

Depressão e Diabetes

Andreia Dalila Caldeira de Freitas

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Mestre João Paulo de Sousa Campos Mendes

maio de 2021

Dedicatória

Aos meus pais e à minha irmã, pelo apoio incondicional que sempre me dão.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, os meus sinceros agradecimentos ao Dr. João Campos Mendes, por todo o contributo fornecido para a concretização desta dissertação.

Obrigada à Covilhã, a minha segunda casa, onde sempre fui bem-recebida. Obrigada à Faculdade de Ciências da Saúde e à Universidade da Beira Interior, por todos os anos de aprendizagem e pelas oportunidades que me facultaram, possibilitando o meu crescimento enquanto aluna e, sobretudo, enquanto pessoa.

Agradeço também aos meus amigos, que me acompanharam ao longo deste percurso, e que não me fizeram sentir sozinha. Uma palavra de agradecimento em especial à minha colega e amiga, Raquel Serrano, pelas suas palavras de encorajamento e pelo apoio constante, durante a concretização deste trabalho.

Por fim, agradeço à minha família, que me acompanhou e apoiou em todas as etapas deste longo caminho. Aos meus pais, Engrácia e Rafael, que sempre me incentivaram a seguir o melhor para mim, pelo esforço aplicado na minha formação e por sempre acreditarem que seria capaz de superar os obstáculos no meu percurso. À minha irmã, Sónia, por estar sempre ao meu lado, por me fazer ter confiança nas minhas decisões e cuja determinação e capacidade de superação me inspiraram a alcançar os meus objetivos.

Prefácio

“Em todas as almas, como em todas as casas,

Além da fachada, há um interior escondido”

- Raul Brandão

Resumo

Múltiplos estudos têm reportado uma relação bidirecional entre Diabetes Mellitus e Perturbação Depressiva Major.

Nas últimas décadas, tem havido um aumento da prevalência destas comorbidades, que causam efeitos severos na saúde dos doentes. Um dos aspetos mais afetados é a qualidade de vida, que é significativamente inferior em doentes com Diabetes Mellitus e Perturbação Depressiva Major, em comparação com aqueles com Diabetes Mellitus, sem Perturbação Depressiva Major.

A Diabetes Mellitus engloba uma série de condições, caracterizadas pela diminuição ou falta de secreção ou ação de insulina, que leva a alterações no metabolismo de hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultando numa hiperglicemia crónica e nas consequências que daí advêm. Estima-se que, a nível mundial, 463 milhões de adultos, entre os 20-79 anos, vivam com o diagnóstico de diabetes e prevê-se que esse número atinja os 578 milhões em 2030.

A grande maioria dos casos de diabetes (cerca de 90%) corresponde ao tipo 2. Esta patologia pode ser gerida através da adoção de estilos de vida saudáveis, em conjunto com tratamento medicamentoso. A diabetes tipo 1, apesar de poder ocorrer em qualquer idade, é a mais prevalente na infância e, no presente, não existem medidas preventivas ao seu aparecimento.

Por sua vez, a Perturbação Depressiva Major é uma condição psiquiátrica, que se caracteriza pelo humor deprimido, anedonia, adinamia e alterações psicomotoras, cognitivas, ponderais, na qualidade do sono e, eventualmente, ideação suicida. Estima-se que, a nível mundial, mais de 300 milhões de pessoas sofram de depressão.

Estima-se que a taxa de prevalência de depressão seja três vezes superior, à da população geral, em doentes com diabetes tipo 1, e duas vezes superior nos doentes com diabetes tipo 2.

A complexa relação entre diabetes e depressão evidencia uma provável partilha de mecanismos biológicos, cuja compreensão é fundamental para um tratamento eficaz e para a melhoria do prognóstico de ambas as patologias.

Deste modo, o tratamento de ambas as patologias deverá ser abordado em simultâneo, o que se revela, por vezes, um grande desafio clínico, tendo em conta que o tratamento de cada uma das condições, pode ter implicações no tratamento da outra. Uma abordagem multidisciplinar, centrada no doente, que combine o rastreio e tratamento para depressão e diabetes, é fundamental na gestão e melhoria clínica destes doentes.

Palavras-chave

Depressão;Diabetes;Comorbilidades

Abstract

Multiple studies have reported a bidirectional relationship between Diabetes Mellitus and Major Depressive Disorder.

In the last decades, there has been an increase in the prevalence of these comorbidities, which cause severe effects on the patients' health. One of the most affected aspects is quality of life, which is significantly lower in patients with Diabetes Mellitus and Major Depressive Disorder compared to those with Diabetes Mellitus without Major Depressive Disorder.

Diabetes Mellitus encompasses a range of conditions, characterized by decreased or lack of insulin secretion or action, which leads to changes in carbohydrate, lipid and protein metabolism, resulting in chronic hyperglycemia and the ensuing consequences. Worldwide, an estimated 463 million adults aged 20-79 are living with a diagnosis of diabetes, and this number is expected to reach 578 million by 2030.

The vast majority of diabetes cases (about 90%) are type 2. This condition can be managed by adopting healthy lifestyles in conjunction with drug treatment. Type 1 diabetes, although it can occur at any age, is the most prevalent in childhood and, at present, there are no preventive measures for its onset.

Major Depressive Disorder is a psychiatric condition characterized by depressed mood, anhedonia, adynamia, and psychomotor, cognitive, weight, sleep quality, and possibly suicidal ideation changes. It is estimated that, worldwide, more than 300 million people suffer from depression.

The prevalence rate of depression is estimated to be three times higher in patients with type 1 diabetes than in the general population, and twice as high in patients with type 2 diabetes.

The complex relationship between diabetes and depression shows a probable sharing of biological mechanisms, whose understanding is fundamental for an effective treatment and for the improvement of the prognosis of both pathologies.

Thus, the treatment of both conditions should be addressed simultaneously, which is sometimes a great clinical challenge, considering that the treatment of each condition may have implications for the treatment of the other. A multidisciplinary, patient-

centered approach that combines screening and treatment for depression and diabetes is fundamental in the management and clinical improvement of these patients.

Keywords

Depression;Diabetes;Comorbidities.

Índice

Capítulo 1. Introdução	1
Capítulo 2. Metodologia	3
Capítulo 3. Diabetes Mellitus	4
3.1 Epidemiologia	4
3.2 Fisiopatologia	5
3.3 Diagnóstico	7
3.4 Tratamento	7
Capítulo 4. Perturbação Depressiva Major	10
4.1 Epidemiologia	10
4.2 Fisiopatologia	11
4.3 Diagnóstico	13
4.4 Tratamento	13
Capítulo 5. Correlação entre PDM e DM	16
5.1 Fisiopatologia da correlação entre PDM e DM	16
5.1.1 Estados de inflamação crónica	16
5.1.2 Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal	19
5.1.3 Leptina	21
5.2 PDM como fator de risco de DM	22
5.3 DM como fator de risco de PDM	24
Capítulo 6. Abordagem terapêutica simultânea à DM e PDM	27
6.1 Modificação do estilo de vida	28
6.2 Intervenções psicoterapêuticas	28
6.3 Tratamentos psicofarmacológicos	30
6.4 Abordagem em equipa multidisciplinar	31
Capítulo 7. Conclusão	33
Capítulo 8. Bibliografia	35

Lista de Figuras

Figura 1 – Vias de sinalização envolvidas na secreção de insulina em células β pancreáticas e mecanismos que levam à disfunção celular.....	6
Figura 2 – Mecanismo patológico de DM induzido pela via P2X7-NLRP3-IL-1 β	17
Figura 3 – Visão geral do eixo HPS.....	20

Lista de Acrónimos

ACTH	Hormona adrenocorticotrófica
CRH	Hormona libertadora de corticotrofina
DM	Diabetes Mellitus
DM tipo 1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM tipo 2	Diabetes Mellitus tipo 2
HbA1c	Hemoglobina glicada
HHS	Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal
HMW	Proporção de alto peso molecular
hsPCR	Proteína C reativa sérica de alta sensibilidade
IL-1	Interleucina um
IL-1 β	Interleucina-1 beta
IL-6	Interleucina seis
IL-18	Interleucina dezoito
IL-1RA	Recetor antagonista da Interleucina um
IMAO	Inibidor da monoamina oxidase
IMC	Índice de massa corporal
ISRS	Inibidor seletivo da recaptação da serotonina
PDM	Perturbação Depressiva Major
PCR	Proteína C Reativa
sICAM-I	Molécula solúvel intercelular de adesão
TCC	Terapia Cognitivo comportamental
TNF-a	Fator de necrose tumoral alfa
UPS	“Unfolded protein response”

