

# Revisão da Literatura

## Depressão e infarto agudo do miocárdio

### Depression and myocardial infarction

TÂNIA CORREA DE TOLEDO FERRAZ ALVES<sup>1,2</sup>, RENÉRIO FRÁGUAS<sup>1</sup>, MAURICIO WAJNGARTEN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP).

<sup>2</sup> Disciplina de Psiquiatria e Psicologia Médica da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André.

<sup>3</sup> Divisão de Cardiogeriatrics do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC-FMUSP).

Recebido: 29/10/2008 – Aceito: 14/11/2008

#### Resumo

A associação entre transtorno depressivo maior e doenças cardiovasculares, em particular infarto agudo do miocárdio, é frequente, levando a pior prognóstico tanto da depressão como da doença cardiovascular, com maiores taxas de reinfarto e maior morbidade e mortalidade. Os autores discutem as evidências na literatura que demonstram essa associação entre infarto agudo do miocárdio e quadros depressivos, com enfoque nos avanços em fisiopatologia e terapêutica psiquiátrica. Vários estudos têm mostrado que o tratamento da depressão associada a quadros cardíacos é eficaz, melhora a qualidade de vida e pode ser feito com segurança. Embora o tratamento da depressão tenha sido associado à melhora de alguns parâmetros cardiovasculares, ainda não existem, entretanto, evidências de associação entre tratamento da depressão e melhora da morbidade e mortalidade cardiovascular.

*Alves TCTF, et al. / Rev Psiq Clín. 2009;36(3):88-92*

**Palavras-chave:** Depressão, infarto agudo do miocárdio, fisiopatologia, prognóstico.

#### Abstract

The association between major depressive disorder and cardiovascular diseases, particularly myocardial infarction, is frequently observed, leading to worse prognosis both on the depressive disorder as well as cardiovascular disease, with increased rates of re-infarction and both morbidity and mortality. The authors review and discuss the evidence in the literature that supports the relationship between depressive disorder and cardiovascular disease, with focus on the advances on the physiopathology and the psychiatric management. Various studies have shown that treatment of depression is efficacious, improves quality of life and can be safely conducted. Although, treatment of depression has been associated with improvement on some cardiovascular parameters, there is no evidence so far that treatment of depression is associated with decrease of cardiovascular morbidity and mortality.

*Alves TCTF, et al. / Rev Psiq Clín. 2009;36(3):88-92*

**Key-words:** Depression, medical myocardial infarction, physiopathology, and prognosis.

#### Introdução

A depressão é um dos mais prevalentes transtornos psiquiátricos<sup>1</sup>, está associada a um declínio do bem-estar e do funcionamento diário<sup>2</sup> e a aumento da mor-

bilidade, mortalidade e utilização de serviços de saúde<sup>3</sup>. Por outro lado, o infarto agudo do miocárdio (IAM) possui elevada incidência e tanto seus fatores de risco como hipertensão arterial sistêmica (HAS), *diabetes mellitus* (DM), tabagismo e dislipidemia, como suas

complicações incluindo a insuficiência cardíaca (IC), são responsáveis por significativa diminuição da sobrevida, além de influenciar no surgimento de alterações cerebrovasculares, tais como aterosclerose, infartos lacunares e acidentes vasculares cerebrais (AVC)<sup>2,3,4</sup>.

### Prevalência da depressão em sujeitos com doença cardiovascular

Nos últimos anos, observou-se um crescimento dos estudos epidemiológicos de depressão e a investigação da associação com comorbidade cardiovascular<sup>1,2,3,4</sup>. Na população geral, a prevalência de transtorno depressivo maior para um período de seis meses é em torno de 6%<sup>5</sup>. Estima-se, entretanto, que em torno de 18% a 20% dos pacientes após o IAM<sup>6</sup> ou pacientes com doença arterial coronariana possuam transtorno depressivo maior<sup>7</sup>. Em doenças cardíacas mais graves, a taxa eleva-se para cerca de 50%<sup>8</sup> quando se inclui o espectro da síndrome depressiva.

