

Insuficiência cardíaca e depressão: uma associação com relevância clínica [8]

GRAÇA CARDOSO, BRUNO TRANCAS, ANTONIO LUENGO, DÓRIS REIS

Serviço de Psiquiatria, Hospital Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

Rev Port Cardiol 2008; 27 (1): 91-109

RESUMO

A presença de depressão major verifica-se em cerca de um quinto dos doentes com insuficiência cardíaca (IC) e a de sintomas depressivos com expressão clínica até cerca de metade. A associação da depressão com a IC parece estar ligada a aspectos psicológicos de uma doença cardíaca grave e incapacitante, e a mecanismos fisiopatológicos e psicossociais.

Esta associação é acompanhada do agravamento do prognóstico e do aumento da mortalidade, do número de reinternamentos e do declínio funcional. Os cardiologistas e médicos de família devem, por isso, incluir a deteção e tratamento da depressão na abordagem terapêutica de doentes com IC.

Esta inclui uma avaliação psicossocial, o reforço da relação médico-doente e dos laços familiares e sociais e, quando recomendado, o uso de antidepressivos e de psicoterapia. Os antidepressivos inibidores selectivos da recaptação da serotonina são eficazes e seguros nestes doentes e devem ser mantidos em doses terapêuticas até à remissão completa e sustentada da depressão. A articulação dos psiquiatras com outros especialistas a nível dos cuidados de saúde primários e secundários é desejável e permite oferecer melhor qualidade de cuidados.

Palavras-Chave

Insuficiência cardíaca; Depressão; Prevalência; Impacto; Tratamento

ABSTRACT

Heart failure and depression: an association with clinical importance

Major depression is found in one fifth of heart failure patients, and clinically significant depressive symptoms in almost half. The association of depression and heart failure appears to be related both to the psychological aspects of severe heart disease, and to pathophysiological and psychosocial mechanisms. The presence of depression is associated with a worsening of the prognosis, and increased risk of death, rehospitalization, and functional decline. Detection and treatment of depression should be part of a comprehensive approach to heart failure patients by cardiologists and family doctors. Good quality cardiac care should include psychosocial assessment, strengthening of the doctor-patient relationship and of family and social bonds, and, when appropriate, antidepressants and psychotherapy. Selective serotonin reuptake inhibitors are effective and safe antidepressants in cardiac patients. They should be prescribed in therapeutic doses until sustained remission is obtained. Collaboration between psychiatrists and other specialists at primary and secondary care levels is recommended and contributes to better quality care.

Key words

Heart failure; Depression; Prevalence; Impact; Treatment

A insuficiência cardíaca (IC) é um importante problema de saúde pública pela gravidade da situação somática e pela prevalência da população atingida: 0,89 a 2% da população acima dos 25 anos^(1,2), com taxas de prevalência aumentando com a idade e alcançando 7,6 a 16,1% para o grupo dos mais idosos^(3,4). Na população portuguesa acima dos 25 anos a prevalência é de 4,4%, e no grupo etário dos 70 aos 79, de 12,7%⁽⁵⁾.

A IC está associada a grande incapacidade e impacto social e económico^(6,7). É a doença cardiovascular associada a maiores custos em cuidados médicos⁽⁸⁾ e a principal causa de hospitalização acima dos 65 anos.

Apesar dos avanços terapêuticos o prognóstico da IC continua a ser adverso, apresentando uma mortalidade de 50% aos cinco anos de evolução. Como iremos ver, este prognóstico é agravado no caso de coexistirem sintomas depressivos ou depressão clínica.

PREVALÊNCIA E IMPACTO DA DEPRESSÃO NA POPULAÇÃO EM GERAL

A depressão é uma doença muito prevalente e incapacitante, com grande impacto a nível individual e social. A prevalência para um episódio depressivo major ao longo da vida é de 15%⁽⁹⁾ e de 23% para sintomas depressivos menores na população em geral⁽¹⁰⁾. A depressão major actual (últimos trinta dias) tem uma prevalência de 4 a 6% na população geral^(11,12).

Estudos prospectivos realizados em populações saudáveis mostraram que a presença de depressão clínica ou apenas de sintomas depressivos está associada a um maior risco de adoecer e de morrer nos anos subsequentes⁽¹³⁾ e a maior número de dias de incapacidade⁽¹⁴⁾.

O *Global Burden of Disease Study*⁽¹⁵⁾ mostrou que a depressão unipolar ocupava o quarto lugar como causa de morte prematura e de incapacidade a nível mundial, e o segundo lugar a nível dos países industrializados, logo a seguir à doença coronária. Segundo estimativas para o ano 2020, a depressão unipolar será a segunda causa de morbilidade no mundo, provocando 5,7% dos anos de vida ajustados por incapacidade, além de se manter como principal causa dos anos de vida perdidos devido a mortalidade prematura⁽¹⁵⁾.

A depressão apresenta-se como um problema de saúde ainda mais grave se tivermos em conta

Heat failure (HF) is a serious public health problem due to the severity of its somatic symptoms and its prevalence, which is 0.89 to 2% of those aged over 25^(1,2), rising with age to 7.6 to 16.1% in older age-groups^(3,4). In Portugal its prevalence in those aged over 25 is 4.4%, increasing to 12.7% in those aged between 70 and 79⁽⁵⁾.

HF is associated with major disability and considerable social and economic impact^(6,7). It accounts for a greater proportion of expenditure on medical care than any other cardiovascular disease⁽⁸⁾ and is the main cause of hospitalization in those aged over 65.

Despite advances in treatment, the prognosis of HF remains poor, with 50% mortality at five years. As explained below, prognosis is even worse when there is concomitant clinical depression or depressive symptoms.

PREVALENCE AND IMPACT OF DEPRESSION IN THE GENERAL POPULATION

Depression is a very common and disabling disease with serious effects on both the individual and society. In the general population, the prevalence of one lifetime major depressive episode is 15%⁽⁹⁾ and 23% for minor depressive symptoms⁽¹⁰⁾, while that of current major depression (in the previous 30 days) is 4 to 6%^(11,12).

Prospective studies in healthy populations show that clinical depression or depressive symptoms is associated with greater risk of illness and death in subsequent years⁽¹³⁾ and a greater number of disability days⁽¹⁴⁾.

The *Global Burden of Disease Study*⁽¹⁵⁾ showed that unipolar depression is the fourth leading cause of premature death and disability worldwide and second in developed countries after coronary disease. It is estimated that by 2020 unipolar depression will be the world's second leading cause of morbidity, accounting for 5.7% of disability-adjusted life years, as well as remaining the leading cause of life years lost due to premature death⁽¹⁵⁾.

The seriousness of the health problems related to depression are exacerbated by the difficulty in diagnosing it, due to the fact that symptoms are often mainly somatic. Furthermore, treatment requires long courses of antidepressants at therapeutic doses, and dosages or the drug itself may need to be changed if symptoms persist.

que existem dificuldades da sua detecção, por apresentar muitas vezes um predomínio de sintomas somáticos. Por outro lado, o seu tratamento exige a manutenção de doses terapêuticas de antidepressivos por períodos prolongados e a necessidade de reajustamentos da posologia ou de mudança de antidepressivo, nos casos em que a remissão sintomática não é alcançada.

PREVALÊNCIA DA DEPRESSÃO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A associação entre IC e perturbações do humor está, hoje em dia, bem documentada. Vários estudos com doentes sofrendo de IC mostraram prevalências variando de acordo com a metodologia utilizada e o tipo de serviços onde se encontravam no momento da avaliação. Estão descritas a nível do ambulatório prevalências entre 48 e 48,5% utilizando escalas de detecção de depressão como a *Beck Depression Inventory* (BDI), com 10 como ponto de corte^(16,17). Haworth e colaboradores⁽¹⁸⁾ avaliaram um grupo de doentes com IC seguidos em consulta utilizando uma entrevista estruturada (SCID-I) e encontraram uma prevalência de 28,6% para todos os tipos de depressão.

Num grupo de doentes acima dos 65 anos com IC como diagnóstico principal ou secundário, observados no serviço de urgência e avaliados com a *Geriatric Depression Scale* (GDS), a prevalência de depressão foi de 48,5%⁽¹⁹⁾, com uma distribuição de 37,6% para o sexo masculino e de 57% para o sexo feminino.

Outros autores^(20,21) estudaram a depressão em doentes internados com IC e encontraram prevalências de 20 a 37% para a depressão major e 16 a 22 % para a depressão minor. Um estudo prospectivo⁽²²⁾ avaliou 203 pacientes idosos com IC congestiva que tiveram alta de um serviço de cardiologia. No dia da alta, utilizando a GDS, 33% dos doentes estavam deprimidos enquanto, segundo os critérios do DSM-III-R, a prevalência era de 22%. Quatro semanas mais tarde as percentagens eram, respectivamente, de 33 e de 20% de um total de 166 doentes e às 24 semanas, de 26 e 17% de um total de 113 doentes.