Capítulo 1. Introdução

Estima-se que, a nível mundial, 463 milhões de adultos, com idades compreendidas entre os 20 e 79 anos, tenham o diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM). Esta patologia engloba uma série de condições, caracterizadas pela diminuição ou falta de secreção ou ação de insulina, que leva a alterações no metabolismo de hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultando numa hiperglicemia crónica e nas consequências que daí advêm.(1)

A Perturbação Depressiva Major é uma condição psiquiátrica debilitante, caracterizada por humor deprimido, anedonia, adinamia, alterações psicomotoras, cognitivas, ponderais, na qualidade do sono e, eventualmente, ideação suicida. Tem um impacto negativo sobre as atividades da vida diária, condicionando a produtividade do indivíduo, os seus relacionamentos e o seu bem-estar.(2) Estima-se que mais de 300 milhões de pessoas sofram de PDM, a nível global, e esta é, atualmente a principal causa de incapacidade nos países desenvolvidos.(3)

As taxas de prevalência de PDM podem ser até três vezes superiores em doentes com DM tipo 1 e duas vezes superiores em doentes com DM tipo 2, comparativamente à população em geral.(4)

Foram indicadas três direções possíveis para a associação entre DM e PDM: ambas as doenças podem ter uma etiologia comum; a DM aumenta o risco de desenvolver PDM; PDM aumenta o risco de desenvolver DM.(4)

Em indivíduos com patologia diabética, os sintomas depressivos contribuem para uma adesão precária ao tratamento farmacológico e a regimes alimentares mais saudáveis.(5) Estes indivíduos tendem a adotar estilos de vida sedentários, que prejudicam significativamente o controlo glicémico, culminando em piores resultados clínicos e conseqüentemente, num aumento dos gastos em saúde.(6)

Dada a frequência na coocorrência de DM e PDM, assim como as sérias consequências que ambas trazem para a saúde, incluindo o aumento da morbidade e mortalidade, das incapacidades, a diminuição da qualidade de vida, aumento dos gastos com a saúde e prejuízo significativo na qualidade de vida dos doentes, é fundamental reconhecer e tratar ambas as patologias eficazmente.(4,7–11)

Para além disso, a presença de DM e PDM em simultâneo constitui um importante desafio clínico, (12) uma vez que, o resultado do tratamento de ambas as condições é prejudicado pela sua presença concomitante.(13)

Nesta perspetiva, a Organização Mundial de Saúde incentiva o rastreio constante de sintomas depressivos em doentes com uma ou mais comorbilidades, incluindo a Diabetes Mellitus.(14), condição essencial para orientar o tratamento mais adequado e reduzir a morbimortalidade.(15)

Com a presente revisão, pretende-se reunir a evidência científica relativa à relação bidirecional entre Diabetes Mellitus e Perturbação Depressiva Major, de forma a compreender os mecanismos que lhe estão subjacentes, assim como elucidar sobre o impacto de ambas as patologias na vida dos doentes e explorar a melhor abordagem terapêutica.

Capítulo 2. Metodologia

A presente revisão bibliográfica teve por base uma pesquisa de artigos científicos disponíveis em motores de busca online, nomeadamente a U.S. National Library of Medicine (PubMed) e o MedScape, realizada entre outubro de 2020 e fevereiro de 2021. Os critérios de pesquisa incluíram a relevância dos artigos e a sua data de publicação. A pesquisa foi restringida a artigos científicos publicados posteriormente ao ano 2010, escritos em língua inglesa. As palavras-chave utilizadas nesta pesquisa foram as seguintes: “depression and diabetes”; “comorbidities”; “depression”; “diabetes”.

Foram referenciados alguns artigos presentes em artigos de revisão, por conterem informações relevantes à elaboração desta dissertação.

Foram, também, consultados manuais e relatórios de organizações não governamentais.

Capítulo 3. Diabetes Mellitus

O termo Diabetes Mellitus diz respeito a um grupo de distúrbios metabólicos comuns que partilham o fenótipo da hiperglicemia (16), para a qual podem contribuir diversos fatores, incluindo a redução da secreção de insulina, a diminuição da utilização de glicose e/ou o incremento da produção de glicose. Esta desregulação causa alterações fisiopatológicas secundárias em múltiplos sistemas orgânicos.(16)

Existem duas vastas categorias de DM, designadas como DM tipo 1 e tipo 2. Ambos os tipos de DM (tipo 1 e tipo 2) são precedidos por um período de agravamento progressivo da homeostase da glicose, que resulta no desenvolvimento de hiperglicemia, atingindo, posteriormente, os níveis necessários para o diagnóstico clínico.(16)

Há, no entanto, um reconhecimento crescente de outras classes de diabetes, cujas vias de patogénese, estão a ser investigadas, (16) nomeadamente: defeitos genéticos específicos na secreção ou na ação da insulina, irregularidades metabólicas que prejudicam a secreção de insulina, anormalidades mitocondriais, endocrinopatias diversas, DM induzida por fármacos (17) e uma multiplicidade de condições que prejudicam a tolerância à glicose,(16) incluindo a diabetes gestacional, que diz respeito a qualquer grau de anomalia do metabolismo da glicose documentado, pela primeira vez, durante a gravidez.(17)

3.1 Epidemiologia

A prevalência mundial de DM aumentou dramaticamente nas últimas duas décadas, estimando-se que, a nível global, cerca de 463 milhões de adultos com idades compreendidas entre os 20 e 79 anos, tenham o diagnóstico de Diabetes Mellitus,(1) e com base nas tendências atuais, a International Diabetes Federation estima que esse número atinja 642 milhões de pessoas, até 2040. (16)

Em 2018, a prevalência estimada da DM na população portuguesa, em idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (7,7 milhões de indivíduos), era de 13,6% o que

equivalia a mais de 1 milhão de portugueses com esta patologia, 56% dos quais já diagnosticados e 44% sem diagnóstico estabelecido.(18)

A prevalência de DM, quer a de tipo 1, quer a de tipo 2, tem aumentado significativamente a nível global, no entanto, está a verificar-se um aumento muito mais rápido na prevalência de DM tipo 2 (16), sustentado por um aumento mundial da prevalência de obesidade e da esperança média de vida. (2)

Estima-se que 5 a 10% dos diagnósticos de DM após os 30 anos, correspondam ao tipo 1. Embora a DM tipo 1 tenha um desenvolvimento mais frequente antes da terceira década de vida, o processo de autoimunidade dirigido às células beta pancreáticas pode ocorrer em qualquer idade.(1)

Cerca de 90% dos casos de DM a nível mundial correspondem ao tipo 2.(1) Apesar da DM tipo 2 ter um desenvolvimento típico com o avançar da idade, há evidência crescente de um aumento da frequência do diagnóstico mais precoce, nomeadamente em crianças e jovens adultos, particularmente nos obesos.(16)

A prevalência de DM é semelhante entre sexos, contudo, as taxas de mortalidade associadas à DM são superiores no sexo masculino, não sendo, ainda, clara a razão para tal disparidade.(16)

3.2 Fisiopatologia

A DM tipo 1 resulta de interações entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos que, em última instância, levam à destruição, mediada por complexos imunológicos, das células beta pancreáticas e à insulinopénia absoluta.(16)

Em indivíduos suscetíveis, acredita-se que o processo autoimune seja desencadeado por um estímulo infeccioso ou ambiental. Na maioria dos casos, após este estímulo desencadeante, surgem auto-anticorpos contra antígenos de células beta, que resulta numa perda progressiva da secreção de insulina. A taxa de decadência da função das células beta varia amplamente entre os indivíduos, com alguns a experienciar uma progressão rápida para DM e outros com uma evolução mais gradual, ao longo de vários anos.(16)

As manifestações clínicas só se tornam evidentes quando o número de células beta funcionais residuais são insuficientes, tanto em número como em qualidade, não conseguindo manter a tolerância adequada à glicose.(16)

Por outro lado, a DM tipo 2 abrange uma variedade de distúrbios com o fenótipo comum de hiperglicemia.(16)

A resistência à insulina e a secreção anormal de insulina são a base para o desenvolvimento de DM tipo 2. Nesta situação, a resistência à insulina é precedida por um período de anomalia da glicemia em jejum e tolerância diminuída à glicose.(17)

O excesso de ácidos gordos livres e glicose, em circulação, pode provocar uma disfunção nas células β , através da ativação da via UPR, que induz a apoptose celular, pelo aumento da formação de insulina não funcional, que se acumula no interior da célula.(19)

