



Tramitação Editorial:

ISSN: **2595-1661**

Data de submissão: **01/11/2020**

Data de reformulação: **09/11/2020**

Data do aceite: **10/11/2020**

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4275851>

Publicado: **16-11-2020**

RELAÇÃO DO DIABETES MELLITUS TIPO II COM A DEPRESSÃO E O TRATAMENTO COM ANTIDEPRESSIVOS

RELATIONSHIP OF DIABETES MELLITUS TYPE II TO DEPRESSION AND TREATMENT WITH ANTIDEPRESSANTS

*Francisco Felipe Almeida Rodrigues¹
Laércio Rodrigues de Brito²
Haline Gerica de Oliveira Alvim³*

RESUMO

A associação entre o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a presença de depressão tem sido apresentada na literatura por diversos autores, os sintomas aparentes relacionados à hiperglicemia, como o cansaço excessivo e a fraqueza podem ter pontos positivos para o início dos sintomas depressivos, assim como a responsabilidade do tratamento, as restrições alimentares e os efeitos adversos no uso dos medicamentos antidepressivos. Dentre os quais destacam-se como fatores de risco comumente associado ao desenvolvimento do quadro depressivo em pacientes portadores do diabetes estão: idade, obesidade, bem como o aumento da quantidade de medicamentos em uso, como os antidepressivos. Dessa forma, o presente estudo enquadra-se como uma revisão sistemática, e busca compreender melhor sobre a relação da diabetes mellitus com a depressão e as possíveis implicações do uso de antidepressivos sobre as alterações metabólicas, especificamente, nível glicêmico. Através dos artigos analisados, pode-se considerar

¹ Graduando em Farmácia pela Faculdade Sena-Aires, FACESA, GO, Brasil.

² Graduando em Farmácia pela Faculdade Sena-Aires, FACESA, GO, Brasil.

³ Possui graduação em Química Bacharelado pela Universidade de Brasília (2011), mestrado em Tecnologias Química e Biológica pela Universidade de Brasília (2013) e doutorado em Química pela Universidade de Brasília (2017).

que existe uma relação entre o diabetes mellitus e aumento dos sintomas depressivos clínicos. Esta relação abrange tanto no controle metabólico quanto em aspectos adaptativos, como, fatores socioeconômicos, a não aceitação da doença, baixa escolaridade, estilo de vida, histórico familiar. Observou-se os antidepressivos da classe dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (*ISRS*) apresentam um efeito positivo no tratamento da depressão em pacientes portadores do DM2. Os antidepressivos dessa classe mais estudados foram a Sertralina e a Fluoxetina e os mesmos foram eficazes no tratamento da depressão e uma melhora do controle glicêmico.

PALAVRAS-CHAVES: Diabetes Mellitus Depressão. Doenças Crônicas.

ABSTRACT

The association between type 2 diabetes mellitus (DM2) and the presence of depression has been presented in the literature by several authors, the apparent symptoms related to hyperglycemia, such as excessive tiredness and weakness may have positive points for the onset of depressive symptoms, as well as responsibility for treatment, dietary restrictions and adverse effects in the use of antidepressant drugs. Among those that stand out as risk factors commonly associated with the development of depressive symptoms in patients with diabetes are: age, obesity, as well as the increase in the amount of drugs in use, such as antidepressants. Thus, this study is a systematic review, and seeks to better understand the relationship between diabetes mellitus and depression and the possible implications of the use of antidepressants on metabolic changes, specifically, glycemic level. Through the analyzed articles, it can be considered that there is a relationship between diabetes mellitus and an increase in clinical depressive symptoms. This relationship covers both metabolic control and adaptive aspects, such as socioeconomic factors, non-acceptance of the disease, low educational level, lifestyle, family history. Antidepressants of the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) class have been shown to have a positive effect on the treatment of depression in patients with DM2. The most studied antidepressants in this class were Sertraline and Fluoxetine and they were effective in treating depression and improving glycemic control.

KEYWORDS: Diabetes Mellitus. Depression. Chronic Diseases.

1. INTRODUÇÃO

A associação entre o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a presença de depressão tem sido apresentada na literatura por diversos autores^{1,2}, quando comparado a pessoas sem diabetes, pacientes que vivem com DM2 apresentam um risco maior de desenvolver a depressão, por mecanismos ainda não bem esclarecidos, o que motiva a necessidade de mais investigações relacionadas ao tema³. Estudos realizados levantam a questão do impacto negativo do transtorno depressivo na vida dos pacientes que já se encontram vivendo com DM2, o que pode causar um descontrole glicêmico⁴, reduzir a adesão ao tratamento⁵, comprometer as taxas de complicações do diabetes⁶, aumentar morbidades e mortalidade^{7,8}, causando aumento dos custos ao sistema de saúde e diminuição da qualidade de vida aos pacientes^{9,10}.

Alguns dos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento dos sintomas depressivos em pacientes portadores do diabetes estão: idade, obesidade, bem como o aumento da quantidade de medicamentos em uso¹¹. Os sintomas relacionados às alterações na glicose, como o cansaço excessivo, podem contribuir para o início dos

quadros depressivos¹², assim como a obrigação do tratamento, somado às restrições alimentares e aos efeitos adversos dos medicamentos para o tratamento do diabetes, também podem contribuir para um impacto negativo no humor desses pacientes.