Finalmente, uma meta-análise de 27 estudos de depressão clinicamente significativa em doentes com IC⁽²³⁾ estabeleceu uma prevalência agregada de 21,5%, (33,6% com a utilização de

PREVALENCE OF DEPRESSION IN HEART FAILURE

The association between HF and mood disturbances is now well documented. Studies on patients with HF have reported different figures for the prevalence of depression depending on the methodology used and where the assessment was carried out. Using depression scales such as the Beck Depression Inventory (BDI), with a cut-off of 10^(16,17), a prevalence of between 48 and 48.5% has been found among outpatients, while Haworth et al.⁽¹⁸⁾ evaluated a group of HF outpatients using a structured questionnaire (SCID-I) and found a prevalence of 28.6% for all types of depression.

In a group aged over 65 with HF as the primary or secondary diagnosis, observed in the emergency department and assessed using the Geriatric Depression Scale (GDS), the prevalence of depression was 48.5%⁽¹⁹⁾, 37.6% for males and 57% for females.

Other authors^(20,21) studied depression in patients hospitalized for HF and found prevalences of major depression ranging from 20 to 37% and of minor depression from 16 to 22%. A prospective study⁽²²⁾ assessed 203 elderly patients with congestive heart failure discharged from a cardiology ward. On the day of discharge, 33% of the patients were depressed according to the GDS, while on the DSM-III-R criteria, the figure was 22%. Four weeks later the figures were 33% and 20% out of 166 patients, and at 24 weeks, they were 26% and 17% of a total of 113 patients.

Finally, a meta-analysis of 27 studies on clinically significant depression in HF patients⁽²³⁾ established an aggregate prevalence of 21.5% (33.6% using questionnaires and 19.3% using structured interviews), with a higher prevalence in women (32.7 vs. 26.1% in men) and in higher New York Heart Association (NYHA) functional classes.

Given the high prevalence of depression in HF patients, the question now arises of what sociodemographic and clinical factors may trigger it. Finding what these factors are will help identify groups at greater risk in whom prompt intervention is called for. To this end, Havranek et al.⁽²⁴⁾ studied 245 HF patients who did not suffer from depression at the beginning of the study as assessed by the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, which evaluates heart failure-

questionários e 19,3% com a utilização de entrevista estruturada), mais alta nas mulheres (32,7 versus 26,1%) e maiores prevalências associadas a classes funcionais mais altas da *New York Heart Association* (NYHA).

Estabelecida a grande prevalência de depressão nos doentes com IC levantou-se a questão de quais os factores sócio-demográficos e clínicos que poderiam estar associados ao seu desencadear. Responder a esta questão poderia permitir a identificação dos grupos de maior risco, com a possibilidade de uma intervenção mais precoce. Nesse sentido, Havranek e colaboradores⁽²⁴⁾ estudaram um grupo de 245 doentes com IC que não sofria de depressão no início da investigação, avaliados com o *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, que avalia a qualidade de vida relacionada com a doença cardíaca. No *follow-up* de um ano, 21% dos doentes apresentavam depressão sintomática e, em comparação com os que não tinham desenvolvido sintomas depressivos, referiam de uma forma significativamente mais frequente as seguintes situações: abuso de álcool, viverem sozinhos, considerarem o recurso aos serviços de saúde como uma sobrecarga financeira e apresentarem pior evolução da IC. Apenas 7,9% dos doentes sem nenhum destes factores apresentavam sintomas de depressão. A existência de sintomas depressivos foi proporcional ao número de factores presentes, com 15,5% para um factor, 36,2% para dois factores e 69,2% para três factores. Verificou-se igualmente uma relação proporcional entre o agravamento do estado de saúde e o aumento do risco de desenvolvimento de depressão.

IMPACTO DA DEPRESSÃO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Existe hoje em dia sólida evidência científica mostrando que a presença de depressão clínica ou apenas de sintomas depressivos está associada ao aumento da morbidade e da mortalidade tanto em populações saudáveis como em populações com doença somática. Esta realidade está particularmente bem documentada para a doença coronária, e mais recentemente surgiram alguns estudos de avaliação do impacto da depressão na IC.

Jiang e colaboradores⁽²⁵⁾ avaliaram 291

related quality of life. After one-year follow-up, 21% of the patients had depressive symptoms and were more likely to abuse alcohol, live alone, and consider seeking medical treatment a financial burden, and had worse evolution of HF, compared to those without depressive symptoms. Only 7.9% of patients with none of these factors had symptoms of depression. The presence of depressive symptoms was proportional to the number of factors found, with 15.5% for one factor, 36.2% for two factors and 69.2% for three. A proportional relation was also found between worsening health and increased risk of developing depression.

IMPACT OF DEPRESSION IN HEART FAILURE

There is now solid evidence that clinical depression, or merely depressive symptoms, are associated with increased morbidity and mortality both in healthy populations and in those with somatic disease. This is particularly well documented for coronary disease, but recent studies have set out to assess the impact of depression in HF.

Jiang et al.⁽²⁵⁾ studied 291 patients admitted with HF using the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI) to assess anxiety and the BDI for depression. One year later, higher scores on the BDI were associated with significantly higher mortality, but there was no significant difference in mortality between patients with and without anxiety traits.

Jünger et al.⁽²⁶⁾ analyzed a group of 209 patients with stable HF using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). After two years of follow-up, patients with a score of >10 on the depression subscale had significantly higher mortality than those with lower scores irrespective of NYHA functional class, left ventricular ejection fraction and peak VO₂ as assessed at the beginning of the study.

Murberg and Furze⁽²⁷⁾ assessed 119 stable HF patients with the Zung Self-rating Depression Scale. The presence of depressive symptoms predicted greater risk of death at six years after adjustment for gender, age and severity of heart disease.

However, it is not only in terms of mortality that the effects of depression are seen in patients

doentes hospitalizados por IC, com as escalas *Spielberger State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) para a ansiedade e a BDI para a depressão. Um ano mais tarde verificaram que valores mais altos da BDI estavam associados a um aumento significativo da taxa de mortalidade, mas não observaram diferença significativa na mortalidade entre os doentes com e sem traços de ansiedade.

Jünger e colaboradores⁽²⁶⁾ avaliaram um grupo de 209 doentes com IC estabilizada utilizando a *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). No *follow-up* de dois anos o grupo de doentes com pontuações acima de 10 na subescala da depressão apresentou uma taxa de mortalidade significativamente mais alta, em comparação com o grupo com pontuações abaixo de 10. Este facto foi independente da classe funcional da NYHA, da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo e do VO2 no pico do esforço, avaliados no início do estudo.

Murberg e Furze⁽²⁷⁾ avaliaram 119 doentes seguidos em consulta por IC clinicamente estável com a *Zung Self-rating Depression Scale*. A existência de sintomas depressivos foi preditora de maior risco de mortalidade avaliada seis anos mais tarde, depois de ajustado o efeito das variáveis sexo, idade e gravidade da doença cardíaca.

Mas não é apenas a nível da mortalidade que o efeito da depressão se faz sentir em populações com IC. Vaccarino e colaboradores⁽²⁸⁾ encontraram uma associação entre a gravidade dos sintomas depressivos avaliados com a GDS, numa população acima dos 59 anos internada com IC descompensada, e o risco de mortalidade e de declínio *functional* aos seis meses de *follow-up*.

Num estudo de 374 doentes com IC⁽²⁹⁾ o grupo dos que apresentavam inicialmente depressão *major* (13,9%) teve um risco significativamente maior de mortalidade e de reinternamento aos 3 meses e ao ano. Este facto foi independente da idade, classe funcional da NYHA, fracção de ejeção do ventrículo esquerdo e da etiologia isquémica do IC.

Por outro lado, a presença de depressão em doentes com IC está associada a um aumento dos custos gerais de saúde em cerca de 25 a 40%⁽³⁰⁾.

Pode-se concluir que a depressão quando associada à IC, é um factor preditivo independente de pior prognóstico, com aumento do risco de mortalidade aos doze e vinte e quatro meses, e aos seis anos de *follow-up*. A depressão está também associada a um maior risco de declínio

with HF. Vaccarino et al.⁽²⁸⁾ found an association between severity of depressive symptoms measured on the GDS and risk of death and functional decline at six-month follow-up.

In a study of 374 HF patients⁽²⁹⁾, those who initially presented major depression (13.9%) had a significantly greater risk of mortality and rehospitalization at three months and one year, independently of age, NYHA class, left ventricular ejection fraction and ischemic etiology of HF.

Furthermore, the presence of depression in HF patients is associated with an increase of 25-40% in general health care costs⁽³⁰⁾.

It can be concluded that depression in association with HF is an independent predictor of worse prognosis, with increased risk of mortality at 1, 2 and 6 years. It is also associated with increased likelihood of functional decline and rehospitalization in HF patients.

POSSIBLE EXPLANATIONS FOR THE LINK BETWEEN HEART FAILURE AND DEPRESSION

Given the high prevalence of depression in HF patients and the negative impact this has on their prognosis, various authors have explored the factors and mechanisms involved. Currently available evidence suggests that these include factors arising from HF itself, as well as a series of psychosocial and pathophysiological mechanisms, which will be discussed below.

