

Artigo
Original

Depressão e Síndrome Isquêmica Coronariana Aguda

Depression and Acute Ischemic Coronary Syndrome

2

Marco Antonio de Mattos, Maurício Lougon, Bernardo Rangel Tura, Basílio de Bragança Pereira

Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Palavras-chave: Depressão, Síndrome Coronariana Aguda, Fatores de risco

Key words: Depression, Acute Coronary Syndrome, Risk factors

Resumo

Objetivo: Avaliar a prevalência de depressão psíquica em pacientes com síndrome isquêmica coronariana aguda (SCA) e a interdependência dos fatores de risco (FR) para doença arterial coronariana (DAC).

Métodos: Estudo prospectivo, em que foram avaliados pacientes internados consecutivamente com diagnóstico de SCA e investigados através de questionário, utilizando-se a Escala de Beck, dentro dos primeiros cinco dias da internação. Foram excluídos aqueles pacientes com diagnóstico simultâneo de neoplasia grave, em uso de antidepressivos ou que apresentassem transtorno que impedisse a compreensão e a comunicação. Para a análise estatística foram utilizados: o teste t de Student ou Mann-Whitney, o teste do qui-quadrado ou exato de Fisher e o modelo log-linear geral para avaliar a interdependência entre FR para DAC.

Resultados: Dos 135 pacientes internados com SCA, 98 apresentavam diagnóstico de infarto agudo do miocárdio e 37 de angina instável, com idade média de 61,8 anos, sendo 40% do sexo feminino. Depressão foi encontrada em 53,3% (n=72) dos pacientes, prevalência esta escalonada em três graus de intensidade: 28,1% com depressão leve, 14,1% com depressão moderada e 11,1% com depressão grave. Entre os óbitos hospitalares, 88,9% (n=8) ocorreram em pacientes com diagnóstico de depressão e apenas 11,1% (n=1) entre os sem-depressão, com risco relativo de 6,99 (p=0,027). A depressão foi mais freqüente em pacientes do sexo feminino. A depressão esteve presente nas duas associações de maior número de FR: dislipidemia, sedentarismo e sexo (p=0,0259), e

Abstract

Objective: This study aimed to assess the prevalence of psychic depression in patients with acute coronary syndrome (ACS) and the interdependency with risk factors for coronary artery disease (CAD)

Methods: Prospective study of patients consecutively admitted with ACS and screening screened for depression through the Beck Depression Inventory questionnaire, which was used within the first 5 days after admission. Patients who presented simultaneous diagnosis of severe neoplasia, use of antidepressant medication, incapability to communicate or comprehend were excluded from the study. Statistical analysis included the t test of Student or Mann-Whitney, chi-square test or Fisher's exact test and the log-linear model to evaluate interdependency among risk factors for coronary artery disease (CAD).

Results: 98 out of the 135 patients admitted with ACS presented acute myocardial infarction while 37 presented unstable angina, mean age of 61.8 years, of which 40% were female. Prevalence of depression in this study was 53.3% (n=72), distributed in three groups according to the degree of intensity: 28.1% with mild depression, 14.1% moderated depression and 11.1% with severe depression. Among in-hospital deaths, 88.9% (n=8) were in patients with depression and only 11.1% (n=1) in patients without depression, with relative risk of 6.99 (p=0.027). Depression was more prevalent in female patients. Depression was present in associations with great numbers of risk factors: dislipidemia, sedentary habits, sex (p=0.0259) and dislipidemia, family history and systemic arterial

dislipidemia, história familiar e HAS ($p=0,0098$).

Conclusão: Os resultados da pesquisa demonstram uma alta prevalência de depressão psíquica entre pacientes com SCA com elevado risco relativo de mortalidade e interdependência com outros fatores de risco.

hypertension ($p=0.0098$).

Conclusion: The results of this study show a high prevalence of psychic depression among patients with acute coronary syndrome with elevated relative mortality risk and interdependency with others risk factors.