### Depressão de início tardio versus depressão de início precoce

A presença de história prévia de depressão maior aumenta a chance de pacientes cardiopatas virem a apresentar o quadro<sup>1,9</sup>. Taxas mais elevadas de história familiar de depressão maior em pacientes com depressão de início precoce comparados com aqueles com depressão de início tardio<sup>10</sup> sugerem aumento na suscetibilidade genética a transtornos do humor no primeiro grupo, enquanto a depressão de início tardio tem sido associada a aumento de patologia vascular subcortical<sup>3,11</sup>. Além disso, na depressão de início tardio há maior prevalência de transtornos demenciais<sup>12,13</sup>, presença de atrofia cortical e/ou lesões profundas em substância branca, maior aumento dos ventrículos cerebrais bilaterais<sup>14</sup> e menor resposta terapêutica a antidepressivos<sup>15</sup>. Em anos recentes, tem começado a ficar clara também a associação entre fatores de risco cardiovascular e desenvolvimento de depressão e déficit cognitivo<sup>12,16,17</sup>.

### Diagnóstico da depressão em pacientes com doenças cardiovasculares

Embora seja frequente, mesmo em pacientes com doença cardiovascular, o transtorno depressivo continua subdiagnosticado e, conseqüentemente, sem tratamento. As manifestações clínicas dos transtornos depressivos em pacientes com cardiopatia diferem dos transtornos depressivos nos pacientes não cardiopatas e podem se confundir com a gravidade da própria doença clínica de base<sup>18,19</sup>. O subdiagnóstico pode ainda ser creditado a inúmeros fatores, como a apresentação clínica da depressão, o que ocorre particularmente no idoso<sup>1</sup>. Nela, a apresentação do quadro depressivo *per se*

é peculiar, dificultando ainda mais seu diagnóstico, e dados epidemiológicos apontam uma grande participação dos fatores socioculturais e demográficos (baixa renda, morar sozinho, saúde precária, doença clínica sistêmica, dificuldades visuais e auditivas, comprometimento de vida diária, desemprego e hospitalização)<sup>1</sup>.

O tratamento da depressão nos pacientes com cardiopatia e IAM, bem como a repercussão deste no sistema cardiovascular, tem recebido significativa atenção da literatura. Neste artigo, discute-se a relação entre os quadros depressivos e IAM com ênfase nos possíveis mecanismos subjacentes a essa associação e às características da depressão nessa população.

### Comorbidade, doença cardiovascular e depressão: relação causa-conseqüência ou fenômenos independentes?

A fisiopatologia dos transtornos de humor em pacientes com doença cardiovascular é multifatorial, determinada pela associação de fatores genéticos, sociais e psicológicos. A associação entre depressão e comprometimento do sistema cardiovascular pode ocorrer em três direções. A depressão pode ser desencadeada pelo estresse psicológico de um evento cardíaco, a depressão pode direta ou indiretamente acarretar um impacto cardiovascular negativo ou uma predisposição genética comum pode aumentar o risco para a ocorrência de ambas. A figura 1 apresenta os principais fatores associados às particularidades da depressão no IAM.

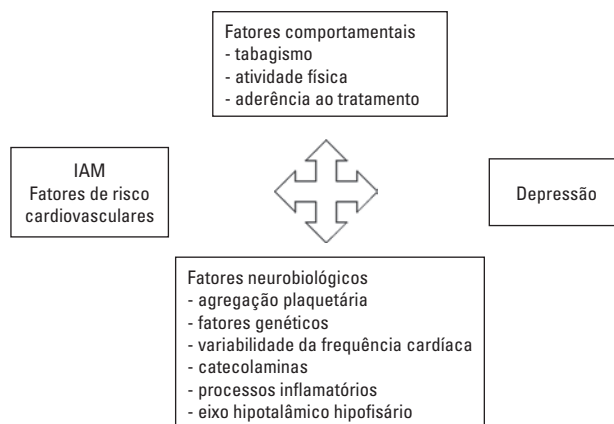


Figura 1. Mecanismos potencialmente associados à depressão no IAM

Depressão como fator de risco para a doença coronariana e o infarto agudo do miocárdio

Vários estudos têm identificado que a depressão se comporta como um fator de risco tanto para o surgimento da doença coronariana como para uma maior morbidade e mortalidade cardiovascular naqueles já portadores de doença cardíaca. A presença de sintomas de ansiedade

e/ou depressão após um IAM está associada a maior reincidência de IAM, morte por doença cardíaca, internação prolongada e prejuízo funcional pós-infarto<sup>9-12,20-22</sup>.