1. Factors related to heart failure and its treatment

Heart failure is a chronic and disabling disease with a poor prognosis. When this becomes clear to patient and family, it may affect self-esteem, future plans and interpersonal relations, particularly if the condition is of sudden onset, following myocardial infarction (MI), and in younger patients. Heart failure treatment, which includes a wide range of behavioral and pharmacological options⁽³¹⁾, can itself worsen depressive symptoms. Although following therapeutic measures can increase the patient's sense of being in control of the evolution of the disease, patients may also be upset by changes to their lifestyle and by the need to modify some of their habits and activities.

Behavior modification generally includes

funcional e a maior número de reinternamentos nos doentes com IC.

HIPÓTESES EXPLICATIVAS DA RELAÇÃO ENTRE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DEPRESSÃO

Face à alta prevalência da depressão em doentes com IC e ao efeito deletério dessa associação no prognóstico da IC, vários autores se interrogaram sobre quais os factores e mecanismos envolvidos. A evidência científica aponta, neste momento, para a existência de factores decorrentes da própria IC e de um conjunto de mecanismos psicossociais e fisiopatológicos, que passaremos a descrever.

1. Factores relacionados com a Insuficiência Cardíaca e o seu tratamento

A insuficiência cardíaca é uma doença crónica, incapacitante e de prognóstico não favorável. Estas características, quando apreendidas pelo doente e família, podem ter consequências na auto-estima, nos projectos de vida e nas relações interpessoais, particularmente se a IC se instala de maneira aguda, após um enfarte do miocárdio e em doentes mais jovens. O próprio tratamento da insuficiência cardíaca, que abrange um enorme leque de opções comportamentais e farmacológicas⁽³¹⁾, poderá potenciar ou agravar queixas depressivas. Se por um lado a adopção das medidas propostas pode conferir ao doente uma sensação de aumento de controlo sobre a evolução da doença, por outro ele poderá sentir que o seu estilo de vida foi alterado e que alguns dos seus hábitos e interesses terão que ser modificados.

As medidas comportamentais envolvem, geralmente, optimização da dieta, restrição de sódio e de bebidas alcoólicas e limitação do exercício físico. As implicações que estas medidas têm no prazer sensorial da alimentação, da confraternização com os pares e das actividades predilectas podem ocasionar perda de auto-estima e sentimentos de exclusão familiar e social.

Um outro aspecto importante decorre dos efeitos secundários do tratamento farmacológico da IC. O uso de diuréticos, p.e. furosemida, leva a um aumento do número de micções e em doentes mais sensíveis poderá promover maior isolamento no domicílio, evitamento de viagens

optimizing diet, restricting sodium and alcohol intake and limiting physical activity. The resulting loss of pleasure in food, socializing and favorite activities may lead to loss of self-esteem and feelings of exclusion from family and society.

Another important factor is the secondary effects of HF drug therapy. Diuretics such as furosemide lead to increased frequency of urination, which may cause more sensitive individuals to stay at home and become isolated, to avoid long journeys, and to feel ill at ease at work. The aldosterone antagonist spironolactone can cause gynecomastia, with obvious impact on body image. Insomnia, fatigue, vivid dreams and nightmares have been reported by patients taking beta-blockers. The sex life of male HF patients, already disrupted by the disease, can be further disrupted by erectile dysfunction linked to use of diuretics and beta-blockers. Amiodarone can contribute to the onset of secondary depression by causing thyroid dysfunction, while anticoagulant therapy frequently leads patients to avoid physical activities that they used to enjoy through fear of serious hemorrhage. Constant checkups, examinations and laboratory tests may be comforting to some patients, but to others they are perceived as a limitation on their autonomy and freedom.

Finally, the cost of multiple medications is often a heavy burden, since HF is not accorded the special status of some other diseases, and this can be a major reason for noncompliance.

This is an area on which there is little published evidence, and so the physician needs to base decisions on good clinical sense. Anticipation of possible adverse effects of both pharmacological and behavioral measures should be part of a multidisciplinary psychoeducational approach⁽³²⁾. The goal is to achieve the best quality of life possible by helping and encouraging the patient to attain the proposed objectives. The central role of the patient in controlling the disease should be emphasized, without neglecting the essential involvement of the family and the emotional effects of the treatment itself.

2. Psychosocial mechanisms

Many psychosocial factors have been investigated in relation to the development and progression of heart failure, and some have been found to be independently related to clinical depression. In general terms, they can be divided into behavioral and social factors.

longas ou, ainda, criar constrangimentos no local de trabalho. O antagonista da aldosterona, espironolactona, pode originar ginecomastia, com implicações óbvias na imagem corporal. Insónia, fadiga, sonhos vívidos ou pesadelos podem ser reportados por doentes a tomar beta-bloqueantes. A vida sexual do doente com IC, já perturbada pela doença, pode ser agravada pela disfunção eréctil ligada aos diuréticos e aos betabloqueantes. A amiodarona, pela possibilidade de provocar disfunção tiroideia, pode contribuir para a instalação de um quadro depressivo secundário. O doente hipocoagulado procura muitas vezes evitar as actividades físicas que antes realizava por receio de um evento hemorrágico grave. A monitorização, vigilância médica e avaliação laboratorial frequentes podem ser reconfortantes para alguns doentes, enquanto outros sentirão esse facto como uma limitação na sua autonomia e liberdade de movimentos.

Finalmente, a carga económica da polimedicação é muitas vezes esmagadora, uma vez que a IC não goza de estatuto especial como outras doenças e poderá ser a principal causa de abandono de terapêuticas.

Sendo uma área com pouca evidência científica publicada, o papel do médico deve apoiar-se no bom senso clínico. A antecipação dos efeitos adversos tanto das medidas comportamentais como das farmacológicas deve ser integrada numa abordagem psico-educativa multidisciplinar⁽³²⁾. O objectivo é atingir uma qualidade de vida tão satisfatória quanto possível, reforçando e encorajando o doente à medida que atinge os objectivos propostos. O papel central do doente no controlo da doença deve ser valorizado, sem esquecer o envolvimento necessário da família e os efeitos emocionais que a própria terapêutica acarreta.

2. Mecanismos Psicossociais

Têm sido investigados múltiplos factores psicossociais no desenvolvimento e progressão da insuficiência cardíaca, alguns dos quais estão correlacionados de forma independente com a depressão clínica. De forma grosseira têm sido agrupados em factores a) comportamentais e b) sociais.

a) Factores comportamentais

A terapêutica da IC apresenta como pedra angular o cumprimento de um plano terapêutico, envolvendo medidas farmacológicas e modifi-

Behavioral factors

The cornerstone of HF therapy is adherence to a therapeutic plan that involves pharmacological measures and lifestyle modification. Compliance with medication and recommendations concerning diet, exercise and other habits influences the evolution of the disease, while noncompliance affects prognosis⁽³³⁾, increasing the risk of mortality and morbidity⁽³⁴⁾. Noncompliance with therapy is a common problem in chronic diseases. Monane et al.⁽³⁵⁾ studied 7200 HF patients for a year and found that on 111 days out of 365 the patients did not take any medication, and only 10% complied fully with the regimen. The complexity of the different dosages, together with the advanced age of many HF patients, are undoubtedly important factors leading to this situation. Two literature reviews^(33,34) indicate that between 20 and 64% of hospitalizations for decompensated HF are due at least in part to failure to take medication or follow dietary rules.

A meta-analysis⁽³⁶⁾ has shown that adherence to any therapy, even a placebo, in patients with coronary disease and congestive heart failure is associated with better outcome, which suggests that compliance itself may be a marker of better prognosis, or have a protective effect.

Clinical depression has a negative effect on adherence to therapy. In a study on medication compliance in 496 patients with hypertension, Wang et al.⁽³⁷⁾ found that depression as assessed by a subscale of the Brief Symptom Inventory was the only factor independently associated with noncompliance. Glazer et al.⁽³⁸⁾, in an analysis of the psychological characteristics associated with adherence to a cardiac rehabilitation program, showed that depression had a significant negative effect on adherence and improvement. A meta-analysis of studies on adherence to therapy by patients with various medical diseases including heart failure, renal failure and cancer⁽³⁹⁾ found an odds ratio of 3.03 (95% CI 1.96-4.89) for the association between depression and noncompliance, a statistically significant result.

In a recent study of 115 patients with heart failure assessed using the BDI (10% with a score of >10), Schweitzer et al.⁽⁴⁰⁾ found no association between depression and treatment adherence, although it should be noted that all the study subjects were volunteers, which may have significantly biased the results.

It can thus be concluded that depressed heart

cação de estilos de vida. A adesão à medicação e às sugestões de dieta, exercício e modificação de hábitos influenciam a evolução da doença. A falta de adesão afecta o prognóstico⁽³³⁾, aumentando o risco de mortalidade e morbidade⁽³⁴⁾. Sabemos que nas doenças crónicas a falta de cumprimento é uma realidade comum. Monane e colaboradores⁽³⁵⁾ estudaram 7200 doentes com IC durante um ano. Em 111 dos 365 dias a maioria dos doentes esteve sem medicação, com apenas 10% cumprindo integralmente o indicado. A complexidade do regime posológico e a idade avançada de muitos dos doentes com IC têm certamente um papel importante nesta realidade. Duas revisões da literatura^(33,34) apontam para que entre 20 a 64% dos internamentos por IC descompensada se devem, pelo menos como causa próxima contributiva, à não adesão farmacológica ou dietética.

