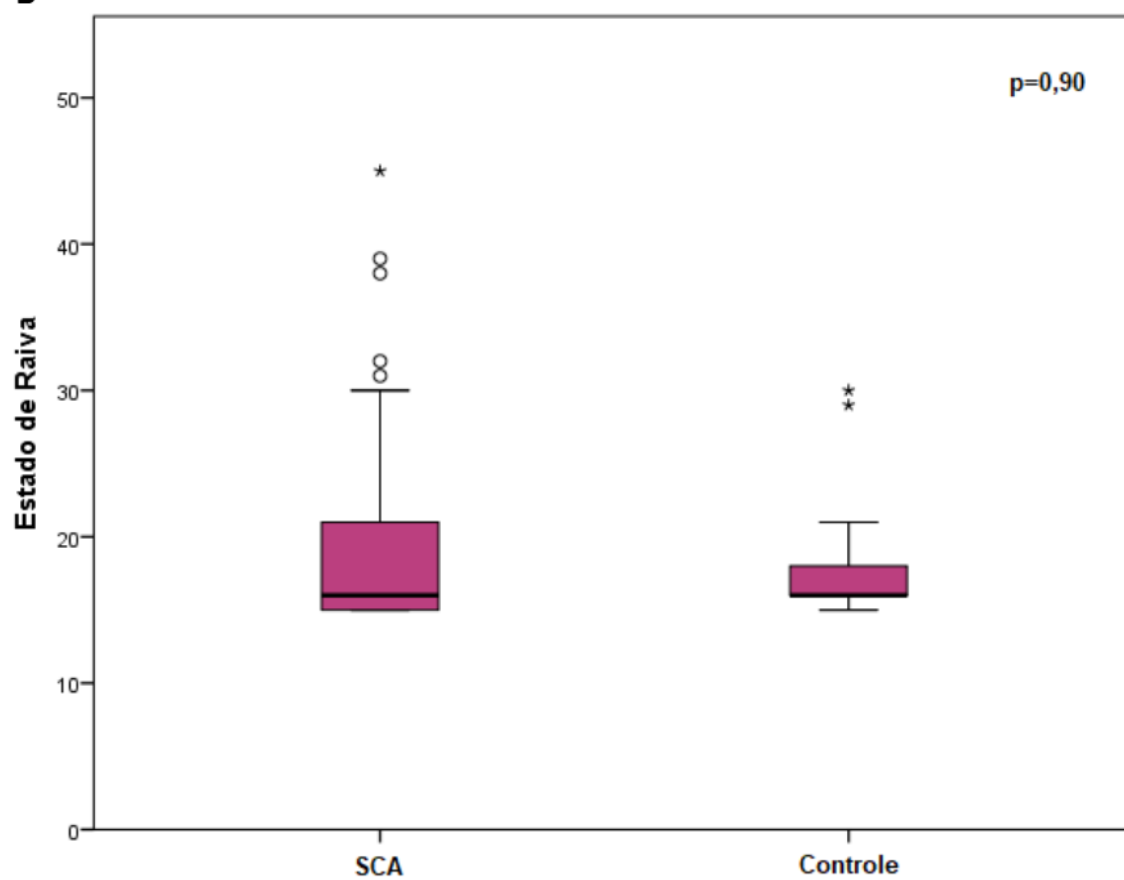
**Figure 3**

Figure 3 - Boxplot comparing acute coronary syndrome group and determined origin pain group in relation to the distribution of anger status scores.

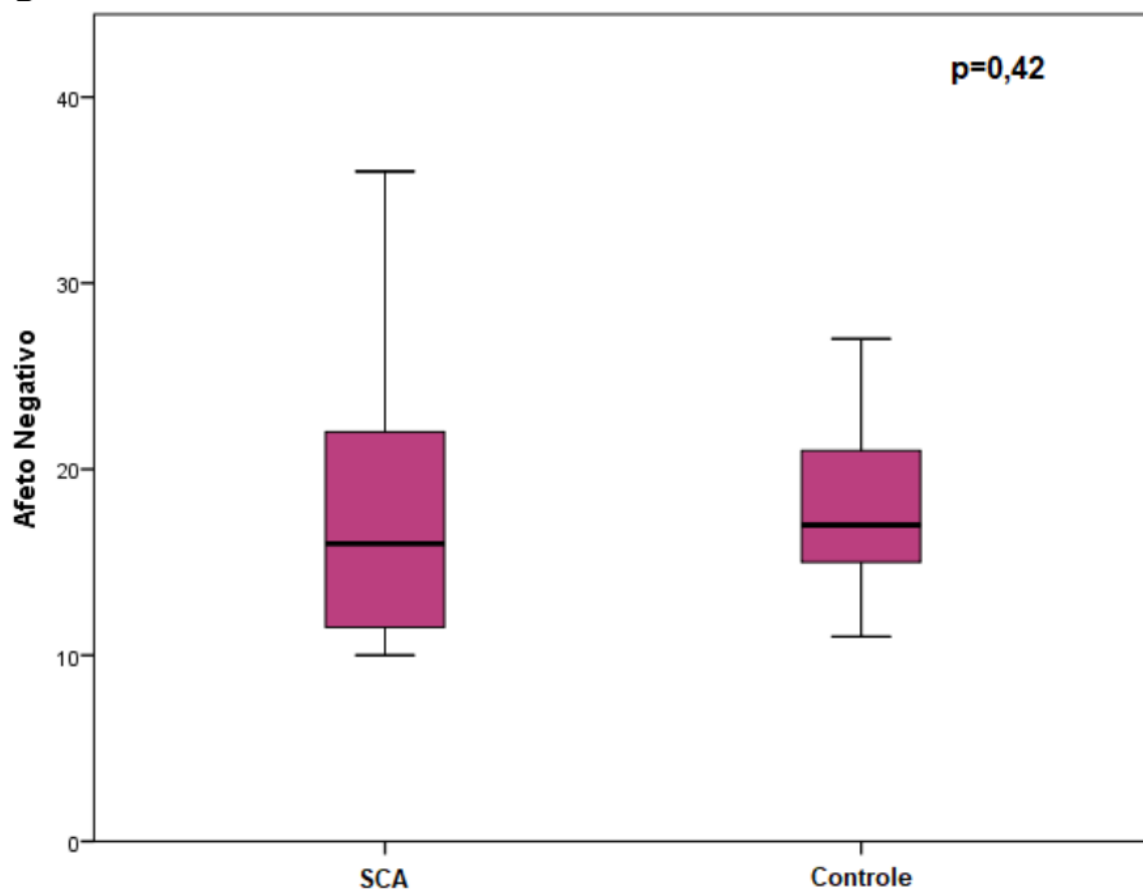
**Figure 4**

Figure 4 - Boxplot comparing acute coronary syndrome group and determined origin pain group in relation to the distribution of negative affect scores.

### Conflict of interest statement

I Luiz Queiroz author of the article “**Anger and negative affects and its association with coronary disease as a cause of acute chest pain.**” declare that there is no conflict of interest related to my participation or any co-author.

Luiz Queiroz