Introdução

Transtornos depressivos estão presentes em percentuais que variam, em diferentes estudos, entre 30% a 50% em pacientes que apresentam SCA, constituindo um fator de risco independente de morbimortalidade¹⁻⁹. Uma das investigações multicêntricas mais amplas abordando esse tema, denominada ENRICH (*Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease*), corrobora estes achados¹⁰. Depressão pós-infarto agudo do miocárdio (pós-IAM) não é reconhecida com frequência e apenas 10% dos pacientes são diagnosticados como tal. Essa subestimativa de depressão é atribuída ao perfil atípico, à tendência observada nos médicos de interpretar os sintomas depressivos como transitórios e “naturais” a um evento agudo, e aos escassos conhecimentos dos fatores de risco associados ao desenvolvimento de depressão pós-IAM¹⁻⁹.

Estudos multicêntricos randomizados estabeleceram que a depressão é uma das principais causas de morbimortalidade em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) ou angina instável (AI) e propuseram tratamento precoce com antidepressivos^{11,12}. Nesse sentido, Arolt¹³ afirma que transtornos depressivos moderados ou graves constituem fator de risco independente para doença coronariana, e devem ser tratados mesmo que sua influência nessas doenças ainda não tenha sido empiricamente demonstrada.

É interessante comentar que, embora trabalhos sobre depressão associada a coronariopatias estejam presentes na literatura brasileira^{14,15}, não foram encontrados na revisão feita, estudos originais visando a determinar a taxa de prevalência ou a depressão como fator de risco independente em SCA.

Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de depressão em pacientes internados com diagnóstico de SCA e a interdependência dos fatores de risco para doença arterial coronariana.

Metodologia

Estudo coorte prospectivo, em que foram incluídos pacientes admitidos na Unidade Coronariana (UC) com diagnóstico de Síndrome Coronariana Isquêmica Aguda (SCA), de acordo com os critérios estabelecidos pelo *American College of Cardiology/European Society of Cardiology (CC/ESC)*¹⁶ e adotados pela UC, no período de fevereiro a dezembro de 2004.

Os critérios de exclusão compreenderam: diagnóstico concomitante de neoplasia grave, utilização de antidepressivos nos 30 dias que antecederam a internação, transtornos que impediam a compreensão e a comunicação com o pesquisador, história de abuso de álcool ou dependência química nos últimos 6 meses, sintomas psicóticos, história de psicose, desordem bipolar, demência (ou escore do estado mental <23) ou incapacidade para assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Para o diagnóstico de depressão psíquica, foi aplicada a Escala de Beck^{17,18} a todos os pacientes participantes do estudo, no prazo de até cinco dias da admissão hospitalar. Essa escala, validada no Brasil e de uso corrente em estudos internacionais similares, possibilita o diagnóstico da depressão e de seu grau de intensidade, conforme a pontuação obtida por meio de 21 itens indicadores. A pontuação varia de zero a 63 que, segundo Beck, assim se distribuem: de zero a 9 a depressão é considerada ausente; entre 10 e 18 é considerada de leve a moderada; entre 19 e 29 é considerada de moderada a grave e acima de 30 é considerada grave¹⁹.

Para a presença de fatores de risco para DAC foram adotados os seguintes conceitos:

1. hipertensão arterial sistêmica (HAS): pressão arterial sanguínea sistólica >140mmHg ou diastólica >90mmHg em no mínimo duas medidas durante a internação hospitalar ou história de HAS diagnosticada e tratada com medicação, dieta e/ou exercícios físicos, previamente à internação;
2. dislipidemia: história de dislipidemia diagnosticada e/ou tratada por médico. Os critérios utilizados para a documentação são

qualquer um dos seguintes:

- 2.1 colesterol total maior que 200mg%;
- 2.2 LDL colesterol ≥ 160 mg%;
- 2.3 HDL colesterol < 40 mg%;
3. tabagismo: hábito de fumar no período de 1 mês anterior à admissão hospitalar;
4. diabetes mellitus: história de diabetes mellitus (DM), independente do tempo de duração da doença, ou pacientes em tratamento com dieta e/ou hipoglicêmicos;
5. história familiar de DAC: história de qualquer parente sanguíneo direto (pais, irmãos, filhos) que tenham apresentado, com idade inferior a 55 anos, angina de peito, infarto do miocárdio ou morte súbita sem causa aparente;
6. sedentarismo: não realização de atividade física aeróbica pelo menos 4 vezes na semana por, no mínimo, 30 minutos.