Uma meta-análise⁽³⁶⁾ mostrou que a adesão a uma qualquer terapêutica, ainda que placebo, em doentes com doença coronária e insuficiência cardíaca congestiva, estava associada a evolução mais favorável, sugerindo que o próprio comportamento de adesão possa ser um marcador de melhor prognóstico ou confira um efeito protector nesses doentes.

A depressão clínica afecta negativamente a adesão terapêutica. Num estudo sobre adesão à medicação em 496 doentes com hipertensão arterial, Wang e colaboradores⁽³⁷⁾ verificaram que a depressão – avaliada por uma subescala do *Brief Symptom Inventory* – era o único factor associado de forma independente à adesão terapêutica. Glazer e colaboradores⁽³⁸⁾, numa avaliação das características psicológicas associadas à adesão a um programa de reabilitação cardíaca verificaram que a presença de depressão tinha uma influência negativa significativa na adesão e na melhoria nos doentes em reabilitação. Uma meta-análise de estudos sobre a adesão à terapêutica em doenças médicas variadas (insuficiência cardíaca, insuficiência renal, neoplasias)⁽³⁹⁾ encontrou um *odds ratio* de 3,03 (IC 95%, 1,96-4,89) entre a depressão e a não adesão à terapêutica, um resultado estatisticamente significativo.

Recentemente, Schweitzer e colaboradores⁽⁴⁰⁾ num estudo de 115 doentes com insuficiência cardíaca, avaliados com o BDI (10% com pontuação > 10), não encontraram associação entre depressão e adesão às recomendações terapêuticas. Contudo, há que ter em conta que todos os doentes eram voluntários, o que por si só pode

failure patients may be less likely to adhere to their therapeutic plan, both medication and lifestyle modification, which will tend to establish a link between clinical depression and worse evolution.

Social factors

Low levels of social support have been shown to correlate with poor outcome in various diseases, but the importance of this factor has been less studied in heart failure. Krumholz et al.⁽⁴¹⁾ collected data on social and emotional support for 473 patients hospitalized with decompensated HF, and twelve months later found that patients with no emotional support had a significantly higher risk of cardiovascular events. In a study⁽⁴²⁾ of 119 patients with symptomatic HF, social isolation was found to be a significant predictor of mortality in a six-year follow-up. Struthers et al.⁽⁴³⁾ found in a study of 478 HF patients that those who were socially deprived had a significantly higher number of hospitalizations for cardiac cause, independently of disease severity and adherence to therapy.

The literature shows that clinical depression is related to social support and that there is strong evidence of a two-way interaction between the two⁽⁴⁴⁾. In a study of 590 patients with coronary disease assessed during hospital stay and one month later, it was found that the existence of social support was associated with lower levels of depressive symptoms. This effect was stronger in those who are most vulnerable and/or have few coping resources⁽⁴⁵⁾. A similar study of 196 patients with MI, evaluated with the BDI and the Hamilton Rating Scale for Depression, found fewer depressive symptoms two weeks after the initial assessment in patients with a high level of social support⁽⁴⁶⁾.

Although firm conclusions cannot be drawn, it is probable that a lack of social and emotional support contributes towards worse evolution of HF and that depression may be closely related to this association⁽³³⁾.

3. Pathophysiological mechanisms

Various pathophysiological mechanisms have been put forward to explain the association between depression and prognosis in HF, particularly neurohormonal activation, changes in heart rhythm, inflammation, and hypercoagulability.

colocar um viés significativo.

Conclui-se que os doentes deprimidos com insuficiência cardíaca poderão ser mais susceptíveis ao não cumprimento do projecto terapêutico, tanto no que diz respeito à medicação como à modificação de estilos de vida, estabelecendo-se assim uma interacção entre a depressão clínica e uma evolução menos favorável da insuficiência cardíaca.

b) Factores Sociais

O nível de suporte social tem sido correlacionado com evoluções desfavoráveis em várias doenças. O seu papel na insuficiência cardíaca tem sido menos estudado. Krumholz e colaboradores⁽⁴¹⁾ avaliaram 473 doentes internados por descompensação de IC, recolhendo dados relativos ao suporte social e emocional. Doze meses depois verificaram que os doentes que haviam reportado não possuir nenhuma fonte de suporte emocional tinham um risco significativamente maior de evento cardiovascular do que os que tinham suporte emocional. Num estudo⁽⁴²⁾ de 119 doentes com IC sintomática, com um seguimento de 6 anos, verificou-se que o isolamento social constituiu um preditor significativo da mortalidade. Struthers e colaboradores⁽⁴³⁾, num estudo que englobou 478 doentes com IC, verificaram que os doentes que provinham de áreas desfavorecidas apresentavam um aumento estatisticamente significativo do número de internamentos por causas cardíacas, independentemente da gravidade da doença e da adesão à terapêutica.

A literatura mostra que a depressão clínica se encontra correlacionada com o suporte social, com evidência firme de que existe interacção bidireccional entre estas duas variáveis⁽⁴⁴⁾. Num estudo de 590 doentes com doença coronária, avaliados em internamento e um mês mais tarde, verificou-se que a existência de suporte social estava associada a níveis mais baixos de sintomas depressivos, sendo esse efeito mais evidente na população mais vulnerável ou com menos mecanismos de adaptação⁽⁴⁵⁾. Um estudo semelhante, envolvendo 196 doentes com enfarte do miocárdio, avaliados com a BDI e a *Hamilton Rating Scale for Depression*, encontrou, duas semanas após a avaliação inicial, menos sintomas depressivos nos doentes com elevado nível de suporte social⁽⁴⁶⁾.

Embora não sendo possível concluir com segurança, é provável que a ausência de suporte

a) Neurohormonal activation: Hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis has been consistently reported in depressed patients⁽³³⁾. This leads to sympathetic hyperactivity, which may in turn accelerate the onset of heart failure in vulnerable patients or exacerbate it when already established.

b) Changes in heart rhythm: Depressed patients have increased sympathetic activity, reduced parasympathetic activity⁽⁴⁷⁾ and changes in heart rhythm such as reduced heart rate variability and increased QT interval variability⁽⁴⁸⁾, and are thus more at risk for ventricular arrhythmias. These alterations, similar to those observed in heart failure, may partly explain the negative effect that depression has on prognosis in the latter condition.

c) Proinflammatory cytokines: High levels of proinflammatory cytokines are characteristic of depression and may represent a response to acute or chronic psychological stress, and are also implicated in the pathogenesis and progression of HF⁽⁴⁹⁾, higher levels correlating with greater severity and worse prognosis⁽⁵⁰⁾. The raised levels of inflammatory mediators and markers seen in depressed patients may contribute to the development of HF in susceptible individuals and to the progression of existing HF⁽⁵¹⁾.

d) Hypercoagulability: Currently available data suggest that depression is associated with impaired platelet function and increased platelet aggregation⁽⁵²⁾, which may promote thrombotic events in HF patients, but the relationship is not sufficiently strong to enable definitive conclusions to be drawn concerning effects on prognosis.

To summarize, there is evidence that neurohormonal activation, changes in heart rhythm and elevated proinflammatory cytokines worsen prognosis when HF and depression are associated. There is insufficient evidence that hypercoagulability is also a negative factor in this situation.

TYPES OF INTERVENTION TO PREVENT DEPRESSION IN HEART FAILURE

The harmful effects of clinical depression on the evolution and prognosis of HF have inevitably led to attempts at prevention. There has been considerable research on the role of heart failure clinics in reducing mortality and rehospitalization and improving patients' quality of life^(53,54).

social e emocional possa contribuir para uma evolução desfavorável da IC e que a depressão possa estar relacionada de forma próxima com essa associação⁽³³⁾.