Em um estudo retrospectivo, a presença de depressão clínica em pacientes com IC de origem não coronariana se associou a um risco 25% maior para reinternações e três vezes maior para óbito<sup>10</sup>. De acordo com o Cardiovascular Health Study, a elevada prevalência de sintomas depressivos foi um fator de risco independente para aumento de mortalidade, doença clínica e subclínica<sup>23</sup> e um fator preditivo de eventos cardíacos em até cinco anos após IAM<sup>24,25</sup>. Além dos quadros depressivos maiores, a presença de quadros subsindrômicos pós-IAM também aumenta o risco de eventos cardíacos graves<sup>24,26,27</sup>.

### **Fatores comportamentais relacionados à depressão e o comprometimento do sistema cardiovascular**

A depressão pode indiretamente comprometer o sistema cardiovascular intensificando outros fatores de risco.

Pacientes com depressão apresentam maior dificuldade para realização de dietas, percepção distorcida quanto seu estado físico, baixa aderência ao tratamento e dificuldade de seguir orientações médicas. Na mesma direção, pacientes com depressão têm dificuldade de mudanças de hábitos e estilo de vida, como realização de atividades físicas e suspensão de tabagismo<sup>26-28</sup>.

### **Fatores neurobiológicos associados à depressão e o comprometimento cardiovascular**

É também provável que diversos dos aspectos biológicos envolvidos na depressão maior possam exercer influência sobre eventos cardíacos, incluindo fatores neuroendocrinológicos.

Em sujeitos com depressão, verifica-se uma desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal que pode estar relacionada a maior risco cardíaco. Em resposta ao estresse, há uma liberação de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo, o que determina aumento na secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise, beta-endorfina e outros produtos da glândula pituitária. O aumento da secreção de cortisol determina alterações tissulares no endotélio e a elevação do cortisol matinal relaciona-se com aterosclerose coronariana<sup>9,19,20,28,29</sup>. Já do ponto de vista neuroquímico, a hipersecreção de noradrenalina relacionada à depressão unipolar foi documentada por meio dos níveis elevados plasmáticos de noradrenalina (NA) e de seus metabólitos, e os pacientes com depressão melancólica apresentam um nível plasmático de NA maior que em outros subtipos depressivos<sup>9,21,28,30,31</sup>.

Via sistema nervoso autônomo, a depressão pode acometer o sistema cardiovascular por meio da diminuição da função vagal e do relativo aumento da função simpática. O aumento do tônus simpático ou

a diminuição da função vagal foram associados com arritmias ventriculares e morte cardíaca súbita<sup>18-20,28</sup>. A hiperatividade simpatoadrenal pode contribuir para o desenvolvimento de doença coronariana mediante efeitos cardíacos, teciduais e plaquetários das catecolaminas<sup>28,33</sup>. A depressão também foi associada à diminuição da taxa de variabilidade de frequência cardíaca<sup>29,30</sup>, à elevação da frequência cardíaca de repouso e à resposta exagerada de frequência cardíaca na posição ortostática<sup>31</sup>.