As expectativas negativas de saúde em relação ao futuro, considerando o efeito das complicações em longo prazo do diabetes, podem ser fatores facilitadores do surgimento dos sintomas depressivos¹³.

Todos os fatores supracitados podem afetar os mecanismos biológicos que envolvem a ativação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal, o metabolismo das aminas biogênicas como a serotonina, noradrenalina e dopamina no sistema nervoso central e a síntese de citocinas pró-inflamatórias^{14,15}.

O sistema monaminérgico tornou-se atualmente o principal sistema que envolve a neurobiologia da depressão, e já existem fármacos que atuam como antidepressivos e que seus mecanismos de ação se baseiam no aumento da serotonina (5-HT) especificamente na fenda sináptica¹⁶. Entende-se que o efeito dos antidepressivos inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRSS) não depende somente da ação das monoaminas, pois, uma vez que a concentração das monoaminas na fenda sináptica aumentam, logo se inicia o tratamento, porém o seu efeito terapêutico irá surgir somente semanas mais tarde^{17,18}.

Estudos realizados em roedores mostraram que os agonistas seletivos do receptor 5HT-4 apresentam efeitos terapêuticos que são relativamente rápidos (3 a 4 dias)¹⁹. O sistema serotoninérgico faz parte do desenvolvimento dos sistemas cerebrais envolvidos no ajuste emocional do ser humano adulto. As alterações serotoninérgicas em uma fase precoce do desenvolvimento podem ocasionar o surgimento de sintomas depressivos²⁰. O aumento das monoaminas na fenda sináptica pode causar alterações na neuroplasticidade decorrentes das modificações na transcrição e translação. Fato este, pode ser explicado como a provável diferença de tempo entre a tomada do antidepressivo e o seu efeito no organismo¹⁷. A neurotransmissão serotoninérgica faz parte tanto da neurobiologia de depressão quanto das alterações dos comportamentos de compulsividades, ansiedade, e participa também nas desordens neuropsiquiátricas, mudanças de humor, personalidade, esquizofrenia, desordens alimentares, e também na neurobiologia da dor^{21,22}. Pacientes depressivos sofrem redução da síntese de 5-HT e o aumento da expressão da oxidase das monoaminas a MAO-A, enzima que metaboliza as monoaminas^{23,24}.

O tratamento com antidepressivos é fundamental na terapia contra os sintomas depressivos, bem como ações de estratégias psicossociais, como a psicoterapia também contribuem para o tratamento. Dados na literatura indicam que o tratamento do diabetes mellitus pode ser atrapalhado quando o paciente apresenta sintomas depressivos. Por se tratar de uma doença onde os sintomas são: tristeza, humor deprimido, perda de energia ou fadiga acentuada, isto pode fazer com que o paciente se sinta desestimulado e desista do tratamento.

De acordo com Miranda Van Tilburg um número bem expressivo dos portadores da DM2 são pessoas solteiras que não possuem conhecimento adequado sobre o quadro de sua doença, o que leva muitas delas a não aceitarem e tratarem a DM2 de forma mais adequada. No artigo de Miranda Van Tilburg, estes fatores somados a falta de entendimento de sobre a doença e suas complicações, a baixa escolaridade, dificuldades financeiras contribuem para o desenvolvimento do quadro depressivo.²⁵

2. MATERIAL E METÓDOS

Trata-se de uma revisão literária de abordagem qualitativa que permite uma ampla abordagem sobre o tema exposto, proporcionando conhecimento e incorporação da aplicabilidade definição de conceitos de resultados e estudos.

Deu-se início a coleta em março de 2020, onde foram 08 meses de levantamento de dados e estudos relevantes para a pesquisa em questão. Foram considerados os critérios de inclusão e exclusão na pesquisa, os critérios de inclusão de artigos no presente estudo foram: artigos que abordassem a temática na língua portuguesa e língua inglesa disponíveis na integral e que atingisse o objetivo proposto, publicados entre 2010 a 2019 indexados nos bancos de dados Pubmed, Lilacs, Scielo, e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), totalizando 11 artigos. Foram excluídos da pesquisa, artigos que não estavam completos na base de dados, assim como os escritos em espanhol.

Para o levantamento dos artigos foram utilizados os seguintes termos pesquisados nos Descritores em Ciência da Saúde (DECS): Diabetes mellitus, depressão, doenças crônicas.

A análise dos estudos selecionados, em relação ao delineamento de pesquisa, pautou-se em, artigos que tratassem diretamente sobre os fatores desencadeantes da relação do diabetes mellitus e os sintomas depressivos, sendo que tanto a análise quanto a síntese dos dados extraídos dos artigos foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, contar, e descrever, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão.

3. Revisão Bibliográfica

O diabetes mellitus é uma doença crônica de ordem metabólica, sendo caracterizado por hiperglicemia, ocasionado uma elevação da glicose no sangue¹⁶. É uma doença causada pela falta produção de insulina, o corpo não consegue produzir a insulina ou não consegue distribuí-la adequadamente²⁶.