Esta disfunção origina uma alteração na mobilização fisiológica do cálcio intracelular, fundamental para a libertação de insulina, que, deste modo, propicia a formação de sinais pró-apoptóticos e induz a libertação de IL-1 β , capaz de potenciar a inflamação local.(19)

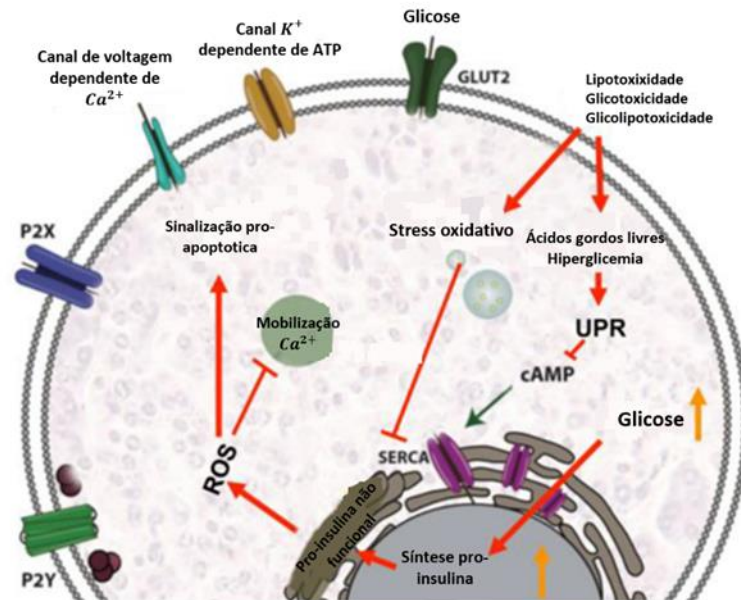


Figura 1. Vias de sinalização envolvidas na secreção de insulina em células β pancreáticas e mecanismos que levam à disfunção celular.(19)

Este processo pode levar à interrupção da integridade/organização celular, contribuindo para a deficiente regulação da libertação de insulina e, em última instância, potenciar a hiperglicemia. Adicionalmente, os defeitos na síntese de

quaisquer precursores da insulina, ou da própria insulina, bem como a interrupção do mecanismo da sua secreção, podem levar à disfunção da secreção de insulina.(19)

3.3 Diagnóstico

A tolerância à glicose pode ser classificada em três categorias: homeostase normal da glicose, alteração da homeostase da glicose ou DM. (16)

Relativamente à alteração da homeostase da glicose, consideram-se, atualmente, dois estádios intermédios: a anomalia da glicemia de jejum e a tolerância diminuída à glicose, após sobrecarga oral, com 75 g de glicose. Nestes casos, existe um risco acrescido, em relação à população normoglicémica, de vir a desenvolver DM. (17)

No que toca ao diagnóstico de DM, este é estabelecido com base nos seguintes parâmetros e valores, para plasma venoso:(17)

- a. Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l); ou
- b. Sintomas clássicos (poliúria, polidipsia e perda de peso) associados a glicémia ocasional ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l); ou
- c. Glicemia ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO), com 75g de glicose; ou
- d. HbA1c $\geq 6,5\%$.

É importante realçar que o diagnóstico de DM num indivíduo assintomático não deve ser realizado com base em um único valor anormal de glicemia em jejum ou de HbA1c, havendo a necessidade de confirmação, numa segunda análise, no prazo de uma a duas semanas. (17)

3.4 Tratamento

A terapêutica para DM tipo 1 e tipo 2 tem por objetivo corrigir a hiperglicemia, controlar os sintomas relacionados, prevenir as complicações micro e macrovasculares, decorrentes da evolução da doença a longo prazo, e permitir que o doente mantenha um estilo de vida o mais normalizado possível.(16)

De modo a alcançar estes objetivos, é necessário identificar um alvo glicémico, específico para cada doente, fornecer recursos educacionais e farmacológicos, necessários para o atingir, e monitorizar as complicações relacionadas com a DM.(16)

A normoglicémia é a meta desejada, uma vez que, a presença de níveis elevados de glicose no sangue tem potencial para danificar vasos sanguíneos e nervos, levando a complicações micro e macro vasculares.(20)

O método padrão utilizado, atualmente, para a avaliação do controlo glicémico a longo prazo, é a medição da HbA1c. Quando a glicose plasmática está consistentemente elevada, ocorre um aumento na glicação não enzimática da hemoglobina; esta alteração reflete a história glicémica dos últimos dois a três meses, uma vez que a duração média dos eritrócitos corresponde a um período de 120 dias.(16)

De maneira a controlar a evolução clínica da patologia, existem valores glicémicos alvo de referência, recomendados pela IDF(21):

- a. Glicemia pré-prandial (em jejum) – 5.5 mmol/l (menor que 100 mg/dL);
- b. Glicemia pós-prandial (às 2 horas) – 7.8 mmol/l (menor que 145 mg/dL);
- c. HbA1c – inferior a 6,5%

A abordagem terapêutica engloba variadas componentes, que poderemos resumir em 5 pilares(16):

- Prática de exercício regular
- Alimentação equilibrada
- Suporte biopsicossocial
- Farmacoterapia
- Rastreio de complicações

O exercício físico, é relevante para indivíduos diabéticos, tendo em conta que reduz a glicose plasmática e aumenta a sensibilidade à insulina.(16) Para maioria dos adultos com diabetes tipo 1 e tipo 2, é recomendada a prática de 150 minutos, ou mais, de atividade aeróbica, de intensidade moderada a vigorosa, por semana, distribuída por, pelo menos, 3 dias/semana, com um máximo de 2 dias consecutivos sem atividade.(22)

A avaliação e o apoio psicossocial são, também, uma parte fundamental do tratamento integral da DM, pois o indivíduo diabético enfrenta desafios que afetam múltiplas vertentes da sua vida diária. O stress emocional, sentido pelo doente, pode provocar

uma mudança de comportamento, resultando numa adesão precária ao regime alimentar e terapêutico, bem como à atividade física regular.(16)

Relativamente à farmacoterapia, os diabéticos tipo 1 necessitam de uma administração de insulina basal, uma vez que carecem parcial ou integralmente da produção endógena de insulina. Desta forma, são elaborados regimes de administração de insulina, que reproduzam a secreção fisiológica. Insulinas de ação prolongada (NPH, glargina, detemir ou degludec) fornecem insulina basal, enquanto as insulinas aspart regular, glulisina ou lispro fornecem insulina prandial. Análogos de insulina de ação curta devem ser injetados um pouco antes (<10 min) de uma refeição, enquanto a insulina regular deve ser administrada 30–45 min antes. Por vezes, análogos de insulina de ação curta são injetados logo após a refeição.(16)

As abordagens farmacológicas para a gestão de DM tipo 2 incluem antidiabéticos orais, insulina e outros agentes que melhoram o controlo glicémico.(16)

A metformina (um antidiabético oral) é o fármaco de primeira linha no tratamento farmacológico oral, da hiperglicemia associada à DM tipo 2, em monoterapia.(23)

A associação de um segundo fármaco só deve ser ponderada após a otimização de medidas não farmacológicas (dieta e exercício físico), assim como da terapêutica com metformina, até à dose de pelo menos 2000 mg/dia, ou dose máxima tolerada. Neste caso, a nateglinida, a acarbose, um iDPP ou a pioglitazona podem ser considerados para associação, como segundo antidiabético oral.(23)

Se, ao fim de 3 a 6 meses de tratamento com dois antidiabéticos orais, o controlo metabólico permanecer inadequado e tendo sido confirmada a adesão à terapêutica, deve ponderar-se a associação um terceiro antidiabético oral ou de insulina, dependendo da redução do nível de HbA_{1c} pretendida. Se o objetivo é uma redução de HbA_{1c} <1%, deve ponderar-se um 3^o antidiabético oral. Caso o objetivo seja uma redução de HbA_{1c} >1%, deve ponderar-se associar insulina à terapêutica com antidiabéticos orais.(23)

Capítulo 4. Perturbação Depressiva Major

A perturbação depressiva é uma doença mental muito frequente, pertencente ao grupo das perturbações do humor. O humor é um sentimento generalizado e sustentado, vivenciado internamente, que influencia o comportamento do indivíduo e a sua percepção acerca de si e do mundo.(24)

Existem vários tipos de perturbações do humor: a depressão major (com apenas episódios depressivos), a perturbação bipolar (com uma coexistência de episódios depressivos e maníacos), a distímia (forma menos grave de depressão major) e a ciclotímia (forma menos grave de perturbação bipolar).(24) Na presente dissertação, apenas será abordada a PDM.