Todos os pacientes receberam explicações sobre a natureza da pesquisa, e os que concordaram em participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Para evitar distorções por critérios subjetivos diferentes, os pacientes participantes foram entrevistados e a Escala de Beck foi aplicada pelo mesmo investigador (psiquiatra).

O protocolo de pesquisa foi avaliado e aprovado preliminarmente pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras (INCL).

Cálculo Amostral

O cálculo do número de pacientes necessários ao estudo, a fim de avaliar a prevalência de depressão, considerando-se 2000 admissões por síndrome isquêmica coronariana aguda por ano, indica a

necessidade da inclusão de 129 pacientes para avaliar uma prevalência estimada de 10%, com erro máximo de 5%, e considerando o intervalo de confiança de 95% com poder de 80%.

Análise Estatística

As variáveis numéricas foram avaliadas pelo teste t de Student ou pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney, e as variáveis categóricas pelo teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Para a avaliação da interdependência dos fatores de risco para DAC, utilizou-se um modelo de log-linear geral. O limite de significância estatística foi de 5%.

Resultados

Foram avaliados consecutivamente, 135 pacientes com diagnóstico de SCA, sendo 98 (72,6%) com infarto agudo do miocárdio e 37 (27,4%) com angina instável. A idade média da população estudada foi de $61,8 \pm 10,2$ anos. Entre os fatores de risco (FR) para DAC, os mais frequentes foram a hipertensão arterial sistêmica e o sedentarismo, sem diferenças significativas entre os grupos (Tabela 1).

A prevalência de depressão foi de 53,3%, sendo significativamente mais frequente no sexo feminino (64,8%, $p=0,029$), conforme se pode observar na Tabela 1. Em relação à intensidade da depressão aferida pela escala de Beck, foram encontradas: 28,1% ($n=38$) de depressão leve; 14,1% ($n=19$) de moderada e 11,1% ($n=15$) de depressão grave.

Agrupando os pacientes com depressão moderada e grave, observou-se prevalência de 25,18%, percentual bastante aproximado da maior prevalência de depressão encontrada na maioria dos estudos publicados.

Em relação ao número de óbitos hospitalares, ocorreram 8 (88,9%) no grupo com depressão e

Tabela 1
Características dos pacientes de acordo com a presença de depressão*

Características	Com depressão n=72		Sem depressão n=63		p
	n	%	n	%	
Sexo feminino	35	(64,8)	19	(35,2)	0,029
Idade média (anos)	62,4 \pm 10,8		61,1 \pm 9,5		0,446
Infarto agudo do miocárdio	55	(55,6)	43	(43,9)	0,290
Angina instável	16	(43,2)	21	(56,7)	0,210
Hipertensão arterial sistêmica	53	(73,1)	54	(85,7)	0,249
Diabetes mellitus	25	(34,6)	22	(35,7)	0,993
História familiar	47	(65,4)	34	(53,6)	0,337
Dislipidemia	44	(61,5)	34	(53,6)	0,554
Sedentarismo	61	(84,6)	52	(82,1)	0,808
Tabagismo	17	(23,1)	18	(28,6)	0,645

* escore de Beck

apenas 1 (11,1%) no grupo sem depressão ($p=0,027$), com risco relativo de 6,99.

Para avaliar a interdependência de cada um dos fatores de risco clássicos para DAC e acrescentando a depressão, utilizou-se um modelo log-linear geral (Figura 1). Nessa figura, a dependência entre duas ou mais variáveis é representada por uma linha que as une. É interessante observar que apenas foram encontradas duas associações de 2 FR com significância estatística: tabagismo e sedentarismo ($p=0,0069$); sedentarismo e diabetes mellitus ($p=0,0006$). A associação entre DM e tabagismo está fortemente relacionada ao sexo, determinando uma associação significativa ($p=0,0030$). A depressão esteve presente nas duas associações de maior número de FR: dislipidemia, sedentarismo e sexo ($p=0,0259$), e dislipidemia, história familiar e HAS ($p=0,0098$). É importante salientar que, em ambos os casos, a depressão e a dislipidemia estão associadas entre si, mas esta dependência é fortemente influenciada por dois outros fatores de risco.