De acordo com Sociedade Brasileira de Diabetes, no Brasil em 2019, há mais de 13 milhões de pessoas vivendo com o diabetes, o que resulta em 6,9% da população²⁷. Haviam 415 milhões de pessoas adultos vivendo com diabetes no mundo em 2015, estima-se que em 2040 esse número poderá chegar a 642 milhões, revelando que a quantidade de pessoas portadores portadoras do DM2 está aumentando no mundo todo. Segundo a Federação Internacional de Diabetes, a doenças se tornou uma das maiores emergências de saúde no mundo no século XXI. Em 2015, a prevalência de pessoas adultas com diabetes no Brasil era de 10,4%, chegando a aproximadamente 14,5 milhões de pessoas adultas com a doença e as previsões para 2040 mostram que esse número pode chegar a 23,3 milhões²⁸.

A população portadora do diabetes mellitus está entre as faixas etárias de 40 a 59 anos de idade, e 46,3% destes doentes permanecem não diagnosticados²⁹. O aumento do sedentarismo, as mudanças de vida e os maus hábitos alimentares estão cada dia mais presentes na vida da população, e com isso a consequência no aumento do diabetes. Comprovando uma maior probabilidade no aumento de doenças crônicas e se tornando um grande problema de saúde pública³⁰. Além disso, de acordo com as pesquisas, umas das ocorrências mais comuns são em pessoas de baixa escolaridade, 7,5% das pessoas de poucos estudos convivem com o diabetes, contra 3,7% das pessoas com nível de escolaridade mais alto, diferença e 50%³¹.

1.2 Depressão e seus Mecanismos Fisiopatológicos

O transtorno da depressão é uma doença mental que acomete cerca de 121 milhões de indivíduos no mundo todo, e cerca de 850.000 pessoas cometem suicídio anualmente. A estimativa de depressão ao longo da vida das pessoas no geral é de 10-25% para mulheres e 5-12% para homens³².

A perturbação de desregulação disruptiva do humor (ligada as crianças), a perturbação depressiva, a perturbação de adaptação com humor depressivo e a perturbação depressiva persistente (distímia), fazem parte dos quatro principais estados depressivos. Todos estes com uma característica em comum que é a presença de humor deprimido, sentimento de vazio seguido alterações somáticas e cognitivas que afetam consideravelmente a capacidade de funcionamento do indivíduo³³.

Os sintomas relacionados a depressão incluem tanto o emocional quanto o biológico. Os sintomas biológicos estão relacionados ao retardo da ação e dos pensamentos, e os sintomas emocionais estão relacionados aos pensamentos negativos, infelicidade, pessimismo e humor depressivo. O transtorno depressivo pode ser caracterizado como um distúrbio afetivo (alterações do humor), o qual pode ser classificada como alterações livres, próxima da normalidade até a depressão mais grave. Se trata da depressão psicótica, onde ela vem acompanhada de delírios e alucinações. A depressão se tornou umas das principais causas de mortes prematuras no mundo, pacientes depressivos além de sofrerem com a doença, sofrem um alto risco de cometerem suicídio, e também com a probabilidade de morrerem de outras doenças como, cardíacas ou até mesmo de câncer³⁴. Segundo o Kessler et. al., estima-se que aproximadamente 25% das mulheres, e que cerca de 16% dos homens no mundo poderão desenvolver pelo menos algum quadro de sintomas depressivos ao longo da vida³⁵.

Os medicamentos usados para tratar os transtornos da depressão são eficazes, pois atuam-no cérebro corrigindo transmissões neuroquímicas do sistema nervoso, normalizando o estado de humor do paciente (variação entre alegria e tristeza), porém os efeitos adversos apresentados a curto e longo prazo são variados, os mais comuns são sonolência, ganho de peso, sedação, cansaço, o que varia conforme o distúrbio³⁶. As principais classes farmacológicas de antidepressivos que se destacam por apresentarem resultados eficazes no mecanismo de ação proposto, os antidepressivos tricíclicos (ADT), inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da monoamina oxidase (IMAO), e os inibidores seletivos de recaptação de serotonina-norepinefrina (IRSN)³⁷.

1.3 Inibidores da Monoaminoxidase e seus efeitos farmacológicos

Os Inibidores da Monoaminoxidase (**IMAO**) fazem parte da primeira classe de fármacos com efeitos antidepressivos relativamente específicos (Moclobemida, Selegilina, Tranilcipromina)³⁸. Atualmente, não apresentam tanto utilização sendo ultrapassados por outras classes de antidepressivos, cujo seus benefícios clínicos foram considerados melhores e efeitos adversos, em geral, são menores que os dos IMAOs.

De forma geral, esses fármacos causam inibição irreversível da enzima e não existe diferença entre as duas isoenzimas principais. A descoberta de inibidores reversíveis que mostram seletividade para isozimas reacendeu o interesse por essa classe de fármacos. Apesar de vários estudos mostrarem redução da atividade da MAO plaquetária em certos grupos de pacientes depressivos, não há comprovações claras de que a atividade anômala da MAO esteja envolvida na patogênese da

depressão. O principal efeito dos IMAOs é aumentar a concentração citoplasmática das monoaminas nas terminações nervosas, sem afetar de forma expressiva os depósitos vesiculares que são liberados por estimulação nervosa³⁴.