3. Mecanismos Fisiopatológicos

Para explicar a associação e o impacto da depressão no prognóstico da IC estão descritos vários mecanismos fisiopatológicos: a) activação neurohormonal, b) alterações do ritmo cardíaco, c) inflamação e d) hipercoagulabilidade.

a) Activação neurohormonal: Vários autores⁽³³⁾ documentaram de uma forma consistente a hiperactividade do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenérgico nos doentes deprimidos. A hiperactividade deste eixo leva a uma hiperactividade simpática que poderá, por sua vez, acelerar o aparecimento de insuficiência cardíaca em doentes vulneráveis ou agravar uma insuficiência cardíaca previamente estabelecida.

b) Alterações do ritmo cardíaco: Os doentes deprimidos apresentam aumento da actividade simpática, diminuição da actividade parassimpática⁽⁴⁷⁾ e alterações do ritmo cardíaco, tais como diminuição da variabilidade da frequência cardíaca e aumento da variabilidade do intervalo QT⁽⁴⁸⁾, traduzindo-se em maior susceptibilidade para arritmias ventriculares. Estas alterações, semelhantes às observadas na insuficiência cardíaca, podem em parte explicar o efeito deletério que a depressão tem no prognóstico desta última.

c) Citocinas pró-inflamatórias: Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias são característicos da depressão e podem representar uma resposta a um stress psicológico, agudo ou crónico. Os níveis das citocinas pró-inflamatórias estão igualmente aumentados e implicados na patogénese e progressão da IC⁽⁴⁹⁾ com níveis mais altos correlacionados com maior gravidade e pior prognóstico da doença⁽⁵⁰⁾. Os níveis aumentados de mediadores e marcadores inflamatórios observados em doentes deprimidos poderão contribuir para o desenvolvimento de IC em doentes susceptíveis ou para a progressão de uma IC já existente⁽⁵¹⁾.

d) Hipercoagulabilidade: Os dados disponíveis até ao momento sugerem que a depressão está associada a alterações da função plaquetária e ao aumento da agregação plaquetária⁽⁵²⁾, que poderão nos doentes com IC facilitar a ocorrência de acidentes trombóticos, mas as relações não são sufi-

Merely by participating in activities, patients have closer contact with care providers, which increases the likelihood of depressive disturbances being detected and treated. The friendly atmosphere usually found in such clinics can help strengthen the patient's social network, one of the variables that affects depression in HF⁽⁵⁴⁾. Physical exercise, an essential component of rehabilitation, can help not only to improve the patient's heart condition but also increase well-being.

The beneficial effect of exercise on depressive symptoms in older patients with major depression was demonstrated in a study⁽⁵⁵⁾ in which no statistically significant differences were found between a group taking sertraline and a group following a program of aerobic exercise. However, a systematic review⁽⁵⁶⁾ of studies on the role of physical activity in secondary prevention of various diseases found no significant effects in preventing depression.

The role of relaxation therapy for secondary prevention of depression in patients with ischemic heart disease was assessed in a meta-analysis⁽⁵⁷⁾ that found no significant results.

Psychological factors and specific skill training have also been examined in this context. In a study of 198 patients with coronary disease enrolled in a rehabilitation program during hospital stay, Scholz et al.⁽⁵⁸⁾ tested the hypothesis that a brief intervention to improve the ability to plan physical exercise following discharge and to solve problems (such as being unable to go for a walk because it is raining) could improve outcome. The patients were also given a schedule for the first six weeks to remind them of the activities they had been advised to perform. One year later, the authors found that the intervention improved levels of physical activity and reduced depressive symptoms, independently of other factors. Klein et al.⁽⁵⁹⁾ showed in a group of 80 older heart failure patients that maladaptive coping styles had a negative effect on quality of life and depressive symptoms, and suggested that intervention in this area could improve patients' psychological and cardiological outcomes. In a study of 222 patients Dracup et al.⁽⁶⁰⁾ found a relation between a strong sense of control and less emotional disturbance (depression, anxiety and hostility), suggesting that intervention in this respect could also be beneficial in HF.

Prevention of depression in HF is longitudinal

cientemente fortes para permitir tirar conclusões sobre se isso poderá afectar o prognóstico.

Em resumo, existe evidência que a activação neurohormonal, as alterações de ritmo e a elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias constituem factores de agravamento do prognóstico resultante da associação da IC e da depressão. Não existe evidência suficiente que permita afirmar a hipercoagulabilidade como factor negativo nestas situações.

TIPOS DE INTERVENÇÃO NA PREVENÇÃO DA DEPRESSÃO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Os efeitos nefastos da depressão clínica na evolução e prognóstico da IC conduzem necessariamente a tentativas de prevenir o seu aparecimento. O papel das clínicas de insuficiência cardíaca está bem estudado, reduzindo a mortalidade e o número de reinternamentos e melhorando a qualidade de vida dos doentes^(53,54). Apenas pelo facto de participarem em actividades, os doentes ficam mais próximos dos prestadores de cuidados, o que aumenta a possibilidade de detecção e tratamento de perturbações depressivas. O ambiente amigável que geralmente prevalece pode favorecer o reforço da rede social, uma das variáveis que modula a depressão na IC⁽⁵⁴⁾. O exercício físico, um dos factores fundamentais na reabilitação, pode beneficiar o doente não só na sua patologia cardíaca mas também aumentar o seu bem-estar.

O efeito benéfico do exercício físico sobre os sintomas depressivos em doentes idosos com depressão major foi constatado num estudo⁽⁵⁵⁾, que não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre o grupo medicado com sertralina e o grupo com um programa de exercício aeróbico. No entanto, uma revisão sistemática⁽⁵⁶⁾ dos estudos sobre o papel da actividade física na prevenção secundária de várias doenças, não encontrou efeito significativo na prevenção da depressão.

O papel das terapias de relaxação na prevenção secundária da depressão em doentes com isquémia do miocárdio foi avaliado numa meta-análise⁽⁵⁷⁾, não tendo demonstrando resultados significativos.

Os aspectos psicológicos e de treino de competências específicas foram também alvo de

and touches upon many different areas. Possible interventions include promoting and strengthening social and emotional support, helping with coping strategies and sense of control, close monitoring of patients to enable earlier diagnosis and treatment, appropriate exercise programs and participation in rehabilitation programs at HF clinics.

DETECTION OF DEPRESSION IN HEART FAILURE PATIENTS

It can be difficult to detect clinical depression in individuals with somatic comorbidities, for various reasons: a) the diagnostic criteria for major depression include the presence of one of two psychological symptoms (depressed mood and loss of interest or pleasure in activities), and five out of a series of symptoms that include asthenia, fatigue, disturbances of sleep, appetite and weight, and sexual problems, all of which can be attributed to heart failure; b) patients often feel that many of these symptoms are part of the somatic disease and do not mention them, or c) they may not feel that they are depressed; d) physicians lack the training and/or time to gather sufficient information on the duration and impact of the depressive setting, previous episodes and treatment, and family history to make an accurate assessment.

Moreover, there are various types of depression: major depression, described above, the symptoms of which must persist for at least two weeks; minor depression, which does not fulfil all the criteria of major depression; depressive dysthymia, a more chronic form in which depressive symptoms remain for at least two years; and adjustment disorder with depressed mood, which is triggered by a major life event (such as being diagnosed with HF) and which in most cases resolves spontaneously.

Given the complexity of detecting depression in its various forms, how can we decide when to intervene and when to wait?

GUIDELINES FOR TREATMENT OF DEPRESSION IN HEART FAILURE

Various factors should be taken into consideration when deciding whether therapeutic interven-

atenção. Scholz e colaboradores⁽⁵⁸⁾, num estudo de 198 doentes com doença coronária que estavam envolvidos num programa de reabilitação durante o internamento, testaram a hipótese de uma intervenção breve sobre a capacidade de planear o exercício físico após a alta e de resolver eventuais contratempos (p.e. está a chover e não posso ir andar) melhorar a evolução. Os doentes recebiam ainda, durante as primeiras 6 semanas, um diário lembrando-lhes as actividades que se tinham proposto realizar. Um ano mais tarde os autores verificaram que a intervenção melhorou o nível de actividade física e diminuiu os sintomas depressivos, de forma independente. Klein e colaboradores⁽⁵⁹⁾ mostraram que as estratégias não adaptativas de ajustamento à situação de doença, num grupo de 80 doentes idosos com IC, influenciaram negativamente a qualidade de vida e os sintomas depressivos. Os autores puseram a hipótese de as intervenções neste domínio poderem melhorar o estado psicológico e cardiológico dos doentes. Dracup e colaboradores⁽⁶⁰⁾ num estudo com 222 doentes, verificaram existir uma relação entre a percepção elevada de controlo e menor perturbação emocional (depressão, ansiedade e hostilidade), sugerindo que intervenções incidindo neste aspecto possam ser benéficas na IC.

A prevenção da depressão na IC é longitudinal, alcançando muitos domínios. As intervenções possíveis incluem a promoção e reforço da rede social e do apoio emocional, a intervenção nas estratégias de adaptação (coping) e na percepção do controlo, a monitorização próxima dos doentes no sentido de permitir diagnóstico e terapêutica mais precoces, exercício físico adequado e participação em programas de reabilitação em clínicas de IC.

DETECÇÃO DA DEPRESSÃO EM DOENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Detectar depressão clínica em indivíduos apresentando comorbilidade somática pode tornar-se difícil por vários motivos: a) fazem parte dos critérios de diagnóstico da depressão major, a presença de um de dois sintomas psíquicos (humor deprimido e perda de interesse e prazer nas actividades desenvolvidas), e de cinco de um conjunto de sintomas entre os quais astenia, cansaço fácil, alterações do sono, do apetite, do

tion is called for in clinical depression⁽⁶¹⁾: severity of symptoms, degree of disability and duration of episodes, thoughts of suicide, history of previous episodes requiring treatment with psychoactive drugs, and family history of depression or bipolar disorder.