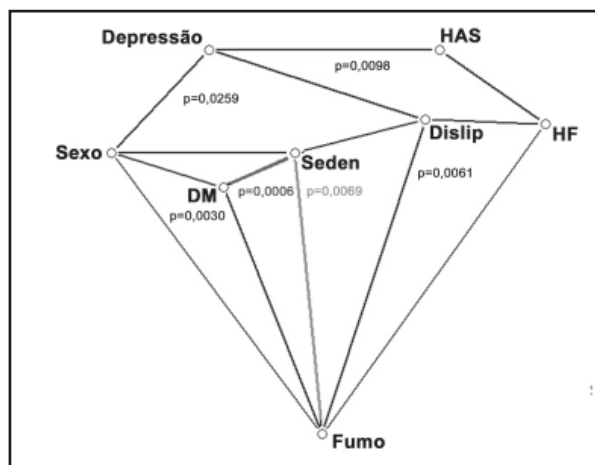


Figura 1

Modelo log-linear demonstrando a interdependência dos fatores de risco para Síndrome Isquêmica Coronariana Aguda

Dislip= dislipidemia; DM= diabetes mellitus; HAS= hipertensão arterial sistêmica; HF= história familiar; Seden= sedentarismo

Discussão

A alta prevalência de depressão em pacientes com IAM, encontrada nesta pesquisa, tem também sido relatada em pequenos estudos prévios, com variação de 15-30%²⁰⁻²⁴. Um dos maiores estudos publicados, utilizando a Escala de Beck, incluiu 10 hospitais em Quebec, sendo cinco terciários, e o restante comunitários. A prevalência de depressão até 30 dias pós-IAM foi de 39% e, no seguimento de

6 meses e de 1 ano, a prevalência foi de 39% e 30%, respectivamente²⁵.

A população da presente pesquisa tem sido acompanhada em ambulatório para avaliar a mortalidade e as variações ocorridas nos escores iniciais de Beck. Os pacientes com maior transtorno depressivo têm sido reexaminados em período entre 1 e 6 meses após a alta hospitalar, podendo-se observar que são muito pequenas as alterações dos escores iniciais. Este fato sugere que aqueles escores elevados não foram devidos a estímulos estressantes, relacionados à crise coronariana aguda e à internação em unidade de tratamento intensivo, não sendo, nesse sentido, uma consequência direta do IAM, mas que estavam presentes antes da admissão hospitalar. Lauzon et al.²⁵ no estudo anteriormente citado, em Quebec, corroboram esta observação, pois não registraram variações significativas nos escores da Escala de Beck no seguimento de sua amostra. Este fato evidencia que a depressão é subdiagnosticada e subtratada antes e após o IAM.

O estudo também demonstrou uma maior proporção de pacientes do sexo feminino no grupo de deprimidos pós-IAM, sem nenhuma diferença significativa em outras características clínicas e demográficas²⁵, achado concordante com o presente estudo, no qual foram encontrados 64,8% de depressão no sexo feminino, percentual 2,5 vezes maior que no estudo citado.

A idade média da presente amostra (61,8 anos) é semelhante a de estudos publicados que avaliam síndrome coronariana aguda como também depressão pós-IAM. Em recente artigo, Mattos et al. observaram que entre 1055 pacientes com IAM, 32,4% eram mulheres, com idade média de 64,8 anos²⁶.

Nesta pesquisa, ao se avaliar a interdependência entre os FR clássicos de DAC e a depressão, utilizando-se o modelo log-linear, verificou-se a associação de depressão com a dislipidemia, o sedentarismo e o sexo feminino ($p=0,0259$), como também com a dislipidemia, a história familiar de DAC e a HAS ($p=0,0098$).

Uma recente pesquisa, em população europeia, assinala que a depressão per se constitui um fator de risco independente para doença coronariana, tanto para pacientes sem diagnóstico prévio quanto para coronariopatas, sobretudo após IAM²⁷.