1.4 Antidepressivos Tricíclicos e seus Mecanismos de Ação

O principal mecanismo de ação de imediato dos Antidepressivos Tricíclicos (ADTs) é bloquear o resgate das aminas pelas terminações nervosas, por competição pelo ponto de ligação do transportador de aminas. A maioria dos ADTs inibem a captura de norepinefrina e de 5-HT, mas o efeito é bem menor sobre a captura de dopamina. Sugere-se que a melhora dos sintomas emocionais reflita principalmente aumento na transmissão mediada por 5-HT, enquanto a melhora dos sintomas biológicos resulte da facilitação da transmissão noradrenérgica. A identificação se torna mais complexa pelo fato de os principais metabólitos dos ADTs possuírem uma atividade farmacológica considerável (em alguns casos mais que a do fármaco de origem) e costumarem diferir do fármaco de origem com respeito à sua seletividade pela norepinefrina/5-HT. Além de seus efeitos com relação a captura de aminas, a maioria dos ADTs tem o poder de afetar outros receptores, incluindo os receptores colinérgicos muscarínicos, os receptores de histamina e os receptores de 5-HT. Os efeitos antimuscarínicos dos ADTs não ajudam para seus efeitos antidepressivos, mas são responsáveis por vários efeitos adversos³⁴.

3.1 Diabetes Mellitus tipo II e a Depressão

Estudos mostram que existe uma relação considerável entre o diabetes mellitus e a depressão^{39,40,41,42,43}. Acredita-se que o DM2 pode causar os sintomas depressivos devido ao grande impacto da doença sobre a vida das pessoas^{16,43,44}. Os sintomas da depressão tem se mostrado um inimigo nas dificuldades enfrentadas pelo paciente portador do DM2 ao longo de sua vida, principalmente quando se trata do convívio social, pois há uma relação direta com a autoestima que está comprometida, e ao tratamento com o uso contínuo de medicações e sem os devidos cuidados com a doença. Quando se agravam, pode causar fragilidade e afetar psicologicamente os pacientes. Os pacientes diabéticos correm três vezes mais o risco de adquirirem a depressão tendo em vista a população adulta não diabética⁴⁵.

Estudos apontam que existe uma hipótese de que a depressão pode estar ligada diretamente com a resistência de insulina, causando o seu aumento, e com relação aos fatores fisiopatológicos do diabetes, os sintomas depressivos podem piorar na adesão do tratamento da doença. Esse fator pode ocorrer devido a alterações no sistema nervoso central (SNC), na qual a depressão aparece juntamente com as complicações do diabetes e a até mesmo estimular uma piora na doença. Pacientes diabéticos com sintomas depressivos apresentam uma maior resistência às medidas de tratamento de ambas as doenças. Uma má aceitação à prática do uso adequado das medicações e do autocuidado podem aumentar de fato a gravidade dos sintomas depressivos⁴⁶.

Na Dinamarca, foi realizado um estudo de coorte de base populacional de 2.454.532 adultos, incluindo 477.133 (19,4%) com depressão, 223.174 (9,1%) com DM e 95.691 (3,9%) com ambos, entre os anos de 2007 a 2013 concluiu que pacientes depressivos apresentam um maior risco de desenvolver a demência⁴⁷.

3.2 A relação Bidirecional e os Mecanismos Fisiopatológicos entre as Duas Vias DM e a Depressão.

Segundo as teorias, existe uma relação bidirecional entre a depressão e o DM2, onde aponta que o DM2 tanto pode levar ao desenvolvimento de depressão, como a depressão também pode levar ao surgimento do DM2.

De acordo com dados da literatura, observa-se a existência de um fluxo bidirecional no que tange as duas doenças diabetes mellitus e depressão, visto que tanto portadores da DM2 podem desenvolver depressão em decorrência da doença, quanto portadores de depressão podem vir a desenvolver quadro de diabetes.^{48,49,50,51}

Existe a ideia de que as respostas biológicas relacionadas aos sintomas de estresse e esgotamento podem contribuir para o desenvolvimento do diabetes em homens e mulheres de formas diferentes. Para explicar essa distinção, podemos abordar os diferentes mecanismos de enfrentamento da patologia ou respostas biológicas entre o homem e a mulher, isto surge ao longo da vida no mesmo ritmo em que os sintomas depressivos começam a predominar e mostrar padrões mais específicos, incluindo também uma resposta inflamatória e /ou descontrole do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA), que contribuem para o aumento nos fatores de risco para o DM2. Embora ainda permaneça desconhecido se esta relação está realmente interligados⁵².

Somado a este fator, pode-se acrescentar a questão dos hábitos alimentares, que contribuem significativamente no desenvolvimento e resposta inflamatória no organismo do indivíduo. Segundo Rafael T. Mikolajczyk 2009., as pessoas do sexo feminino com sintomas depressivos tendem adquirir hábitos menos saudáveis (especialmente no aumento do consumo de doces) em resposta ao estresse, o que pode levar a diversas alterações devido ao aumento do nível de glicose no sangue, dentre os quais o aumento de peso, que diversos estudos já apontam como fator de risco para o desenvolvimento da DM2⁵².