A PDM caracteriza-se pela presença de humor depressivo, perda de interesse ou prazer, sentimentos de culpa, baixa autoestima, perturbações do sono e/ou do apetite, sensação de cansaço e baixo nível de concentração.(7,25)

A perturbação depressiva pode ser duradoura ou recorrente, prejudicando substancialmente a capacidade de um indivíduo para lidar com a vida diária. Na sua forma mais grave, a perturbação depressiva pode mesmo levar ao suicídio.(7,25)

4.1 Epidemiologia

A nível global, estima-se que mais de 300 milhões de pessoas sofram de PDM, o equivalente a 4,4% da população mundial.(25)

Dados do estudo epidemiológico nacional de saúde mental relatam que a população portuguesa apresenta uma prevalência anual de perturbações depressivas de cerca de 8%, com uma prevalência de vida a rondar os 19%.(26)

Ainda a nível nacional, estima-se que cerca de um terço dos indivíduos com perturbações mentais graves não receba tratamento adequado. A consequência mais preocupante da falta de tratamento na depressão é o suicídio e a maioria dos suicídios ocorre no contexto da depressão.(24)

Relativamente ao género, a PDM é duas vezes mais prevalente em mulheres, no entanto, a idade média de início (24 anos) é semelhante em ambos os sexos.(24) Observa-se uma maior taxa de perturbações depressivas em indivíduos sem relacionamentos interpessoais íntimos, nomeadamente em solteiros, divorciados ou separados.(15,24)

4.2. Fisiopatologia

A PDM parece resultar de uma complexa interação entre vulnerabilidade genética, fatores neuroendócrinos, fatores de neurodesenvolvimento, eventos ambientais e modificações epigenéticas, que conduzem a alterações estruturais e neuroquímicas do sistema nervoso central.(27) Desta forma, o estudo da etiologia da PDM pode ser dividido na avaliação de fatores biológicos e psicológicos.(27)

Do ponto de vista biológico, a hipótese monoaminérgica postula que a diminuição da concentração de neurotransmissores monoaminérgicos (serotonina, noradrenalina e dopamina), a nível encefálico é responsável pela ocorrência de sintomatologia depressiva, estando o processo, responsável por esta diminuição, pouco esclarecido.(27)

Subsequentemente, surgiu uma hipótese distinta, admitindo que a alteração da função dos recetores dos neurotransmissores estaria na origem da PDM. Com a deficiência das monoaminas, poderá ocorrer uma suprarregulação compensatória dos recetores pós sinápticos, no entanto, esta é uma área cujo estudo apresenta, ainda, limitações.(24)

Uma nova hipótese assenta na possibilidade da PDM ter origem numa deficiência da transdução do sinal, a jusante do neurotransmissor, isto é, no neurónio pós-sináptico, na presença de quantidades normais de neurotransmissores e recetores.(24)

Os neurotransmissores não monoaminérgicos podem, também, desempenhar um papel na patogénese da PDM, tendo em conta que, também, estão envolvidos na regulação do humor, bem como na regulação de fatores neurotróficos e na neuroplasticidade.(24)

Por outro lado, alterações no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, têm sido, também, associadas à PDM. Os efeitos do stress são mediados através da secreção da CRF/CRH, que levam à libertação da ACTH e de glucocorticoides. Tanto o stress crónico como a PDM, estão associados a uma elevação na secreção de CRF e de cortisol. Esta

hipersecreção de cortisol traduz-se, por sua vez, num aumento da secreção de ACTH e, conseqüentemente, num aumento da concentração de cortisol. A secreção prolongada de glucocorticoides, como o cortisol, provoca efeitos neurotóxicos [podendo condicionar, por exemplo, condicionar uma redução do volume do hipocampo(28)], que podem estar na origem da sintomatologia depressiva.(24)

Adicionalmente, fatores genéticos desempenham, também, um papel de relevo no desenvolvimento da PDM, conforme tem sido relatado em estudos de indivíduos pertencentes à mesma família, gémeos e casos de adoção. Tem sido demonstrada uma tendência a agregação familiar de casos de PDM, assim como, uma elevada hereditariedade em estudos realizados com gémeos.(29)

As interações complexas entre as vias inflamatórias e a função cerebral têm, também, sido implicadas na fisiopatologia da depressão, tendo em conta que têm sido encontrados níveis sanguíneos aumentados de IL-1 β , IL-6, TNF e PCR, marcadores biológicos de inflamação, em doentes com PDM.(30)

Do ponto de vista psicossocial, o modelo cognitivo de Beck para a depressão propõe que três elementos desadaptativos – esquemas cognitivos disfuncionais, a tríade cognitiva e as distorções ou erros cognitivos – estão implicados na origem e manutenção da depressão.(27)

De acordo com o autor, os esquemas cognitivos são estruturas que modulam a forma como o indivíduo percebe e seleciona a informação, interpreta, memoriza e categoriza a experiência vivida, adequando-a às suas referências vivenciais. Beck postula que esses esquemas são organizados durante a infância, de modo a adaptarem-se às experiências traumatizantes de perda ou de fracasso e podem adquirir características disfuncionais, que determinam o modo como o indivíduo interpreta a realidade subjetiva.(27)

Assim, perante a exposição, em idade adulta, a situações de perda ou fracasso semelhantes, as estruturas disfuncionais poderão ser reativadas, dando origem a um episódio depressivo. Esta reativação leva à geração de pensamentos automáticos negativos, que se tornam progressivamente mais frequentes, autónomos e que dominam o mundo psicológico do doente deprimido.(27)

Constatou-se, também, que eventos de vida stressantes podem desencadear um quadro depressivo num indivíduo com maior suscetibilidade. Foi, então, proposto o fenómeno de kindling, que defende que o stress que acompanha o primeiro episódio provoca

alterações neurofuncionais e neuromorfológicas duradouras, conferindo, desta forma, um risco aumentado para o desenvolvimento de episódios subsequentes de PDM.(27)

4.3 Diagnóstico

O diagnóstico de PDM pode ser estabelecido tendo em consideração os critérios de diagnóstico da ICD-10 e/ou DSM-5.(31)

De acordo com o DSM-5, um episódio depressivo major é caracterizado pela presença quase todos os dias e, pelo menos, durante duas semanas, de humor deprimido ou perda de interesse ou prazer (ou seja, anedonia) e, pelo menos, 4 outros sintomas que refletem uma mudança na atividade basal do indivíduo, como fadiga, ideação suicida, alterações no sono (insónia ou hipersónia), sentimentos de auto-desvalorização ou culpa excessiva, redução da capacidade de concentração, alteração do peso e/ou apetite ou mudança na atividade observada por outros (por exemplo, agitação ou lentificação psicomotora).(32)

É de realçar que, para se estabelecer o diagnóstico de PDM é fundamental que esta tenha impacto significativo no funcionamento do indivíduo, nas áreas social, profissional e pessoal do indivíduo, ou que esteja presente um sofrimento subjetivo marcado.(32)

4.4 Tratamento

O tratamento da PDM pode ser dividido em duas fases: a fase aguda e a fase de manutenção, com diferentes objetivos e intervenções.(24)

Na fase aguda (8 a 12 semanas), o objetivo do tratamento é a remissão completa dos sintomas, incluindo uma melhoria substancial do grau de funcionalidade do doente. A escolha do tratamento deve contemplar a gravidade da doença, os recursos disponíveis e a preferência do doente.(24)

Na fase de manutenção, o objetivo é manter a remissão conseguida na fase aguda, de forma a restaurar o nível de funcionamento pré-mórbido do doente, assim como, prevenir uma recidiva. O tratamento deve ser mantido por um período de seis meses a

dois anos, dependendo se se trata de um primeiro episódio depressivo ou de um episódio depressivo subsequente.(24)

A prevenção de recaídas e recorrências é de extrema importância, tendo em conta que em 50 a 85% dos doentes sofrem uma recorrência, habitualmente no prazo de 2 a 3 anos.(31)

No caso de episódios depressivos ligeiros a moderados, a psicoterapia parece ser tão efetiva quanto o tratamento farmacológico, no entanto o número de recaídas parece ser menor com tratamento psicofarmacológico. Para episódios depressivos mais graves está indicado o tratamento combinado com psicoterapia e tratamento farmacológico. Dentro das psicoterapias, a cognitivo-comportamental é a forma com maior eficácia demonstrada no tratamento da PDM.(24)

No que diz respeito à terapêutica antidepressiva, esta deve ser considerada quando estivermos perante (30):

- Depressão moderada ou grave.
- Sintomas depressivos subliminares presentes por um longo período.
- Sintomas depressivos subliminares ou depressão moderada que persistem após outras intervenções.