Alterações no sistema plaquetário têm sido descritas tanto em depressão maior quanto em doenças cardiovasculares<sup>19,20,32,33</sup>. Um aumento da reatividade plaquetária foi descrito em pacientes com depressão<sup>33</sup>. Supõe-se que uma disfunção serotoninérgica, possivelmente mediada por polimorfismo genético, estaria relacionada a aumento de ativação plaquetária em pacientes deprimidos. O inibidor seletivo de recaptura de serotonina, por sua vez, foi associado à diminuição da maior ativação plaquetária<sup>34</sup>. Já alterações de citocinas e processos inflamatórios foram descritos na depressão e em cardiopatias<sup>35</sup>. Por fim, a inflamação de artéria coronária precedendo um evento cardíaco pode ser determinada por uma reativação de uma infecção latente. A depressão maior ou um estresse prolongado podem diminuir a imunidade e alterar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, causando irritabilidade, fadigabilidade e alteração do humor, que se apresenta como uma depressão atípica<sup>36</sup>.

### **Cardiopatias como fator de risco para depressão**

Por outro lado, os mecanismos neurobiológicos subjacentes ao desenvolvimento de quadros depressivos em sujeitos com doenças cardiovasculares, em particular no IAM, estão sendo clarificados. Diversos aspectos associados à cardiopatia podem contribuir para que a depressão nesses pacientes possua características diversas daquela encontrada em pacientes sem cardiopatia. As anormalidades vasculares parecem estar subjacente ao desenvolvimento de transtornos de humor de início tardio<sup>35,37-39</sup>.

É possível que o surgimento de quadros depressivos em pacientes com patologias cardíacas esteja relacionado a alterações cerebrais decorrentes da doença cardiovascular. Sujeitos com ICC apresentam diminuição da circulação sanguínea cerebral global e regional<sup>39,40</sup>, envolvendo regiões límbicas e paralímbicas na depressão na IC<sup>39</sup>.

Além de anormalidades funcionais, a presença de depressão maior em sujeitos com doença cardiovascular foi associada a alterações estruturais observáveis por ressonância magnética e lesão de substância branca com aumento da frequência e gravidade dessas lesões<sup>37,38</sup>. A presença de tais alterações, envolvendo regiões cerebrais e afetando circuitos responsáveis pela regulação do humor, poderia facilitar a ocorrência de depressão maior em pacientes com doença cardiovascular<sup>41</sup>. Alexopoulos

*et al.* propuseram o conceito de depressão vascular em 1997<sup>3</sup>. Esse conceito foi posteriormente desenvolvido por Krishnan *et al.*<sup>15</sup> e envolve uma caracterização clínica, com implicação prognóstica. Os autores sugerem que na depressão de origem vascular se associe uma piora do prognóstico, bem como uma maior resistência à medicação antidepressiva<sup>37</sup>.

Finalmente, algumas medicações utilizadas na prática cardiológica, incluindo digoxina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), betabloqueadores, alfametildopa e bloqueadores do canal de cálcio, podem contribuir para o aparecimento de distúrbios de humor, mas o uso desses medicamentos só pode ser responsabilizado por uma pequena parcela de quadros depressivos associados à doença cardíaca<sup>42</sup>.

## Tratamento

Inicialmente excluídos nos estudos com antidepressivos, nos últimos anos, pacientes com cardiopatias têm sido o foco de vários ensaios clínicos. A associação de antidepressivos inibidores da recaptura de serotonina com uma redução da ativação plaquetária pode ser vista como um benefício extra, uma vez que a depressão, pelo contrário, tem sido associada a aumento da agregação plaquetária. Entretanto, ainda não há estudos avaliando a real dimensão desse benefício. A sertralina apresentou boa tolerabilidade e eficácia no tratamento da depressão em um estudo aberto com pacientes pós-IAM<sup>45</sup>. O Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial investigou a influência do tratamento com sertralina em marcadores plaquetários do endotélio celular. O tratamento com sertralina associou-se com menor liberação de beta TG, P-selectina e E-selectina<sup>46</sup>. Outro aspecto que tem sido considerado é a influência do antidepressivo na taxa de variabilidade de frequência cardíaca. A paroxetina foi associada a aumento da taxa de variabilidade de frequência cardíaca, o que *a priori* deve melhorar o prognóstico cardiocascular<sup>47</sup>. O Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients investigou, de modo prospectivo, se o tratamento da depressão maior ou menor com terapia cognitivo-comportamental ou com antidepressivo inibidor da recaptura de serotonina diminuía a incidência de IAM ou mortalidade<sup>3</sup>.