Uma meta análise de revisão sistemática foi elaborado por Briana Mezuk com o objetivo de examinar as relações prospectivas bidirecionais entre depressão e diabetes tipo2. Esta pesquisa foi conduzida usando Medline para publicações de 1950 a 2007. Dois conjuntos de estimativas de risco agrupadas foram calculados usando efeitos aleatórios: depressão prevendo diabetes tipo 2 e diabetes tipo 2 prevendo depressão. A depressão está relacionada a um risco maior de 60% do diabetes mellitus. O diabetes está relacionado a um risco mais baixo de depressão. As literaturas apresentam estudos longitudinais o qual concluíram que os níveis elevados de depressão estão relacionados ao aumento significativo nas taxas de aumento do diabetes^{49,54,55}.

Outro estudo feito, demonstrou que, pacientes quando comparados a pessoas sem diabetes, aqueles portadores do DM2 apresentam 24% maior o risco de desenvolverem a depressão, esse mecanismo ainda não foi devidamente esclarecido, o que comprova uma maior necessidade de pesquisas relacionadas ao tema⁵⁰.

Amit Raval, chegou à conclusão de que um dos principais fatores de risco relacionados ao surgimento da depressão em pacientes portadores do DM2 está a idade, obesidade central, outras doenças crônicas, bem como também o aumento da quantidade de medicamentos usados, através de um estudo elaborado em um hospital na Índia, o qual foram avaliados homens e mulheres com idades variadas⁵⁶.

Os mecanismos biológicos de relação do DM2 e a depressão são extremamente complexos. Os sintomas aparentes relacionados à hiperglicemia, como o cansaço excessivo e a fraqueza podem dar início aos sintomas da depressão, assim como a responsabilidade do tratamento, as restrições alimentares e os efeitos

adversos no uso dos medicamentos, que podem contribuir de forma negativa no humor desses pacientes⁵⁵.

Entre os meses de dezembro de 2014 a maio de 2015, foi realizado um estudo observacional longitudinal, através de um questionário nos ambulatórios de psiquiatria e endocrinologia do Hospital Regional de Maringá (HUM) da Universidade de Maringá, onde foram selecionados 74 pessoas divididas em 4 grupos: grupo 1, pacientes sem DM2 e sem uso de medicamentos antidepressivos; grupo 2, pacientes sem DM2 em uso de medicamentos antidepressivos; grupo 3, pacientes com DM2 sem uso de medicamentos antidepressivos; grupo 4, pacientes com DM2 em uso de medicamentos antidepressivos. Dentre as pacientes com DM2 tratadas com medicamentos antidepressivos, o grupo 2 teve quatro pacientes tratadas com ISRS, dentre eles citalopran 20mg, paroxetina 20mg e sertralina 50mg, dez pacientes tratados com antidepressivos tricíclicos, entre eles amitriptilina 25mg, clomipramina 25mg, imipramina 25mg e 75mg e nortriptilina 25mg, duas pacientes estavam em uso de outros antidepressivos, venlafaxina 150mg e duloxetina 30mg. O grupo 4 apresentou oito pacientes em uso de ISRS, entre eles fluoxetina 20mg e sertralina 50mg e três pacientes em uso de antidepressivos tricíclicos, dos quais, nortriptilina 25mg e amitriptilina 25mg.

Observou-se que o uso de antidepressivos em pacientes com DM2 ou não (grupos 4 e 2, respectivamente) diminuíram significativamente os sintomas depressivos após a primeira coleta, mostrando assim, uma eficácia dos medicamentos antidepressivos em tratar esses sintomas. Pacientes portadores do DM2 que não fazem o uso de antidepressivos (grupo 3) mantiveram os sintomas depressivos no mesmo nível ao longo das entrevistas em tão alto nível de sintomas depressivos quanto aqueles sem DM2, porém diagnosticados com depressão e em uso de antidepressivos (grupo 2). Esses resultados comprovam a ideia de que a presença de DM2 é um fator que predispõe à presença de sintomas depressivos que são consideravelmente reduzidos pelo uso de antidepressivos e há eficácia comparável entre as classes de antidepressivos, através da análise dos dados analisados⁵⁷.

Dados a este respeito também foram coletados em outro estudo realizado, também via questionários no Hospital de Santa Maria em Lisboa, Associação Portuguesa da Diabetes e Unidade de Saúde Familiar de Alfovelos, estudo este realizado por Carlos Gois em 2011, por um período de 6 meses, usando 3 meses para tratamento agudo da depressão e 3 meses para tratamento de continuação, conduzido em diabéticos tipo 2, onde foram selecionados 34 pacientes, em que 17 receberam terapia interpessoal e 17 foram medicados com Sertralina. Concluiu-se que o tratamento interpessoal (IPT) tem resultados semelhantes à medicação com Sertralina em termos de melhoria dos sintomas depressivos na diabetes tipo 2. O início do efeito da psicoterapia parece ser mais lento do que a ação da Sertralina⁵⁸.