Nos casos em que é necessária a prescrição de um antidepressivo, a sua escolha deve ser guiada pela segurança antecipada, tolerabilidade do fármaco, familiaridade do médico com o mesmo (o que permite uma melhor educação do doente na antecipação dos efeitos adversos), apresentação de sintomas e histórico de tratamentos anteriores.(30)

Os antidepressivos de segunda geração, sobretudo os ISRS, são considerados tratamento de primeira linha nas perturbações depressivas, pelo facto de serem mais seguros e mais bem tolerados do que os antidepressivos tricíclicos e os IMAO. Na categoria dos ISRS, estão incluídos vários fármacos (citalopram, escitalopram fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina), com mecanismos de ação comuns, mas propriedades farmacocinéticas distintas.(24)

A monitorização dos doentes no início do tratamento é importante devido ao risco de suicídio e também para a monitorização de possíveis efeitos secundários.(24)

Uma vez iniciada a terapêutica, deve ser mantido um acompanhamento regular, tanto mais frequente quanto maior for o risco de suicídio, e menor a idade do doente. Cerca de 2-4 semanas após o início do tratamento deve ser feita avaliação da resposta ao mesmo.(24) A fase aguda do tratamento não deve ser interrompida de forma prematura, sobretudo em doentes que não atingiram a remissão completa.(31)

Capítulo 5. Correlação entre PDM e DM

Várias linhas de evidência sugerem uma relação bidirecional entre DM e PDM.(20,33–36) De acordo com uma revisão sistemática da literatura, publicada por Subrata et. al, em 2017, estima-se que a prevalência de PDM em doentes com DM era de 12% (variando entre 8-18%). Por outro lado, doentes com DM parecem ter uma probabilidade cerca de 1,4 a 3 vezes superior de sofrer de PDM, face à população não diabética.(37,38)

Esta relação bidirecional foi, também, suportada por uma meta-análise, publicada por Zhuang et al. em 2017. Os autores concluíram que doentes com PDM apresentavam um risco 34% superior de desenvolver DM, relativamente a indivíduos não deprimidos, e que doentes com DM tinham um risco acrescido de 28% de vir a desenvolver PDM, comparativamente a indivíduos não diabéticos.(20)

Diversas hipóteses têm sido propostas para justificar esta comorbilidade e influência bidirecional entre PDM e DM. Fatores biológicos e ambientais, relacionados com o estilo de vida adotado pelos indivíduos, podem contribuir para a desregulação de vias de homeostase corporal, em pessoas geneticamente vulneráveis, condicionando um aumento de morbilidade física e mental. Nesta perspetiva, a DM e a PDM podem ser condicionadas pela alteração de vias fisiopatológicas comuns.(39–41)

5.1 Fisiopatologia da correlação entre PDM e DM

5.1.1 Estados de inflamação crónica

A inflamação parece desempenhar um papel chave na relação bidirecional entre a PDM e DM tipo 2. Tem sido implicada no desenvolvimento destas patologias(39,42), por ambas envolverem um estado de inflamação crónica, de baixo grau.(38,43)

Efetivamente, estudos recentes sugerem que a resposta inflamatória, mediada por citocinas hiper-ativadas da imunidade inata, é um componente importante no mecanismo biológico partilhado pela PDM e pela DM tipo 2.(44,45)

O aumento da libertação de mediadores inflamatórios, associado à PDM, pode afetar a sensibilidade à insulina e a função das células pancreáticas, acelerando deste modo o desenvolvimento de DM tipo 2.(38)

Por outro lado, a resistência à insulina e a hiperglicemia recorrente, características da DM tipo 2, podem levar a uma resposta inflamatória sistémica, mediada por citocinas pertencentes à imunidade inata.(38)

Os inflamossomas são complexos de poliproteínas, que desempenham um papel importante na imunidade inata e estão ativados em estados inflamatórios crónicos, sendo responsáveis pela promoção da maturação e secreção de IL-1 β . A hiperatividade da imunidade inata leva à resposta inflamatória medida por citocinas.(38,43)

Por sua vez, os recetores P2X7, um sistema de sinalização de purinas, desempenham um papel relevante na mediação da resposta imune inata, regulando a expressão das citocinas pró-inflamatórias da família IL-1. Estes recetores estão amplamente presentes em tecidos e células, entre eles, neutrófilos, microglia e células pancreáticas, e uma vez ativados, induzem, por sua vez, a hiper-ativação do inflamossoma NLRP3, causando uma resposta inflamatória mediada por citocinas.(38,43)

A hiperglicemia crónica estimula a ativação do inflamassoma P2X7- NLRP3, resultando na liberação excessiva do fator pró-inflamatório IL-1 β . Ao induzir a disfunção e morte das células β pancreáticas, a IL-1 β pode reduzir a secreção de insulina, prejudicar a via de sinalização da insulina e, conseqüentemente, agravar a hiperglicemia. Além disso, a IL-1 β potencia o desenvolvimento da resistência à insulina, levando a uma redução da captação celular e utilização da glicose, agravando, ainda mais, a hiperglicemia e induzindo, por fim, a DM.(38)

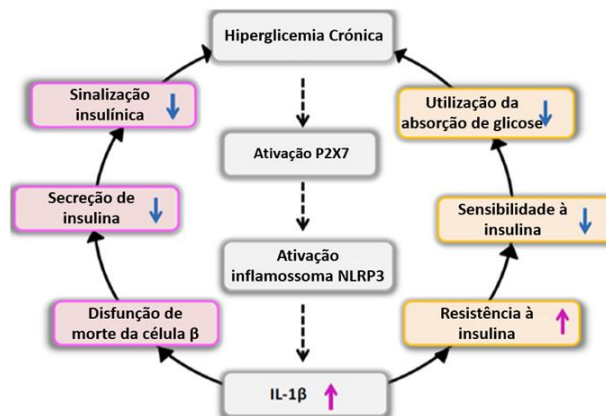


Figura 2. Mecanismo patológico de DM induzido pela via P2X7-NLRP3-IL-1 β .(38)

Por outro lado, os doentes diabéticos estão sujeitos a uma pressão psicossocial significativa, relacionada com a necessidade de manutenção de uma dieta restrita e controlo glicémico regular, com despesas médicas excessivas e com a diminuição da qualidade de vida. Este stress psicológico sentido pelos doentes pode aumentar o nível de ATP extracelular no cérebro e promover a ativação dos recetores P2X7 pela microglia, induzindo assim a neuroinflamação do SNC, podendo levar ao desenvolvimento da PDM.(38)

Um estudo transversal, realizado em 2016, por Herder et al., analisou a hipótese dos biomarcadores de inflamação subclínica estarem associados a sintomas depressivos em doentes com diagnóstico de DM tipo 1 e tipo 2. Os autores não encontraram associações com IL -6, IL-18 e e-selectina solúvel, mas verificaram que, em doentes com DM tipo 2, a proteína C reativa sérica de alta sensibilidade e a proporção de alto peso molecular (HMW)/adiponectina total estavam positivamente associadas a sintomas depressivos. Por outro lado, em doentes com DM tipo 1, foi encontrada uma associação positiva entre sintomas depressivos e sICAM-I. Não foi encontrada qualquer justificação para estas diferenças.(46)

Do mesmo modo, Varshney et al propuseram-se a investigar a associação entre a PDM e as interleucinas IL-1 β e IL-9, em doentes com DM tipo 2, e concluíram que, nestes doentes, os níveis de IL-1 β eram significativamente superiores aos do grupo de controlo. Além disso, os doentes com DM tipo 2 e PDM apresentavam, também, níveis séricos de IL-1 β significativamente mais elevados do que aqueles com DM tipo 2 sem PDM. Deste modo, este estudo colocou em evidência uma associação positiva entre PDM e níveis elevados de IL-1 β e IL-9, em doentes com DM tipo 2.(47)

Por sua vez, Herder et al investigaram, em 2017, a associação entre sintomas depressivos e biomarcadores de inflamação subclínica, incluindo hsPCR, IL-1RA, IL-6, IL-18 e adiponectina, em relação ao tipo de DM. Tal como num estudo mencionado anteriormente (46), não verificaram qualquer associação entre IL-6 e sintomas depressivos. No entanto, encontraram associações positivas entre níveis elevados de hsPCR, IL-18 e IL-1RA e sintomas depressivos em doentes com DM tipo 2 e entre níveis elevados IL-1RA e hsPCR em doentes com DM tipo 1. Relativamente à adiponectina, foi encontrada uma associação inversa: níveis mais baixos de adiponectina foram associados a sintomas depressivos, em doentes com DM tipo 2. Estes resultados apontam para a possibilidade da ativação imunológica geral não estar relacionada com os sintomas depressivos, mas sim com perfis inflamatórios específicos.(36,48)