Um estudo de meta-análise, conduzido na Universidade de Cincinnati, concluiu que sintomas depressivos constituem um significativo fator

independente de risco para o desencadeamento de coronariopatias²⁸.

Pesquisando o tratamento de depressão em coronariopatas, Laederach-Hofmann & Fisch²⁹ comentam que, embora há muito tempo existam evidências de que transtornos depressivos sejam um importante fator de risco para coronariopatias, a literatura sobre esse tema é muito reduzida. Nesse sentido, estudando o efeito do antidepressivo sertralina no tratamento de coronariopatas deprimidos, Swenson afirma que transtornos depressivos graves estão presentes e complicam a recuperação de síndromes coronarianas agudas em cerca de 1 para cada 5 pacientes³⁰.

Revisão sistemática, com o objetivo de analisar a depressão como FR para DAC, encontrou um risco relativo entre 1,5-2,0 para início de DAC em indivíduos saudáveis. Os mecanismos possíveis ligando depressão e DAC incluem a aderência ao tratamento, fatores relacionados ao estilo de vida, alterações no sistema nervoso autônomo e funcionamento do eixo adrenal-pituitária – hipotálamo, além do processo inflamatório e ativação plaquetária³¹.

Foi encontrada no atual estudo, apesar de não ter sido seu escopo, maior mortalidade hospitalar entre os pacientes com depressão, quando comparados aos sem depressão, com risco relativo de 6,99 (88,9% vs 11,1% p=0,027).

Vários estudos prognósticos publicados demonstram que a presença de depressão em pacientes com IAM aumenta em 2 a 7 vezes o risco de mortalidade⁴⁻⁶.

Lett et al. concluíram que há evidências bastante substantivas quanto ao aumento de risco de morbimortalidade para coronariopatas, quando a depressão psíquica encontra-se associada³¹.

Steeds et al., utilizando a escala de Beck para avaliar a prevalência de depressão em coronariopatas que sofreram IAM, observaram que o risco de mortalidade é maior entre os pacientes deprimidos, e que os efeitos adversos da depressão independem da gravidade da coronariopatia³².

A depressão tem sido utilizada como preditor de risco de morbimortalidade para cirurgias em coronariopatias, e a recidiva de angina é o evento mais frequentemente associado à depressão^{33,34}.

Blumenthal et al., pesquisadores do já mencionado estudo multicêntrico ENRICH, observaram que sintomas depressivos aumentam a

morbimortalidade de pacientes com infarto agudo do miocárdio, encontrando ainda maior prevalência de depressão em pacientes mais jovens e com menor suporte socioeconômico¹⁰.

Um estudo de coorte prospectivo, realizado em Montreal, Canadá, avaliou a prevalência de depressão em 218 pacientes, utilizando a escala de Beck, em até 7 dias após episódio de IAM. Os autores concluem que o escore para a depressão obtido naquele período é um importante preditor para risco de mortalidade, em até 18 meses após o infarto³⁵. Outro estudo mais recente, de meta-análise, corrobora estes dados, acentuando que a depressão constitui um bom preditor para o desenvolvimento de doença coronariana em pessoas anteriormente saudáveis²⁸.

Entretanto, o estudo de Lauzon et al.²⁵ não demonstrou uma clara associação entre depressão pós-IAM e aumento de mortalidade a longo prazo (1 ano), em uma coorte maior que os estudos aqui citados. As únicas complicações encontradas foram maior incidência de readmissão hospitalar por angina.

As principais hipóteses sobre os mecanismos responsáveis pela morbidade e mortalidade cardíaca aumentadas em pacientes com depressão e SCA são: ativação neuro-hormonal, principalmente a hipercortisolemia e o aumento de serotonina; aumento dos biomarcadores plaquetários e endoteliais (fator 4 plaquetário, betatrombomodulina, molécula de adesão celular endotelial/plaquetária tipo 1); redução da variabilidade da frequência cardíaca que reflete tônus autonômico cardíaco alterado e outros mecanismos ainda desconhecidos^{22, 36-41}.