Neste contexto, no ano de 1995 realizou-se um estudo, pelo pesquisador Patrick Lustman, no qual foram observados os efeitos da utilização da nortriptilina através de ensaios clínicos, em pacientes diabéticos ao longo de 8 semanas, e a eficácia do tratamento. Porém os autores identificaram que uma quantidade significativa de pacientes ainda apresentava sintomas depressivos. O critério utilizado para o ajuste da dosagem administrada da nortriptilina pode ter sido de fato uma crítica para este estudo. A forma de utilização da medicação para tratamento aos pacientes sendo elas laboratoriais e não clínicas podem ter levado a uma dosagem menor da medicação. O uso da nortriptilina esteve associado a alterações no controle glicêmico. A redução dos valores de hemoglobina glicada analisada em pacientes diabéticos leva a crer que o tratamento dos sintomas da depressão pode levar a melhora relevante do

controle metabólico. Lustman e cols concluíram que a diminuição dos níveis glicêmicos pode estar relacionada ao efeito direto da nortriptilina na depressão, apesar de ter efeito de ação antagônica direto³⁹.

Diante disto, pode se considerar que existe uma relação entre o DM2 e aumento dos sintomas depressivos clínicos. Esta relação abrange tanto no controle metabólico quanto em aspectos adaptativos, como, fatores socioeconômicos, a não aceitação da doença, baixa escolaridade, estilo de vida, histórico familiar.

Estes dados, foram colocados na Tabela 1, na qual pode-se analisar os artigos citados, e outros mais. Observe que todos estabeleceram a mesma relação discutidas neste trabalho. Os dados do trabalho foram obtidos por meio de pesquisas.

Tabela 1. Tabela composta por resultados obtidos por meio dos artigos analisados referentes à a relação do diabetes com a depressão e o uso de antidepressivos.

| Artigo | Ano de publicação | Revista | Considerações |
|--|--------------------------|---|---|
| Diabetes Mellitus II e depressão – Uma Via Bidirecional. | | Semantic Scholar, publicado em 2016. | Concluiu que, o uso da Sertralina mostrou-se eficaz na prevenção de recorrência de depressão em pacientes diabéticos. |
| Relação do diabetes mellitus com a depressão e seus mecanismos fisiopatológicos: uma revisão. | | e-Revista Facitec, Vol. 11, Nº 1 (2020). | Este artigo concluiu que, Pessoas do sexo feminino estão mais pré-dispostas a terem o diabetes acompanhado da depressão, pacientes solteiros, nível de baixa escolaridade, o que dificulta a atenção médico-paciente, a não aceitação da doença também é um fator de alta influencia para tornar o paciente deprimido, pois não trata de maneira correta. |
| Diabetes mellitus e depressão: uma revisão sistemática | | Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, Fev 2003, Volume 47 Nº 1 Páginas 19 – 29. | Conclui-se que a adesão ao tratamento da depressão contribui para a melhora dos níveis glicêmicos, melhorando assim, diversos sintomas relacionados ao Diabetes Mellitus. |
| Associação entre a presença de diabetes mellitus tipo 2 e sintomas depressivos: estudo observacional sobre o tratamento com antidepressivos e as alterações metabólicas. | | Universidade Estadual de Maringá, publicado em 2016. | 1. O DM2 está relacionado à presença de sintomas depressivos em mulheres; 2. O uso de antidepressivos, especialmente os ISRS, apresentou evidência de melhorar o perfil glicêmico das pacientes com DM2. |

| | | |
|---|--|---|
| Assistência de Enfermagem à pacientes portadores de depressão decorrente de diabetes mellitus tipo 2. | Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos, Publicado em 20 de janeiro de 2020. | Este artigo concluiu que o profissional enfermeiro possui um papel fundamental quanto às complicações enfrentadas pelo paciente diabético acometido pela depressão. visto que tanto o diabetes como depressão são patologias que apresentam um índice de crescimento continuamente elevado devido ao aumento da urbanização, maior exposição à fatores de risco para o acometimento por DM. |
|---|--|---|

CONCLUSÃO

Apesar de não termos comprovações exatas da natureza desta relação entre o DM2 e a depressão, neste artigo podemos concluir que através dos estudos avaliados os mesmos sugerem uma importante relação entre as duas patologias. As análises dos artigos estudados mostraram que, o DM2 está associado a um aumento dos sintomas depressivos, tanto clínicos quanto patológicos. É difícil estabelecer uma causa para esta relação dos sintomas depressivos, com o controle glicêmico, e as alterações do DM2. As dificuldades no diagnóstico de depressão no diabetes ainda são bem altas, em muitos casos a não aceitação da doença, e resistência do paciente em mudar o estilo de vida, como, a necessidade da prática exercícios físicos, reeducação alimentar e a adesão ao tratamento de forma correta. Tudo isso dificulta no diagnóstico. Os estudos apresentados nesta revisão nos possibilitaram entender melhor a diferença entre as classes dos antidepressivos e ação de cada um deles no organismo, principalmente do diabético. Podemos concluir que, os antidepressivos da classe dos ISRS (inibidores seletivos da recaptação da serotonina), apresentam um efeito positivo no tratamento da depressão em pacientes portadores do DM2. Os antidepressivos dessa classe mais estudados foram a Sertralina e a Fluoxetina e os mesmos foram eficazes no tratamento da depressão e uma melhora do controle glicêmico.