Estudos de metanálise investigando o impacto do tratamento antidepressivo no andamento de programas de reabilitação coronariana demonstram diminuições significativas de complicações cardiovasculares em dois anos e melhora de qualidade de vida<sup>36,43</sup>. Apesar do pouco provável papel causal determinante de quadros depressivos na gênese de doenças cardiovasculares, diversas linhas de evidência sugerem a influência significativa da depressão maior no curso e prognóstico de doenças cardíacas<sup>9,36,44</sup>.

No caso de pacientes idosos portadores de cardiopatia, deve-se levar em conta a relação custo-benefício em cada caso. Quando bem conduzido, o tratamento

da depressão em pacientes idosos com cardiopatia se associa à melhora da função cognitiva<sup>48</sup> e, conseqüentemente, à melhora da qualidade de vida, permitindo um envelhecimento saudável.

## Referências

- Blay SL, Andreoli SB, Fillenbaum GG, Gastal FL. Depression morbidity in later life: prevalence and correlates in a developing country. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15(9):790-9.
- Beekman AT, Geerlings SW, Deeg DJ, Smit JH, Schoevers RS, de Beurs E, et al. The natural history of late-life depression: a 6-year prospective study in the community. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(7):605-11.
- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. "Vascular depression" hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(10):915-22.
- Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11.119 cases and 13.648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953-62.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al.; National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289(23):3095-105.
- Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med*. 2006;21(1):30-8. Review.
- Carney RM, Rich MW, Tevelde A, Saini J, Clark K, Jaffe AS. Major depressive disorder in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1987;60(16):1273-5.
- Freedland KE, Rich MW, Skala JA, Carney RM, Dávila-Román VG, Jaffe AS. Prevalence of depression in hospitalized patients with congestive heart failure. *Psychosom Med*. 2003;65(1):119-28.
- Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(7):580-92.
- Faris R, Purcell H, Henein MY, Coats AJ. Clinical depression is common and significantly associated with reduced survival in patients with non-ischaemic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):541-51.
- Ruo B, Rumsfeld JS, Hlatky MA, Liu H, Browner WS, Whooley MA. Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study. *JAMA*. 2003;290(2):215-21.
- Iosifescu DV, Clementi-Craven N, Fraguas R, Papakostas GI, Petersen T, Alpert JE, et al. Cardiovascular risk factors may moderate pharmacological treatment effects in major depressive disorder. *Psychosom Med*. 2005;67(5):703-6.
- Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M. Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences. *Psychosom Med*. 1996;58(2):99-110.
- Brodsky H, Luscombe G, Parker G, Wilhelm K, Hickie I, Austin MP, et al. Early and late onset depression in old age: different aetiologies, same phenomenology. *J Affect Disord*. 2001;66(2-3):225-36.
- Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*. 1997;154(4):497-501.
- Rapp MA, Dahlman K, Sano M, Grossman HT, Haroutunian V, Gorman JM. Neuropsychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression. *Am J Psychiatry*. 2005;162(4):691-8.
- Schweitzer I, Tuckwell V, O'Brien J, Ames D. Is late onset depression a prodrome to dementia? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17(11):997-1005.
- Flicker L. Vascular factors in geriatric psychiatry: time to take a serious look. *Curr Opin Psychiatry*. 2008;21(6):551-4.
- Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM. Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):248-61.
- Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, Johnson PC, Finkel MS. Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry*. 1997;42(4):290-5.