Atente-se que, a forte correlação entre IL-18 e sintomas depressivos em doentes com DM tipo 2, e ausência desta em doentes com DM tipo 1 aponta para possíveis diferenças na regulação e/ou na importância desta citocina na fisiopatologia entre os dois tipos de DM.(48)

5.1.2 Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPS)

O eixo HPS é um sistema envolvido na regulação imunológica, metabólica e reprodutiva, bem como no bem-estar psicológico.(39)

A sua ativação é iniciada no núcleo paraventricular hipotalâmico, podendo ocorrer em situações de percepção de ameaça, assim como, na sequência de processos fisiológicos internos.(39)

Esta ativação leva à libertação de CRH, que estimula a libertação da ACTH, no sistema vascular da hipófise, que, por sua vez, ativa as glândulas suprarrenais, que libertam cortisol (representado na figura 1).(39)

Este eixo é regulado através de um mecanismo de feedback negativo, através do qual os níveis elevados de cortisol circulante inibem a secreção de CRH.(39)

A secreção de cortisol segue um padrão diurno e regula processos fisiológicos diários, como a vigília, a ingestão de glicose e o funcionamento imunológico. Em situações de stress, verifica-se um aumento da sua produção de cortisol para valores acima dos níveis normais de modo a coordenar as respostas, de luta ou fuga.(39)

Quando o eixo HPS funciona dentro da normalidade, surtos agudos de cortisol ativam respostas imunológicas e, posteriormente, contribuem para conter respostas neuroendócrinas e inflamatórias.(39)

No entanto, quando stressores crónicos alteram os padrões de cortisol diurno, as células-alvo começam a apresentar uma resposta reduzida. Desta forma, a desregulação do eixo HPS, em última instância, prolonga a ativação da resposta inflamatória. (39)

A longo prazo, a ativação do eixo HPS acima dos níveis diários normais pode levar a uma desregulação do cortisol, dando assim origem a manifestações físicas negativas.(39)

Desta maneira, a elevação crônica dos níveis de cortisol, provoca uma alteração do mecanismo de feedback, condicionando uma mudança no padrão diário de cortisol, ao longo do tempo. Nestas situações, os níveis de cortisol encontram-se mais elevados no período noturno, contrariamente ao que ocorre em situações de funcionamento normal do eixo. Assim, as células-alvo começam a mostrar uma resposta reduzida ao cortisol, conhecida como resistência aos glucocorticoides, que, em última análise, pode prolongar a ativação da resposta inflamatória.(39)

Estas alterações do eixo HPS têm sido associadas à presença concomitante de depressão e DM tipo 2.(39)

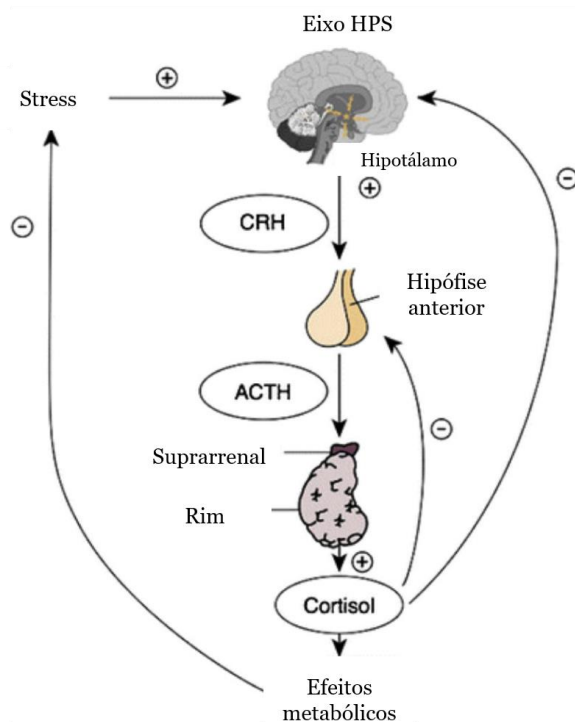


Figura 3. Visão geral do eixo HPS. (39)

Vários estudos destacam que a resistência aos glucocorticoides está implicada nos efeitos do stress crônico e da desregulação do eixo HPS na inflamação prolongada, que como vimos, desempenha um papel central no mecanismo pelo qual a desregulação homeostática influencia negativamente a saúde, levando ao desenvolvimento de patologias orgânicas.(39)

A resistência aos glucocorticoides tem sido, também, implicada na PDM(39), associada à ativação do sistema nervoso simpático e à desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, que levam a alterações metabólicas relacionadas com a acumulação de gordura e de glicose, e à regulação da pressão arterial.(35)

Neste sentido, Asamsama et al. publicaram, em 2015, um estudo no qual os valores correspondentes ao pico de cortisol diurno estavam significativamente correlacionados com o índice de resistência à insulina, após o teste de supressão de dexametasona, em doentes com PDM.(36)

Um outro estudo, conduzido por Yokoyama et al., pretendeu explorar a relação entre níveis de cortisol, resistência à insulina e PDM, medindo os níveis de cortisol plasmático, após o teste de supressão de dexametasona, assim como, o índice de resistência à insulina. Não encontraram diferenças significativas nos valores correspondentes ao pico de cortisol diurno ou no índice de resistência de insulina, entre uma amostra de doentes com PDM e controlos saudáveis. No entanto, em doentes com PDM, os valores de cortisol de pico estavam significativamente associados ao índice de resistência à insulina, após o teste de supressão de dexametasona.(36)

Apesar destas evidências, existem ainda poucos estudos clínicos sólidos, que clarifiquem o papel da desregulação do eixo HPS na comorbidade entre diabetes e PDM.(34)

5.1.3 Leptina

A leptina é uma proteína produzida, principalmente, pelos adipócitos, responsável pela regulação do apetite, da energia e da gordura corporal. (34)

Uma hipótese recente propõe que a leptina pode desempenhar um papel importante na associação entre PDM e síndrome metabólica. Esta hipótese sugere que o tecido adiposo não está necessariamente implicado, de forma direta, na elevação de marcadores inflamatórios. Ao invés, propõe que seja a leptina a regular positivamente, a expressão de moléculas inflamatórias.(49)

Indivíduos obesos apresentam níveis elevados de leptina, o que aparenta estar na origem do aumento dos marcadores inflamatórios. Os dados disponíveis sugerem que a leptina pode, não só, explicar as anormalidades metabólicas associadas à PDM, mas também atuar como um marcador independente da própria PDM. A leptina foi também reconhecida por influenciar a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal.(49)

De acordo com Chirino et al., níveis elevados de leptina foram significativamente associados a sintomas depressivos somáticos, em doentes com síndrome metabólica, após controlo por idade, género, resistência à insulina, IMC e inflamação.(49)

Pela mesma razão, em 2017, Haleem et al. investigaram o papel da leptina na PDM associada à DM. Esse estudo revelou um aumento dos níveis de leptina dependente do peso, em doentes com DM, com e sem PDM. Em doentes com DM com peso dentro dos valores normais de IMC (18,5 – 24,9), os níveis de leptina foram significativamente mais baixos no grupo com PDM do que no grupo sem esta patologia. Em contraste, os níveis de leptina eram maiores em indivíduos obesos com DM e PDM concomitante, do que nos seus homólogos sem PDM.(50)

No entanto, a evidencia científica relacionada com este tema é ainda escassa, sendo necessária investigação futura adicional, de modo a esclarecer os mecanismos envolvidos na relação entre níveis circulantes de leptina e a sua associação com DM e PDM.(49)

5.2 PDM como fator de risco de DM

Nos últimos anos, têm sido demonstradas evidencias que apoiam um risco aumentado de desenvolver DM tipo 2, em doentes com diagnóstico de PDM. O risco de desenvolver DM tipo 1 carece ainda de investigação aprofundada, devido à história natural das duas patologias, com o início de DM tipo 1 a preceder o início da PDM, na maioria dos casos.(7)

O risco aumentado de DM tipo 2 em doentes com PDM pode estar relacionado com fatores comportamentais, uma vez que, tem sido demonstrada uma associação entre PDM e uma dieta pouco saudável, menor atividade física e maior índice de massa corporal, todos fatores de risco para DM tipo 2. Esta hipótese pressupõe que os sintomas associados a PDM, incluindo a baixa autoestima e a negligência das próprias necessidades, levam a um estilo de vida menos saudável e à falta de complacência com as recomendações dietéticas e de atividade física, que, por sua vez, podem levar ao agravamento da obesidade e da resistência à insulina e, assim, aumentar o risco de desenvolver DM tipo 2.(7,20,39,44,51)