More severe depressive states, and moderate states with functional impact, should be treated as soon as they are detected. Mild depression should be treated if the individual has suffered from depression before (depression is a recurring disease), if there is a family history, or if there are aggravating circumstances. Sadness lasting a few days should not be the subject of specific intervention. Adjustment disorders should only be treated if they are prolonged or if the symptoms become severe or disabling. In doubtful cases, several interviews should be carried out over a period of time to weigh the different factors involved and the evolution of the depressive setting. Contact with a psychiatrist can in some cases help to clarify the situation and to reach a decision.

TREATMENT OF DEPRESSION IN HEART FAILURE

Given the adverse effect of depression on prognosis of cardiovascular disease, prompt treatment is required⁽⁶¹⁾. Currently available data, mainly from open studies on ischemic cardiopathy, indicate that selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and tricyclic antidepressants (TCAs) are both effective for treatment of depression in heart disease patients.

Table 1
Antidepressants most commonly recommended in heart disease

Active principle	Trade name / generic	Recommended dose	Half-life
Sertraline	Zoloft / generic	50-200 mg/day	22-36 hours
Citalopram	- / generic	20-60 mg/day	23-45 hours
Paroxetine	Serostat / generic	20-50 mg/day	24 hours
Fluoxetine	Prozac / generic	20-80 mg/day	2-3 days; active metabolite more than 2 weeks

Source: Stahl SM. Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide: Antidepressants. 2006; Cambridge University Press

1. Selective serotonin reuptake inhibitors
SSRIs (Table 1) are safe in heart disease pa-

peso e na esfera sexual, sintomas que em doentes com IC podem ser atribuídos à doença cardíaca; b) os doentes consideram frequentemente que muitos destes sintomas fazem parte da doença somática e não se queixam deles; c) ou podem não ter a noção de estarem deprimidos; d) os médicos não dispõem de formação ou de tempo para colher informação sobre duração e impacto do quadro depressivo, episódios anteriores, tratamentos realizados e história familiar que lhes permitam fazer uma avaliação mais correcta.

Por outro lado, existem vários quadros clínicos de depressão: a depressão major, já descrita, e cujos sintomas necessitam manter-se durante duas semanas; a depressão minor, que não preenche todos os critérios sintomáticos da depressão major; a distímia depressiva, uma forma mais crónica, em que os sintomas depressivos se mantêm durante dois anos; e a perturbação de adaptação com humor deprimido, desencadeada por um acontecimento major de vida (como ter sido diagnosticado com IC), que se resolve espontaneamente na maioria dos casos.

Face a toda a complexidade da detecção da depressão e das suas várias formas, como decidir quando intervir e quando aguardar?

ORIENTAÇÕES PARA O TRATAMENTO DA DEPRESSÃO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Vários critérios devem ser tomados em conta para decidir sobre a necessidade de intervenção terapêutica numa depressão clínica⁽⁶¹⁾: maior gravidade dos sintomas, da incapacidade gerada e da duração do episódio, presença de ideias de suicídio, história de episódios anteriores e necessidade de psicofármacos para a sua remissão e antecedentes familiares de doença depressiva ou bipolar.

Os quadros depressivos mais graves e os moderados com impacto funcional devem ser tratados logo que detectados. As depressões mais ligeiras devem ser tratadas quando em indivíduos com episódios anteriores (a depressão é uma doença recorrente), com história familiar, ou com situações de vida agravantes. Tristeza que dura apenas alguns dias não deve ser alvo de uma intervenção específica. As perturbações de adaptação só devem ser tratadas se se prolongarem ou se os sintomas se tornarem graves e incapacitantes. Quando existirem dúvidas aconselha-se a

tients, since they do not affect cardiac conduction or cause orthostatic hypotension. They modify serotonin accumulation in platelets and inhibit the elevated platelet aggregation and activation found in patients with depression and ischemic heart disease. Their significant antiplatelet action means that they may reduce cardiac morbidity and mortality.

Sertraline: In the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART)⁽⁶²⁾, a randomized double-blind study of patients with MI or unstable angina, sertraline was effective in treating recurrent and more severe depression. It had no significant effect on left ventricular function, systolic or diastolic blood pressure (BP), or cardiac conduction intervals, and no differences were found in the cardiac measures assessed compared to placebo⁽⁶²⁾.

Citalopram: The Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial⁽⁶³⁾, a multicenter randomized double-blind study of patients with ischemic heart disease, demonstrated the superiority of citalopram over placebo and its safety in terms of possible adverse cardiac effects, with little inhibition of cytochrome P450 and low risk of drug interactions.

Paroxetine: The safety and efficacy of paroxetine were compared with nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease⁽⁶⁴⁾, the conclusion being that both drugs were efficacious. Paroxetine caused no clinically significant changes in heart rate, cardiac rhythm variability, BP or conduction intervals, while nortriptyline, a TCA, was associated with clinically significant adverse cardiac effects.

Fluoxetine: This appears to be safe for use in heart disease, since it does not cause orthostatic hypotension or conduction delay and has no antiarrhythmic effect⁽⁶⁵⁾. It should however be noted that fluoxetine and other SSRIs can inhibit some isoenzymes of cytochrome P450, and, given the multiple medications taken by heart patients, there is a risk of drug interactions.

2. Tricyclic antidepressants

TCAs have well-documented adverse cardiovascular effects including increased heart rate, orthostatic hypotension, conduction delay, and a significant antiarrhythmic effect similar to that of quinidine. Their use in patients with ischemic cardiopathy is associated with increased morbidity

realização de várias entrevistas ao longo do tempo de forma a ponderar os diversos factores e a evolução do quadro depressivo. O contacto com um psiquiatra pode, nalguns casos, ajudar a clarificar dúvidas e a tomar uma decisão.

COMO TRATAR A DEPRESSÃO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O efeito adverso da depressão no prognóstico das doenças cardiovasculares reforça a necessidade do seu tratamento precoce de forma a reduzir ou eliminar esse impacto⁽⁶¹⁾. Os dados disponíveis até ao momento, decorrentes de estudos na maioria abertos e realizados na cardiopatia isquémica, indicam que tanto os antidepressivos inibidores selectivos da recaptção da serotonina (SSRI) como os tricíclicos (ADT) são eficazes no tratamento da depressão em doentes com cardiopatia.

1. Inibidores selectivos da recaptção da serotonina (Quadro 1)

Os SSRIs mostraram ser seguros nos doentes cardíacos uma vez que não têm efeito sobre a condução cardíaca nem causam hipotensão ortostática. Interferem com a acumulação de serotonina nas plaquetas e regularizam os elevados índices de agregação e activação plaquetárias em doentes com depressão e cardiopatia isquémica. Este efeito antiplaquetário significativo dos SSRIs poderá estar associado a uma diminuição da morbidade e mortalidade cardíacas.

Quadro 1
Antidepressivos mais recomendados na doença cardíaca.

Princípio activo	Marca / Genérico	Posologia recomendada	Semi-vida
Sertralina	Zoloft / MG	50-200 mg / dia	22-36 horas
Citalopram	- / MG	20-60 mg / dia	23-45 horas
Paroxetina	Seroxat / MG	20-50 mg / dia	24 horas
Fluoxetina	Prozac / MG	20-80 mg / dia	2-3 dias; metabolito activo superior a 2 semanas

Fonte: Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide: Antidepressants Stephen M. Stahl; 2006; Cambridge University Press

Sertralina: No Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART)⁽⁶²⁾, um estudo aleatorizado e duplamente cego, realizado em doentes com EAM ou angina instável, verificou-se que a sertralina foi eficaz no tratamento dos casos de depressão recorrente e mais sintomática. Não teve efeitos significativos na

ity and possibly mortality by sudden death and is thus currently contraindicated in these patients.

3. Other antidepressants

Few studies have been performed on other antidepressants in heart failure. Apart from the fact that venlafaxine raises systolic and diastolic BP at doses of more than 300 mg/day, there is no other indication that the drug has significant adverse cardiac effects, a view supported by the relatively benign effects on the heart in cases of overdose. Mirtazapine leads to weight gain, which in itself is a cardiovascular risk factor. It should also be noted that these two drugs increase norepinephrine secretion, which could lead to increased sympathetic tonus and QT interval variability, suggesting that in theory they could have negative cardiac effects. Further studies should help clarify this.

The results show that SSRIs, particularly sertraline and citalopram, are safe and efficacious for the treatment of depressed patients following MI or unstable angina. However, there is no evidence that alleviating depression is reflected in improved cardiac prognosis.

Antidepressants should be administered at therapeutic doses, aiming for symptomatic relief, and should be maintained for at least six months after remission is achieved. Premature suspension of therapy usually leads to relapse. If symptoms persist even with optimum therapy, another antidepressant from the same class should be used.