21. Glassman AH, Rodriguez AI, Shapiro PA. The use of antidepressant drugs in patients with heart disease. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 (Suppl 10):16-21.
22. Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woodring S, Giardina EG, Bigger JT Jr. Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry*. 1998;155(5):660-5.
23. Schulz R, Beach SR, Ives DG, Martire LM, Ariyo AA, Kop WJ. Association between depression and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2000;160(12):1761-8.
24. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1995;91(4):999-1005.
25. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and other psychological risks following myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(6):627-36.
26. Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, Richter D, Stevens S, Zahalsky H, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2001;88(4):337-41.
27. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. The impact of negative emotions on prognosis following myocardial infarction: is it more than depression? *Health Psychol*. 1995;14(5):388-98.
28. Whooley MA, Caska CM, Hendrickson BE, Rourke MA, Ho J, Ali S. Depression and inflammation in patients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Biol Psychiatry*. 2007;62(4):314-20.
29. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation*. 2001;104(17):2024-8.
30. Glassman AH, Shapiro PA. Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry*. 1998;155(1):4-11.
31. Carney RM, Freedland KE, Veith RC, Cryer PE, Skala JA, Lynch T, et al. Major depression, heart rate, and plasma norepinephrine in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry*. 1999;45(4):458-63.
32. Yeragani VK, Rao KA, Smitha MR, Pohl RB, Balon R, Srinivasan K. Diminished chaos of heart rate time series in patients with major depression. *Biol Psychiatry*. 2002;51(9):733-44.
33. Musselman DL, Marzec UM, Manatunga A, Penna S, Reemsnyder A, Knight BT, et al. Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(9):875-82.
34. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation*. 2001;104(16):1894-8.
35. Andrei AM, Fraguas R Jr., Telles RM, Alves TC, Strunz CM, Nussbacher A, et al. Major depressive disorder and inflammatory markers in elderly patients with heart failure. *Psychosomatics*. 2007;48(4):319-24.
36. Appels A. Depression and coronary heart disease: observations and questions. *J Psychosom Res*. 1997;43(5):443-52.
37. Baldwin RC, O'Brien J. Vascular basis of late-onset depressive disorder. *Br J Psychiatry*. 2002;180(-):157-60.
38. Almeida JR, Alves TC, Wajngarten M, Rays J, Castro CC, Cordeiro Q, et al. Late-life depression, heart failure and frontal white matter hyperintensity: a structural magnetic resonance imaging study. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(3):431-6.
39. Alves TC, Rays J, Fraguas R Jr, Wajngarten M, Telles RM, Duran FL, et al. Association between major depressive symptoms in heart failure and impaired regional cerebral blood flow in the medial temporal region: a study using 99m Tc-HMPAO single photon emission computerized tomography (SPECT). *Psychol Med*. 2006;36(5):597-608.
40. Alves TC, Rays J, Fraguas R Jr, Wajngarten M, Meneghetti JC, Prando S, et al. Localized cerebral blood flow reductions in patients with heart failure: a study using 99mTc-HMPAO SPECT. *J Neuroimaging*. 2005;15(2):150-6.
41. Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders – review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry*. 1997;41(1):86-106.
42. Patten SB, Williams JV, Love EJ. Case-control studies of cardiovascular medications as risk factors for clinically diagnosed depressive disorders in a hospitalized population. *Can J Psychiatry*. 1996;41(7):469-76.
43. Egberts AC, Leufkens HG, Hofman A, Hoes AW. Incidence of antidepressant drug use in older adults and association with chronic diseases: the Rotterdam Study. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12(4):217-23.
44. Carney RM, Freedland KE, Sheline YI, Weiss ES. Depression and coronary heart disease: a review for cardiologists. *Clin Cardiol*. 1997;20(3):196-200.
45. Shapiro PA, Lesperance F, Frasure-Smith N, O'Connor CM, Baker B, Jiang JW, et al. An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHAT Trial). Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial. *Am Heart J*. 1999;137(6):1100-6.
46. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, Musselman DL, van Zyl LT, et al. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation*. 2003;108(8):939-44.
47. Yeragani VK, Pesce V, Jayaraman A, Roose S. Major depression with ischemic heart disease: effects of paroxetine and nortriptyline on long-term heart rate variability measures. *Biol Psychiatry*. 2002;52(5):418-29.
48. Alves TC, Rays J, Telles RM, Junior RF, Wajngarten M, Romano BW, et al. Effects of antidepressant treatment on cognitive performance in elderly subjects with heart failure and comorbid major depression: an exploratory study. *Psychosomatics*. 2007;48(1):22-30.