Em 2011, Papelbaum et al. conduziram um estudo com o objetivo de investigar a associação entre a PDM e o controlo clínico da DM tipo 2, relativamente a complicações

a curto prazo (níveis de glicémia e HbA1c). Os autores concluíram que cerca de 20% dos doentes com DM tipo 2 apresentavam PDM e tinham um controlo glicémico significativamente pior, em comparação com aqueles sem perturbação do humor.(52)

Na sequência, Schmitt et al., num estudo publicado em 2016, concluíram que a redução do autocuidado, relacionada com a sintomatologia depressiva, potencia um controlo clínico sub-ótimo da patologia diabética, que se traduz em valores mais elevados de HbA1c.(53)

Uma outra hipótese que tenta esclarecer a vulnerabilidade aumentada a DM tipo 2, em doentes com PDM, envolve as alterações bioquímicas associadas à fisiopatologia da PDM. Como vimos, a desregulação do eixo HPS e do sistema nervoso simpático e o excesso de produção de glucocorticoides pelas glândulas suprarrenais poderão estar envolvidos na patogénese da PDM e contribuir para a resistência à insulina, DM tipo 2 e síndrome metabólica. Neste sentido, uma meta-análise recente encontrou uma associação significativa entre PDM e resistência à insulina.(7)

Além disso, como referido anteriormente, tem sido demonstrado que a PDM está associada a níveis circulantes elevados de citocinas pró-inflamatórias. Este aumento parece estar, também, associado a um aumento do risco de desenvolver DM tipo 2.(7)

Por outro lado, alguns medicamentos usados para tratar a PDM podem também levar ao aumento de peso e à obesidade, tornando os indivíduos mais suscetíveis ao desenvolvimento de DM.(20) Dentro da terapêutica antidepressiva, os fármacos mais associados a um aumento de peso incluem a paroxetina (ISRS), a mirtazapina (antagonista do recetor 5HT_{2c}) e os antidepressivos tricíclicos.(24)

No entanto, esta associação entre a utilização de medicação antidepressiva e o desenvolvimento de diabetes está ainda por clarificar, uma vez que, a utilização destes fármacos tem sido associada a um aumento do risco do diagnóstico de DM tipo 2, mas não a concentrações aumentadas de glicose. Este aspeto sugere uma relação não causal, tendo sido proposto um viés de deteção/averiguação, isto é, a DM pode ser detetada aquando do despiste de causas endócrinas de PDM e/ou o aumento da frequência de contato com cuidados médicos dos doentes com PDM pode levar a uma deteção mais precoce de DM.(7)

Parece haver, também, uma associação significativa entre a PDM e a retinopatia e nefropatia diabética. Esta associação tem sido relacionada com alguns medicamentos usados no tratamento da PDM e com a dificuldade de adesão a uma dieta mais saudável

e à prática de exercício físico, que podem agravar a obesidade e resistência à insulina. A redução na adesão à terapêutica antidiabética, em doentes com PDM, pode, também, fomentar o desenvolvimento e a progressão de complicações micro e macrovasculares.(20,35,38,54–56)

5.3 DM como fator de risco de PDM

Várias meta-análises colocaram em evidencia que doentes com DM tipo 2 apresentam risco acrescido de PDM.(7,36), no entanto, o risco relativo de PDM em doentes com DM tipo1 ainda não foi clarificado.(7)

Uma possível explicação para o risco aumentado de PDM assenta nas alterações estruturais e neuroquímicas associadas à DM, que podem induzir sintomas depressivos.(7)

As alterações neuroinflamatórias induzidas pela DM e o impacto direto do metabolismo alterado da insulina no cérebro são mecanismos biologicamente plausíveis, pelos quais aqueles com diagnóstico de DM podem estar predispostos à depressão, tendo em conta que, estas modificações bioquímicas podem induzir distúrbios cognitivos e afetar adversamente o processamento emocional e os circuitos de recompensa. (7)

Por outro lado, indivíduos com DM previamente diagnosticado evidenciaram uma prevalência significativamente superior de sintomas depressivos, em relação àqueles com DM recém-diagnosticado. Este achado pode ser justificado pelo stress psicossocial, associado ao próprio diagnóstico da doença, e pelos problemas de saúde física, associados à duração prolongada da DM tipo 2.(34)

Na mesma linha, foi, também, reportado que indivíduos com DM não diagnosticado tinham risco significativamente menor de desenvolver PDM, em relação àqueles com DM previamente diagnosticado, e que o risco de desenvolver PDM não diferia significativamente entre indivíduos com DM não diagnosticado e aqueles com metabolismo de glicose prejudicado ou anormal. Este facto sugere que pode ser o próprio diagnóstico de DM, e não as mudanças bioquímicas que estão subjacentes, a desempenhar um papel importante no desenvolvimento de PDM.(7)

A carga psicológica associada ao diagnóstico de DM é um conceito multifacetado, que engloba a consciencialização em relação à doença e a interação de pedidos crescentes

de autocuidado com mecanismos de coping face a situações adversas e disponibilidade de apoios sociais.(7)

Os doentes com DM estão, portanto, sujeitos a uma carga emocional excessiva, tendo em conta que este diagnóstico implica um exigente regime de tratamento e alterações significativas no estilo de vida, necessárias para a correta gestão da doença. (39–41)

De facto, as emoções negativas afetam a qualidade de vida dos doentes em diversos aspetos, incluindo padrão de sono, dieta, educação, desempenho profissional e saúde, e têm também impacto no relacionamento com familiares, amigos e colegas.(57)

Alzahrani et al., em 2019, documentaram taxas mais elevadas de sofrimento psicológico em doentes com DM tipo 2, em relação à população em geral, e identificaram os níveis elevados de HbA1c, a presença de comorbilidades, a adesão ao plano de gestão da doença, o sexo feminino, a história familiar de doenças crónicas e o tempo desde o diagnóstico de DM tipo 2, como principais preditores de sofrimento psicológico.(57)

Do mesmo modo, Woon et al., com o objetivo de determinar a prevalência de PDM na população diabética, identificaram, a presença de história pessoal e familiar de PDM, os eventos de vida stressantes, a violência doméstica e as comorbilidades físicas, como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de PDM.(44)

Outro estudo, realizado em 2017, demonstrou que indivíduos com DM tipo 2 e PDM, em simultâneo, pontuaram mais baixo em subescalas de resolução de problemas racionais e mais alto nas escalas de transferência negativa, enquanto aqueles com apenas PDM tiveram pontuações mais altas nas categorias de motivação negativa, colocando em evidência o impacto negativo de ambas as patologias no desempenho intelectual dos doentes.(33)

Na DM avançada, as complicações da doença (e necessidades de autocuidado ou incapacidade resultantes) podem causar um risco aumentado de sintomas depressivos. Para além disso, algumas das complicações da DM, como a doença cardíaca, a doença cerebrovascular e a nefropatia diabética (58) são fatores de risco independentes para depressão.(7)

Adicionalmente, o género parece, também, estar implicado, tendo em conta que a prevalência de sintomas depressivos parece ser superior em mulheres diabéticas, face a homens diabéticos.(34,51,59)

Assim, o risco aumentado de PDM no doente diabético é atribuído principalmente a fatores psicossociais, embora hajam evidências crescentes de um mecanismo bioquímico implícito.(7)

Capítulo 6. Abordagem terapêutica simultânea à DM e PDM

O tratamento simultâneo da DM e da PDM deve abranger resultados analíticos, nomeadamente o controlo glicémico, e psicológicos, priorizando abordagens terapêuticas que possam melhorar o controlo da glicose e os sintomas depressivos, em simultâneo.(7)

Para tal, devem englobar intervenções psicológicas (técnicas de resolução de problemas, aconselhamento, terapia cognitivo-comportamental), tratamentos farmacológicos (antidepressivos, anti-inflamatórios, antidiabéticos orais, insulina) e modificação do estilo de vida (dieta, prática de exercício).(7)

O clínico deve avaliar com frequência o estado psicossocial do doente diabético de maneira oportuna e eficiente, de modo que o encaminhamento para os serviços apropriados possa ser realizado.(60)

As principais oportunidades para a triagem do estado psicossocial do doente diabético ocorrem no momento do diagnóstico, nas visitas regulares durante a fase de manutenção, no decorrer dos internamentos, quando ocorrem complicações ou quando são identificados problemas com o controlo glicémico, na qualidade de vida ou nos autocuidados.(60)