Limitações

Este estudo apresenta algumas limitações. Os pacientes com IAM que morreram precocemente não foram incluídos na pesquisa, o que pode ter alterado os índices de mortalidade encontrados. Todavia, não foi o escopo do estudo e a taxa encontrada é semelhante aos vários estudos já citados anteriormente⁴⁻⁶.

Uma segunda limitação é a exclusão de pacientes incapazes de responder ao questionário de Beck, devido à gravidade da doença na admissão hospitalar. Este fato pode ter levado à exclusão de pacientes com ou sem sintomas depressivos, e alterado a prevalência. Entretanto, a frequência

aqui observada assemelha-se a de estudos já previamente indicados²⁰⁻²⁴.

Uma outra limitação refere-se à utilização da escala de Beck sem ter sido confirmada por outro tipo de questionário como o DSM IV. Entretanto, estudos prévios demonstram que o questionário de Beck é sensível e específico para o diagnóstico e o prognóstico da depressão^{20,35}, além de os pacientes terem sido entrevistados pelo mesmo psiquiatra com elevada formação acadêmica.

Conclusão

Os resultados da pesquisa, confirmando dados da literatura internacional, demonstram que transtornos depressivos constituem um fator de comorbidade muito freqüente entre coronariopatas agudos, merecendo uma rotina de investigação e tratamento adequados, dado o risco relativo aumentado de mortalidade, representado aqui por sete vezes. Demonstrou-se ainda uma clara associação entre depressão e fatores de risco para DAC.

Referências bibliográficas

- Springer F, Fife A, Lawson W, Hull JC, Jandorf L, Cohn PF, et al. Psychosocial effects of enhanced external counterpulsation in the angina patient: a second study. *Psychosomatics*. 2001;42(2):124-32.
- Sullivan MD, LaCroix AZ, Russo JE, Walker EA. Depression and self reported physical health in patients with coronary disease: mediating and moderating factors. *Psychosom Med*. 2001;288(6):701-709.
- Glassman AH, O'Connor CM, Callif RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA*. 2002;288(6):750-51.
- van den Brink RH, van Melle JP, Honig A, Schene AH, Crijns HJ, Lambert FP, et al. Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: rationale and outline of the Myocardial Infarction and Depression-Intervention Trial (MIND-IT). *Am Heart J*. 2002;144(2):219-25.
- Carney RM, Freedland KE. Depression, mortality, and medical morbidity in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):241-47.
- Malach M, Imperato PJ. Depression and acute myocardial infarction. *Prev Cardiol*. 2004;7(2):83-90.
- Cheok F, Schrader G, Banham D, Marker J, Hordacre AL. Identification, course and treatment of depression after admissions for a cardiac condition: rationale and patient characteristics for the Identifying Depression as a Comorbid Condition (IDACC) project. *Am Heart J*. 2003;146(6):878-84.
- Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):227-40.
- Bokhari SS, Samad AH, Hanif F, Hadique S, Cheema, MQ, Fazal MA, et al. Prevalence of depression in patients with coronary artery disease in a tertiary care hospital in Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2002;52:(9) 436-39.
- Blumenthal JA, O'Connor C, Hinderliter A, Fath C, Hegder C, Miller G, et al. Psychosocial factors and coronary disease. A national multicenter clinical trial - (ENRICH) with a North Carolina focus. *N C Med J*. 1997;58(6):440-44.
- O'Connor CM, Glassman AH, Harrison WM. A randomized double-blind placebo controlled trial of the selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) sertraline for major depression after acute coronary syndromes (ACS). *Circulation*. 2001;104:344-50.
- Jones JM, Bennett S, Olmsted MP, Lawson ML, Rodin G. Disordered eating attitudes and behaviours in teenaged girls: a school-based study. *CMAJ*. 2001;165(5):547-52.
- Arolt V. Heart patient with depressive disorder. Proper treatment method. *MMW Fortschr Med*. 2001;143(35-36):31-34.
- Sá Junior e Vidal. Depressão, ansiedade e doença cardiovascular. *Arq Bras Psiquiatr Neurol Med Legal*. 2002;32-35.
- Lougon M. Fatores psicossociais de risco para doenças cardiovasculares. *Rev Edit Laranjeiras*. 2003;1:72-74.
- European Society of Cardiology / American College of Cardiology. Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21:1502-513.
- Beck AT, Steerer RA, Brown GK. Manual for the Beck Depression Inventory II. San Antonio (Texas): The Psychological Corporation Harcourt-Brace-Jovanovich; 1996.
- Beck AT, Steerer RA, Garbin MG. Psychometrics properties of the Beck Depression Inventory. *Clin Psychol Rev*. 1988;8:77-100.
- Gorenstein C, Andrade L. Questionário de Depressão de Beck – Propriedades Psicométricas da Versão em Português. In: Andrade HSGL, Waldo A. Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia. São Paulo: Lemos Editorial; 2000.
- Carney RM, Rich MW, Tevelde AJ, Saini J, Clark K, Jaffe AS. Major depressive disorders in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1987;60:273-75.
- Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, Slater WR, Kahn M, Gorlin R, et al. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 1999;149:1785-789.
- Fielding R. Depression and acute myocardial infarction: a review and reinterpretation. *Soc Sci Med*. 1991;149:1785-789.

23. Fraasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6 month survival. *JAMA*. 1993;270:1819-825.
24. Fraasure-Smith N, Lespérance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, et al. Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101(16):1919-924.
25. Lauzon C, Beck C, Huynh T, Dion D, Racine N, Carignan S. Depression and prognosis following hospital admission because of acute myocardial infarction. *CMAJ*. 2003;168(5):547-52.
26. Mattos MA, Toledo DG, Mattos CE, Tura BR, Gadelha DNB, Siqueira-Filho AG. Tendência temporal de letalidade hospitalar por infarto agudo do miocárdio. 1994-2003. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84:416-21.
27. Zellweger MJ, Remo H, Mathias E. Coronary artery disease and depression. *Eur.Heart J*. 2004;25(1):3-9.
28. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary disease: a review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2002;23(1):51-61.
29. Laederach-Hofmann K, Fisch HU. Diagnosis and therapy of depression in the heart disease patient. *Ther Umsch*. 2003;60(11):703-707.
30. Beck AT, Steerer RA, Garbin MG. Psychometrics properties of the Beck Depression Inventory. *Clin. Psychol Rev*. 1988;8:77-100.
31. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med*. 2004;66(3):305-15.
32. Steeds RP, Bickerton D, Smith MJ, Muthusamy R. Assessment of depression following acute myocardial infarction using the Beck Inventory. *Heart*. 2004;90(2):217-18.
33. Borowicz JRL, Royall R, Grega M, Selnes O, Lyketsos C, McKhan G. Depression and cardiac morbidity 5 years after coronary artery bypass surgery. *Psychosomatics*. 2002;43(6):464-71.
34. Burg MM, Benedetto MC, Rosemberg R, Soufer R. Presurgical depression predicts medical morbidity 6 months after coronary bypass graft surgery. *Psychosom Med*. 2003;65(1):111-18.
35. Fraasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression and 18th month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1995;999-1005.
36. Spieker L, Noll G. Pathophysiologic cardiovascular changes in stress and depression. *Ther Umsch*. 2003;60(11):667-72.
37. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AL, Nemeroff CB, Musselman DL, van Zyl LT, et al. Platelet/Endothelial biomarkers in depressed patients with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events – The Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Study. *Circulation*. 2003;108:939-44.
38. Carney RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanisms. *J Psychosom Res*. 2002;53(4):897-902.
39. Carney RM, Rich MW, te Velde A, Saine J, Clark K, Freedland KE. The relationship between heart rate, heart rate variability and depression in patients with coronary artery disease. *J Psychosom Res*. 1988;32:159-64.
40. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Sane DC, Finkel MS, Krishnan RR, et al. Enhanced platelet/endothelial activation in depressed patients with acute coronary syndromes: evidence from recent clinical trials. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14(6):563-67.
41. Schins A, Hamulyak K, Scharpe S, Lousberg R, Van Melle J, Crijns H, et al. Whole blood serotonin and platelet activation in depressed post-myocardial infarction patients. *Life Sci*. 2004;76(6):637-45.