REFERÊNCIAS

1. Li C, Ford ES, Strine TW, Mokdad AH. Prevalence of depression among U.S. adults with diabetes: findings from the 2006 behavioral risk factor surveillance system. *Diabetes Care* 2008; 31:105–7. doi:10.2337/dc07-1154.
2. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: A systematic review. *J Affect Disord* 2012;142:S8–21.
3. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2010; 53:2480–6. doi:10.1007/s00125-010-1874-x.
4. Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, Clouse RE. Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2000; 23:618–23.
5. Gonzalez JS, Safren SA, Cagliero E, Wexler DJ, Delahanty L, Wittenberg E, et al. Depression, self-care, and medication adherence in type 2 diabetes: relationships across the full range of symptom severity. *Diabetes Care* 2007; 30:2222–7.

6. de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2001; 63:619–30.
7. Pan A, Lucas M, Sun Q, van Dam RM, Franco OH, Willett WC, et al. Increased Mortality Risk in Women with Depression and Diabetes Mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:42.
8. Scherrer JF, Garfield LD, Chrusciel T, Hauptman PJ, Carney RM, Freedland KE, et al. Increased risk of myocardial infarction in depressed patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:1729–34. doi:10.2337/dc11-0031.
9. Hutter N, Scheidt-Nave C, Baumeister H. Health care utilisation and quality of life in individuals with diabetes and comorbid mental disorders. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31:33–5.
10. Das R, Singh O, Thakurta RG, Khandakar MR, Ali SN, Mallick AK, et al. Prevalence of Depression in Patients with Type II Diabetes Mellitus and its Impact on Quality of Life. *Indian J Psychol Med* 2013; 35:284–9.
11. Raval A, Dhanaraj E, Bhansali A, Grover S, Tiwari P. Prevalence & determinants of depression in type 2 diabetes patients in a tertiary care centre. *Indian J Med Res* 2010; 132:195–200.
12. Rotella F, Mannucci E. Diabetes mellitus as a risk factor for depression. A meta-analysis of longitudinal studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99:98–104.
13. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2010; 53:2480–6. doi:10.1007/s00125-010-1874-x.
14. Champaneri S, Wand GS, Malhotra SS, Casagrande SS, Golden SH. Biological Basis of Depression in Adults with Diabetes. *Curr Diab Rep* 2010; 10:396–405.
15. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34:13–25.
16. Dalzochio, T., Bonho, L., Feksa, L. e Berlese, D. Uma ligação entre depressão e diabete mellitus. *Revista de ciências médicas*, 23, 91-99, 2014.
17. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 455(7215):894-902. 16 Oct 2008.
18. Harvey BH. Is major depressive disorder a metabolic encephalopathy? *Hum Psychopharmacol.* (5): 371-84 Jul; 23 2008.
19. Colunga-Rodríguez, C., García, J., Salazar-Estrada, J. y Angel-González, M. Diabetes tipo 2 y depresión en Guadalajara, México. 2005. *Revista salud pública*, 10(1), 137-149 2008.
20. Frokjaer VG, Vinberg M, Erritzoe D, Svarer C, Baare W, Budtz-Joergensen E, et al. High familial risk for mood disorder is associated with low dorsolateral prefrontal cortex serotonin transporter binding. *Neuroimage.* (2):360-6. Jun; 46 2009.
21. Brasil. Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e da agenda nacional e internacional de prioridades em saúde. Brasília, 2011.
22. Frokjaer VG, Mortensen EL, Nielsen FA, Haugbol S, Pinborg LH, Adams KH, et al. Frontolimbic serotonin 2A receptor binding in healthy subjects is associated with personality risk factors for affective disorder. *Biol Psychiatry.* 63(6):569 76. 15; Mar 2008.
23. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, J. R. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *IntJ Clin Pract.*; 61(12):2030 – 40 2007.
24. Frodl T, Reinhold E, Koutsouleris N, Donohoe G, Bondy B, Reiser M, et al. Childhood stress, serotonin transporter gene and brain structures in major depression. *Neuropsychopharmacology.* (6): 1383-90. 35; May 2010.