PSYCHOTHERAPY

Pharmacological treatment of depression is more likely to succeed if it is complemented by some type of psychotherapy, even if only as support. Only two randomized studies have assessed the efficacy of structured psychotherapy in individuals with heart disease. Cognitive-behavioral therapy was shown to be effective for treating depression in patients with ischemic heart disease in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) trial⁽⁶⁶⁾. By contrast, in the CREATE study, interpersonal psychotherapy in the form of twelve weekly sessions led by qualified professionals was no better than weekly clinical management⁽⁶³⁾.

função ventricular esquerda, na tensão arterial sistólica ou diastólica ou nos intervalos de condução cardíaca e não foram encontradas quaisquer diferenças relativamente ao placebo nos parâmetros cardíacos avaliados⁽⁶²⁾.

Citalopram: O *Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) Trial*⁽⁶³⁾ um estudo multicêntrico aleatorizado e duplamente cego em doentes com cardiopatia isquémica, demonstrou a superioridade do citalopram em relação ao placebo e a sua segurança em relação a potenciais efeitos cardíacos adversos. Tem mostrado fraca inibição do citocromo P450 e baixo risco de interacções medicamentosas.

Paroxetina: A segurança e eficácia da paroxetina foram comparadas com a da nortriptilina em doentes deprimidos com cardiopatia isquémica⁽⁶⁴⁾ concluindo-se da eficácia de ambos os fármacos. A paroxetina não desencadeou alterações clinicamente significativas da frequência cardíaca, da variabilidade do ritmo cardíaco, da tensão arterial ou dos intervalos de condução, enquanto a nortriptilina, um ADT, esteve associada a efeitos cardíacos adversos clinicamente significativos.

Fluoxetina: Parece ser um fármaco seguro na doença cardíaca, uma vez que não provoca hipotensão ortostática nem atraso da condução cardíaca e não apresenta actividade antiarrítmica⁽⁶⁵⁾. De salientar que a fluoxetina e outros SSRIs podem inibir algumas isoenzimas do citocromo P450 e, uma vez que os doentes cardíacos estão polimedicados, existe o risco de ocorrerem interacções medicamentosas.

2. Antidepressivos Tricíclicos:

Apresentam efeitos adversos cardiovasculares que estão bem documentados, incluindo aumento da frequência cardíaca, hipotensão ortostática, atraso da condução cardíaca e acção anti-arrítmica significativa do tipo da quinidina. A sua utilização em doentes com cardiopatia isquémica está associada a aumento da morbidade e possivelmente da mortalidade por morte súbita, estando de momento contraindicados nestes doentes.

3. Outros Antidepressivos:

Sobre eles existem muito poucos estudos. A venlafaxina provoca aumento da TA sistólica e diastólica quando administrada numa dose superior a 300mg/dia, mas além deste factor não há

CONCLUSIONS

Heart failure and depression, two major public health problems in terms of their prevalence and clinical impact, are associated in almost half of all cases of HF, and in 57% of women.

When associated with HF, both major depression and depressive symptoms are independent predictors of increased risk for adverse clinical events, mortality, functional decline and rehospitalization.

Hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, changes in heart rhythm and high levels of proinflammatory cytokines, all of which are found in both depressed patients and those with HF, are some of the pathophysiological mechanisms that can worsen prognosis in HF or lead to its onset in vulnerable individuals. Further research is required to examine the role of other mechanisms, including the increased platelet aggregation that accompanies depression, in triggering thrombotic events that can worsen the course of HF.

The question remains as to how to intervene to prevent depression in HF patients. Heart failure clinics play an important part in improving disease evolution and reducing mortality, but they also appear to strengthen patients' social support networks and help in early detection and treatment of depressive settings. Interventions designed to improve patients' sense of control and mechanisms for coping with heart disease have also proved beneficial.

Cardiologists and family doctors should be alert to the appearance of depressive symptoms in HF patients, particularly in those most vulnerable: women, those who abuse alcohol, live alone, or are less inclined to seek medical treatment, and cases of more severe heart disease.

Collaboration between psychiatrists and cardiologists through discussion of clinical cases will improve cardiologists' familiarity with the detection and treatment of the more common psychiatric disorders, and thus help them decide on the most effective therapeutic approach to depression in HF patients.

Treatment in these patients should include evaluation of psychological and social factors, strengthening of the doctor-patient relationship and of the patient's family and social support networks, and antidepressant therapy. Selective serotonin reuptake inhibitors are safe and

nada que indique que este fármaco possa ter algum efeito cardíaco adverso significativo, o que é reforçado pelos efeitos cardíacos relativamente benignos observados em casos de intoxicação. A Mirtazapina provoca aumento de peso, o que constitui por si só um factor de risco cardiovascular. De salientar que estes dois antidepressivos aumentam a actividade da norepinefrina, podendo ocorrer um aumento do tónus simpático e da variabilidade QT o que, de um ponto de vista estritamente teórico, sugere a possibilidade de que estes fármacos tenham efeitos cardíacos negativos. Estes aspectos terão de ser devidamente esclarecidos em futuros estudos.

Estes resultados vêm reforçar a ideia de que os antidepressivos SSRIs, a sertralina e o citalopram em particular, são fármacos seguros e eficazes no tratamento de doentes deprimidos na fase pós-EAM e na angina instável. Não existe, no entanto, evidência comprovando que a redução da depressão se traduza num melhor prognóstico cardíaco.

O tratamento com antidepressivos deve utilizar doses terapêuticas, ter como objectivo a remissão sintomática e ser mantido depois dessa remissão, por um período mínimo de seis meses. A interrupção precoce da terapêutica provoca geralmente recaída. Quando a terapêutica está correcta e os sintomas se mantêm deve ser iniciado tratamento com outro antidepressivo do mesmo grupo.

PSICOTERAPIAS

O tratamento farmacológico da depressão tem maior probabilidade de sucesso se complementado por uma intervenção psicoterapêutica de qualquer tipo, mesmo que de apoio. Existem apenas dois estudos aleatorizados de avaliação da eficácia de psicoterapias estruturadas em indivíduos com doença cardíaca. A psicoterapia cognitivo-comportamental demonstrou ser eficaz no tratamento da depressão em doentes com cardiopatia isquémica no estudo *Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease*⁽⁶⁶⁾. Pelo contrário, a psicoterapia interpessoal, utilizada no estudo CREATE sob a forma de doze sessões semanais realizadas por profissionais credenciados, não mostrou superioridade em relação ao manejo clínico semanal⁽⁶³⁾.

effective and are thus the drug of choice. In some cases it may be necessary to include structured psychotherapy.

There are few randomized controlled trials on antidepressants in HF patients, and so it should be a priority to perform more, not only to assess their efficacy but also to evaluate the effect of treating depression on the prognosis of heart failure.

Pedido de separatas:
Address for reprints:

Graça Cardoso
Serviço de Psiquiatria
Hospital Fernando Fonseca, Amadora
E-mail: gracacardoso@gmail.com
Telemóvel: 918397474

CONCLUSÕES

A insuficiência cardíaca (IC) e a depressão, consideradas dois importantes problemas de saúde pública, pela sua prevalência e impacto clínico, estão associadas em quase metade de todos os doentes com IC, atingindo 57% no sexo feminino.

Tanto a depressão major como sintomas depressivos, quando associados à IC constituem um factor preditivo independente de maior risco de acontecimentos clínicos adversos, de mortalidade, de declínio funcional e de maior número de reinternamentos.

A hiperactividade do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenérgico, as alterações de ritmo cardíaco e a presença de altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, presentes nos doentes deprimidos e também nos doentes com IC, são alguns dos mecanismos fisiopatológicos que podem agravar o prognóstico da IC ou desencadear o seu aparecimento em populações vulneráveis. Falta, no entanto, desenvolver investigação que permita avaliar o efeito de outros mecanismos, entre os quais o do aumento da agregação plaquetária que acompanha a depressão, no desencadear de acidentes trombóticos que possam agravar a evolução da IC.

Como intervir para prevenir o aparecimento de depressão em doentes com IC? As clínicas de IC têm um papel importante na melhoria da evolução da doença cardíaca e na redução da mortalidade, mas parecem também reforçar a rede de suporte social e permitir a detecção e

tratamento precoce dos quadros depressivos. Intervenções destinadas a aumentar o controlo e os mecanismos de adaptação à doença cardíaca têm mostrado ser igualmente benéficas.

Os cardiologistas e médicos de família devem estar atentos à possibilidade de aparecimento de um quadro depressivo em doentes com IC, particularmente nos mais predispostos: os do sexo feminino, com abuso álcool, vivendo sozinhos, recorrendo menos aos serviços de saúde e com situações cardíacas mais graves.

A articulação entre psiquiatras e cardiologistas, promovendo a discussão de casos clínicos e aumentando os conhecimentos destes sobre a detecção e tratamento dos quadros psiquiátricos mais frequentes, pode contribuir de forma particular para uma abordagem terapêutica mais eficaz da depressão nos doentes com IC.

O tratamento da depressão nestes doentes deverá incluir uma avaliação dos aspectos psicológicos e sociais, reforço da relação médico-doente e da rede de apoio familiar e social e terapêutica com antidepressivos. Os inibidores da recaptção da serotonina são os fármacos de eleição devido à sua eficácia e segurança. Nalguns casos poderá ser necessário recorrer a uma psicoterapia estruturada.