25. Van TM, Mccasckill CC, Lane JD. Depressed mood is a factor in glycemic control in type 1 diabetes. *Psychosom Med.* 63:551-5.; 2001.
26. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Políticas de saúde. *Diabete (diabetes mellitus): sintomas causas e tratamentos.* Brasília (DF); 2020.
27. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Algoritmo para o tratamento do diabetes tipo 2 – atualização 2011. Posicionamento oficial SBD número 3 – 2011. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/attachments/posicionamento/posicionamentosbd-n-03-2011.pdf>.
28. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas update poster.* 7 th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2015.
29. Guariguata, L.; Whiting, D. R.; Hambleton, I.; Beagley, J.; linnenkamp, U.; Shaw, J. E. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 103, no. 2, p. 137–149, Feb. 2014.
30. Corrêa K, Gouvêa GR, Silva MAV, Possobon RF, Barbosa LFLN, Pereira AC *et al.* Qualidade de vida e características dos pacientes diabéticos; Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Unicamp. Av. Limeira 901, Areião. 13414- 903 Piracicaba SP Brasil; 2015-2016.
31. Brasil. *Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e da agenda nacional e internacional de prioridades em saúde.* Brasília, 2011.
32. Kessler RC, McGonagle K a, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord.* 1993;29(2-3):85-96. doi:10.1016/0165-0327(93)90026- G.
33. *Perturbações, DSM-V Man Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais -Am Psychiatr Assoc Climepsi Ed.* 2014.
34. H. P. Rang, J. M. Ritter, R. J. Flower, G. Henderson. *Rang&Dale Farmacologia.* 8.ed. GEN Guanabara Koogan; 12 de janeiro de 2016.
35. Kessler, R. C.; Petukhova, M.; Sampson, N. A.; Zaslavsky, A. M.; Wittchen, H.-U. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, v. 21, no. 3, p. 169–184, Sept. 2012.
36. Baumeister, H.; Hutter, N.; Bengel, J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 9, p. CD008012, Jan. 2011.
37. Baumeister, H.; Hutter, N.; Bengel, J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus and depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 12, p. CD008381, 2012.
38. Hollister Le. Current antidepressant drugs: Their clinical use. *Drugs*, 1981, 22:129-152.
39. Lustman PJ, Giffith LS, Clouse RE, Freedland KE, Eisen AS, Rubin EH, et al. Effects nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med*; 59:241-50. 1997.
40. Constantino-Cerna, A., Bocanegra-Malca, M., León-Jiménez, F., & Díaz-Velez, C. Frecuencia de depresión y ansiedad em patients for diabetes tipo 2 atendidos em un hospital general de Chiclayo. *Revista médica herediana*, 196-210, 25 (4) 2014.
41. Doyle, T., Halaris, A., & Rao, M. Percursos neurobiológicos compartilhados entre diabetes tipo 2 e sintomas depressivos: Uma revisão dos achados morfológicos e neurocognitivos. *Relatórios atuais de diabetes*, 14 (560), 2-12. doi: 10.1007 /s11892-014-0560-7, 2014.
42. Molina, A., Acevedo, O. Yáñez, M., Dávila, R. e González, A. Comparação das prevalências do duelo, depressão e qualidade de vida com a doença em pacientes

- com diabetes mellitus tipo 2 descontrolados y controlados. Revista de especialidades médico-quirúrgicas, 18 (1), 13-18,2013.
43. Lyketsos, Depressão e Diabetes: Mais sobre o que o relacionamento pode ser. O jornal americano de psiquiatria, 167 (5), 498-500, 2010.
44. Colunga-Rodríguez, C., García, J., Salazar-Estrada, J. y Angel-González, M. Diabetes tipo 2 y depresión en Guadalajara, México. 2005. Revista salud pública, 10(1), 137-149 2008.
45. Ministério da saúde, Diabetes mellitus; Caderno de Atenção Básica nº 36;2013.
46. Michels MJ, Depressão em diabéticos tipo 2: prevalência, fatores associados da aderência ao tratamento e complicações do diabetes, Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas;2010.
47. Katon, W.; Pedersen, H. S.; Ribe, A. R.; Fenger-Gron, M.; Davydow, D.; Waldorff, F B.; Vestergaard, M. Effect of Depression and Diabetes *Mellitus* on the Risk for Dementia. JAMA Psychiatry, v. 72, no. 6, p. 612, 2015.
48. Lin, E. H. B. et al. Mental disorders among persons with diabetes--results from the World Mental Health Surveys. Journal of Psychosomatic Research, v. 65, no. 6, p. 571–580, Dec. 2008.
49. Mezuk, B.; Eaton, W. W.; Albrecht, S.; Golden, S. H. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. Diabetes Care, v. 31, no. 12, p. 2383–2390, Dec. 2008.
50. Nouwen, A.; Winkley, K.; Twisk, J.; Lloyd, C. E.; Peyrot, M.; Ismail, K.; Poucher, F. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia, v. 53, no. 12, p. 2480–2480, Dec. 2010.
51. Renn, B. N.; Feliciano, L.; Segal, D. L. The bidirectional relationship of depression and diabetes: A systematic review. Clinical Psychology Review, v. 31, no. 8, p. 1239–1246, 2011.
52. Darnall BD, Suarez EC. Sex and gender in psychoneuroimmunology research: past, present and future. Brain Behav Immun. 2009; 23:595–604. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
53. Mikolajczyk, R. T.; EL Ansari, W.; Maxuell, A. E. Food consumption frequency and perceived stress and depressive symptoms among students in three European countries. Nutrition Journal, v. 8, no. 1, p. 31, 2009.
54. Knol, M. J.; Twisk, J. W. R.; Beekman, A. T. F.; Heine R. J.; Snoek, F. J.; Poucher, F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. a meta-analysis. Diabetologia, v. 49, no. 5, p. 837–845, May 2006.
55. Rotella, F.; Mannucci, E. Diabetes mellitus as a risk factor for depression. A meta-analysis of longitudinal studies. Diabetes Research and Clinical Practice, v. 99, no. 2, p.98–104, 2013.
56. Raval, A.; Dhanaraj, E.; Bhansali, A.; Grover, S.; Tiwari, P. Prevalence & determinants of depression in type 2 diabetes patients in a tertiary care centre. The Indian Journal of Medical Research, v. 132, p. 195–200, Aug. 2010.
57. Bonfim, Antonio Joaquim. Associação entre a presença de diabetes mellitus tipo 2 e sintomas depressivos: estudo observacional sobre o tratamento com antidepressivos e as alterações metabólicas. Maringá, 2016.
58. Gois C, Dias V V, Carmo I, et al. Treatment response in type 2 diabetes patients with major depression. Clin Psychol Psychother. 2014;21(1):39-48. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/cpp.1817>.