A inexistência de ensaios clínicos aleatorizados e controlados com antidepressivos em doentes com IC torna-os uma prioridade, não só para comprovar a sua eficácia mas também para avaliar o efeito do tratamento da depressão no prognóstico da doença cardíaca.

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Royal College of General Practitioners, Office of Population Census and Survey, and Department of Health and Social Security. Morbidity statistics from general practice: fourth national study, 1991-92. London, HSMO, 1995
2. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(2):301-6
3. Philips SJ, Wishnant JP, O'Fallon WM, Frye RL. Prevalence of cardiovascular disease and diabetes mellitus in residents of Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1990;65:344-59
4. Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Huygn FJA, Lagro-Jansen ALM. Diseases in general practice. Utrecht, The Netherlands: Bunge, 1990
5. Ceia F, Fonseca C, Mota T et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:531-9
6. Bonneux L, Barendregt JJ, Meeter K, Bolsel GJ, van der Maas PJ. Estimating morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future rise in heart failure. *Am J Public Health* 1994;84:20-8
7. Eriksson H. Heart failure: a growing public health problem. *J Intern Med* 1995;237:135-41
8. Sullivan M, Simon G, Spertus J, Russo J. Depression-related costs in heart failure care. *Arch Intern Med* 2002; 162(16):1860-6

9. Kessler RCD, McGonagle KA, Zhao S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19
10. Johnson J, Weissman MM, Klerman GL. Service utilization and social morbidity associated with depressive symptoms in the community. *JAMA* 1992;268(2):199-200
11. Regier DA, Boyd JH, Burke JD Jr et al. One-month prevalence of mental disorders in the United States. Based on five Epidemiologic Catchment Area sites. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(11):977-86
12. Oakley-Browne MA, Joyce PR, Wells JE, Bushnell JA, Hornblow AR. Christchurch Psychiatric Epidemiology Study, Part II: six month and other period prevalences of specific psychiatric disorders. *Austr N Z J Psychiatry* 1989;23(3):327-40
13. Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, Berry S, Greenfield S, Ware J. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989;262(7):914-19
14. Broadhead WE, Blazer DG, George LK, Tse CK. Depression, disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologic survey. *JAMA* 1990;264:2524-28
15. Murray CJ, López AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study. *Lancet* 1997 May 17;349 (9063):1436-42
16. Gottlieb SS, Khatta M, Friedman E, et al. The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(9):1542-9
17. Westlake C, Dracup K, Fonarow G, Hamilton M. Depression in patients with heart failure. *J Cardiac Fail* 2005;11(1):30-5
18. Haworth JE, Moniz-Cook E, Clark AL, Wang M, Waddington R, Cleland JCF. Prevalence and predictors of anxiety and depression in a sample of chronic heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2005;7:803-8
19. Guallar-Castillón P, Magarinos-Losada MM, Montoto-Otero et al. Prevalence of depression and associated medical and psychosocial factors in elderly hospitalized patients with heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(8):770-8
20. Freedland KE, Rich MW, Skala JA, Carney RM, Davila-Roman VG, Jaffe AS. Prevalence of depression in hospitalized patients with congestive heart failure. *Psychosom Med* 2003;65(1):119-28
21. Koenig HG. Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure. *Gen Hosp Psychiatry*. 1998;20(1):29-43
22. Fulop G, Strain JJ, Stettin G. Congestive heart failure and depression in older adults: clinical course and health services use 6 months after hospitalization. *Psychosomatics*. 2003;44(5): 367-73
23. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1527-37
24. Havranek EP, Spertus JA, Masoudi FA, Jones PG, Rumsfeld JS. Predictors of the onset of depressive symptoms in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(12): 2333-8
25. Jiang W, Kuchibhatla M, Cuffe MS et al. Prognostic value of anxiety and depression in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2004;110(22):3452-6
26. Jünger J, Schellberg D, Muller-Tasch T et al. Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:261- 67
27. Murberg TA, Furze G. Depressive symptoms and mortality in patients with congestive heart failure: a six-year follow-up study. *Med Sci Monit*, 2004;10(12):CR643-648
28. Vaccarino V, Kasl SV, Abramson J, Krumholz HM. Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38: 199-205
29. Jiang W, Alexander J, Christopher E, et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001;161(15):1849-56
30. Luber MP, Meyers BS, Williams-Russo PG et al. Depression and service utilization in elderly primary care patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9(2):169-76
31. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-18.
32. Laprerie AL, Hossler V, Stora O et al. Education and multi-disciplinary management in chronic heart failure. *Presse Med*, 2007; Apr 10 [Epub].
33. Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM. Why is depression bad for the failing heart? A review of the mechanistic relationship between depression and heart failure. *J Card Fail* 2004;10:258-71
34. Konstam V, Moser DK, De Jong MJ. Depression and anxiety in heart failure. *J Card Fail* 2005;11:455-63
35. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Avorn J. Noncompliance with congestive heart failure therapy in the elderly. *Arch Intern Med* 1994;1:145-9
36. McDermott MM, Schmitt B, Wallner E. Impact of medication nonadherence on coronary heart disease outcomes. A critical review. *Arch Intern Med* 1997;157:1921-29
37. Wang PS, Bohn RL, Knight E, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Noncompliance with antihypertensive medications: the impact of depressive symptoms and psychosocial factors. *J Gen Intern Med* 2002;17(7):504-11
38. Glazer KM, Emery CF, Frid DJ, Banyasz RE. Psychological predictors of adherence and outcomes among patients in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 2002;22(1):40-6
39. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000;160(14):2101-7

40. Schweitzer RD, Head K, Dwyer JW. Psychological factors and treatment adherence behavior in patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 2007;22(1):76-83
41. Krumholz HM, Butler J, Miller J et al. Prognostic importance of emotional support for elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation* 1998;97(10):958-64
42. Murberg TA. Long-term effect of social relationships on mortality in patients with congestive heart failure. *Int J Psychiatry Med* 2004;34(3):207-17
43. Struthers AD, Anderson G, Donnan PT, MacDonald T. Social deprivation increases cardiac hospitalisations in chronic heart failure independent of disease severity and diuretic non-adherence. *Heart* 2000;83(1):12-6
44. Wade TD, Kendler KS. The relationship between social support and major depression: cross-sectional, longitudinal, and genetic perspectives. *J Nerv Ment Dis* 2000;188(5):251-8
45. Barefoot JC, Brummett BH, Clapp-Channing NE et al. Moderators of the effect of social support on depressive symptoms in cardiac patients. *Am J Cardiol* 2000;86(4):438-42
46. Barefoot JC, Burg MM, Carney RM et al. Aspects of social support associated with depression at hospitalization and follow-up assessment among cardiac patients. *J Cardiopulm Rehabil* 2003;23(6):404-12
47. Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J*. 2000;140(4 Suppl):77-83
48. 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
49. Blum A, Miller H. Pathophysiological role of cytokines in congestive heart failure. *Annu Rev Med* 2001;52:15-27
50. Wollert KC, Drexler H. The role of interleukin-6 in the failing heart. *Heart Fail Rev* 2001;6(2):95-103
51. Pasic J, Levy EC, Sullivan MD. Cytokines in depression and heart failure. *Psychosom Med* 2003;65(2):181-93
52. Nemeroff CB, Musselman DL. Are platelets the link between depression and ischemic heart disease? *Am Heart J*. 2000;140(4 Suppl):57-62
53. Lainscak M, Keber I. Heart failure clinic in a community hospital improves outcome in heart failure patients. *Swiss Med Wkly* 2006;136(17-18):274-80
54. Dafoe W, Huston P. Current trends in cardiac rehabilitation. *CMAJ* 1997;156(4):527-32
55. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA et al. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med* 1999;159(19):2349-56
56. Karmisholt K, Gotzsche PC. Physical activity for secondary prevention of disease. Systematic reviews of randomised clinical trials. *Dan Med Bull* 2005;52(2):90-4
57. Van Dixhoorn J, White A. Relaxation therapy for rehabilitation and prevention in ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12(3):193-202.
58. Scholz U, Knoll N, Snichotta FF, Schwarzer R. Physical activity and depressive symptoms in cardiac rehabilitation: long-term effects of a self-management intervention. *Soc Sci Med* 2006;62(12):3109-20.
59. Klein DM, Turvey CL, Pies CJ. Relationship of coping styles with quality of life and depressive symptoms in older heart failure patients. *J Aging Health*. 2007;19(1):22-38
60. Dracup K, Westlake C, Erickson VS, Moser DK, Caldwell ML, Hamilton MA. Perceived control reduces emotional stress in patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2003;22(1):90-3
61. Lespérance F, Frasare-Smith N. Depression in patients with cardiac disease: a practical review. *J Psychos Res* 2000;48:379-91
62. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002;288(6): 701-9
63. Lespérance F, Frasare-Smith N, Koszycki D et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007;297(4):367-79.
64. Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279(4):287-9
65. 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
66. The ENRICHD Investigators Writing Committee. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction. The Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomised Trial. *JAMA* 2003;289:3106-16