A implementação de instrumentos que permitam realizar um rastreio de PDM em doentes com diabetes é de extrema importância, tendo em conta que a PDM se apresenta, muitas vezes, mascarada numa variedade de sintomas somáticos, o que dificulta a sua deteção.(42)

Os questionários curtos de triagem, nomeadamente o Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), o Beck Depression Inventory for Primary Care (BDI-PC) e o 5-Item World Health Organization Well-Being Index (WHO-5), são uma opção de rastreio para PDM, rápida e simples de administrar.(61) No entanto, é importante realçar que estas ferramentas de triagem não substituem o diagnóstico médico.(62)

6.1 Modificação do estilo de vida

A alteração do estilo de vida é uma intervenção fundamental na abordagem simultânea da PDM e da DM.(7)

O exercício físico, a modificação de hábitos alimentares, a higiene do sono e a cessação tabágica têm demonstrado melhorar concomitantemente os resultados clínicos de ambas as patologias. O exercício, em particular, tem evidências robustas como intervenção eficaz na melhoria do controlo glicémico e dos sintomas depressivos.(7)

Um estudo, publicado em 2019, demonstrou que a atividade física regular tem um impacto positivo na saúde física, no humor e no bem-estar psicológico global. Foi demonstrada uma associação significativa entre a prática de exercício e o bem-estar psicológico, que atribui à atividade física um potencial efeito antidepressivo, que pode contribuir para uma diminuição da incapacidade, da morbilidade e, eventualmente, da mortalidade, associadas à PDM.(63)

Tem, também, sido relatado que um padrão alimentar saudável está relacionado com uma prevalência diminuída de sintomas depressivos, particularmente em doentes com DM tipo 2, o que foi corroborado pelos autores de um estudo, realizado em 2014, que demonstraram uma associação entre uma dieta saudável e a diminuição da prevalência de sintomas depressivos ou PDM, em pessoas com DM tipo 2, sugerindo que a qualidade da dieta é, de facto, um fator relevante na relação entre DM e PDM.(64)

Por outro lado, está também relatado um risco aumentado de DM tipo 2 naqueles que dormem seis ou menos horas ou oito ou mais horas, por noite, relativamente àqueles que dormem sete horas por noite. Esta evidência sugere que intervenções que visem tratar a insónia ou a hipersónia associadas à PDM, podem reduzir o risco de DM tipo 2.(7)

6.2 Intervenções psicoterapêuticas

O bem-estar emocional é uma parte importante do cuidado e da gestão autónoma da DM e está relacionado com outcomes positivos. Como vimos, problemas psicológicos e sociais podem prejudicar a capacidade do indivíduo e da família realizarem as tarefas relacionadas com o tratamento da DM e, portanto, agravar a evolução da doença.(60)

As intervenções psicoterapêuticas têm-se revelado fundamentais, realçando-se um efeito moderado a elevado, quer nos sintomas depressivos, quer no controlo glicémico, numa população de doentes com PDM associada a patologias somáticas.(5)

Das múltiplas intervenções psicoterapêuticas estudadas, a Terapia Cognitivo Comportamental tem revelado uma evidência mais robusta no apoio à sua utilização. Múltiplos ensaios clínicos randomizados de intervenções com TCC demonstraram um efeito antidepressivo moderado a elevado, em doentes diabéticos.(7,65)

Por outro lado, a TCC foi associada a uma redução significativa da HbA1c média, a curto prazo, e a uma redução ainda mais significativa a médio prazo, em comparação com grupos de controlo. Esta redução na HbA1c pode ser atribuída ao efeito da TCC na modificação de pensamentos, atitudes e crenças negativas em relação à doença, o que, por sua vez, pode levar a uma alteração dos comportamentos de autocuidado e subsequente melhoria do controlo glicémico.(65)

No entanto, apesar desta redução a curto e médio prazo, a TCC não se mostrou eficaz na redução da HbA1c a longo prazo, mesmo após sessões de TCC de reforço. Esta incapacidade pode dever-se à curta duração das intervenções psicoterapêuticas, não suficiente para produzir efeitos duradouros, ou ao facto de não se adaptarem às necessidades específicas dos doentes com patologia diabética.(65)

Está, também, demonstrado que a TCC é mais eficaz quando complementada por intervenções psicossociais adicionais. Estas incluem estratégias de gestão de stress, capacitação para enfrentar desafios impostos pela patologia, gestão de caso e entrevista de motivação. Foram demonstrados efeitos superiores sobre sintomas depressivos da psicoterapia combinada com educação para autogestão de DM em comparação com a farmacoterapia isoladamente.(7,33)

Uma revisão sistemática mostrou que as intervenções psicossociais melhoraram, ainda que modestamente, os valores de HbA1c e os resultados de saúde mental.(60)

Deste modo, a inclusão da TCC no tratamento de adultos com DM, tendo por objetivo melhorar o bem-estar psicológico e capacitar o doente para enfrentar situações relacionadas com a sua patologia, leva a uma melhor gestão dos autocuidados, o que necessariamente irá levar a uma melhoria dos resultados clínicos, incluindo do controlo dos parâmetros diabéticos, e terá impacto positivo na qualidade de vida do doente.(65)

6.3 Tratamentos psicofarmacológicos

O efeito dos antidepressivos na população diabética tem sido alvo de estudo.(7)

Uma revisão sistemática, publicada em 2015, identificou 12 ensaios clínicos que avaliaram o efeito da farmacoterapia antidepressiva em doentes com DM. Dentro dos ensaios clínicos analisados, destaca-se uma meta-análise, que avaliou a eficácia dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina, incluindo a paroxetina, a fluoxetina e a sertralina, concluindo que estes antidepressivos têm um efeito moderado, nos sintomas depressivos, em doentes diabéticos.(7,66)

Os fármacos inibidores seletivos da recaptação da serotonina também demonstraram prevenir a recorrência da PDM em doentes com DM.(5,7,67) A sertralina, por exemplo, evidenciou uma eficácia superior à TCC, no que diz respeito ao número de recaídas, ao fim de um ano de acompanhamento, apesar de ambos terem um efeito semelhante na melhoria de sintomas depressivos em doentes com DM.(7)

Embora o efeito antidepressivo dos fármacos inibidores seletivos da recaptação da serotonina possa ser generalizado, o mesmo não acontece em relação ao seu efeito no controlo glicémico, tendo em conta que alguns antidepressivos podem induzir um aumento significativo de peso, aumentando a resistência à insulina e contribuindo para a diminuição do controlo glicémico.(7)

Em sentido oposto, a bupropiona tem sido associada a uma diminuição de peso e esta não se encontra associada a efeitos sexuais colaterais, que são de particular importância dada a frequência da disfunção erétil na população diabética, pelo que, é um antidepressivo a considerar no tratamento de doentes diabéticos, com depressão.(7)

Os antipsicóticos atípicos, cada vez mais usados no tratamento da PDM, também aumentam o risco de síndrome metabólica e por isso, sempre que possível, devem ser evitados na população diabética.(7)

Deste modo, considerando os efeitos variáveis no aumento ponderal, na resistência à insulina e noutros parâmetros metabólicos, o efeito das intervenções farmacológicas antidepressivas, visando o controlo glicémico, deve ser avaliado individualmente.(7)

Por outro lado, tendo em conta o papel que a inflamação parece ter na patogénese da DM e da PDM, os agentes anti-inflamatórios podem ter um benefício particular no tratamento destas patologias em simultâneo. A sua utilização no tratamento da PDM

tem sido alvo de estudos recentes e foi demonstrado um efeito antidepressivo moderado dos agentes anti-inflamatórios, em comparação com o tratamento convencional isolado.(7)

Ultimamente, tem sido estudada a utilização de fármacos antidiabéticos no tratamento da PDM, em doentes com resistência à insulina, dado que esta resistência, ao nível central, facilita os distúrbios cognitivos e do humor, em ambas as patologias. A pioglitazona (fármaco com efeito redutor da resistência à insulina) demonstrou ter um efeito antidepressivo em dois ensaios clínicos randomizados. Existem outros fármacos antidiabéticos também sob investigação de modo a avaliar os seus potenciais efeitos antidepressivos.(7)

6.4 Abordagem em equipa multidisciplinar

A estratégia de tratamento de doentes com DM e PDM deve incluir uma abordagem em equipa multidisciplinar, que combine: a triagem de doentes diabéticos para sintomas depressivos; a educação e capacitação do doente no reconhecimento desses mesmos sintomas, bem como nos sintomas de descompensação glicémica; o investimento na formação dos profissionais de saúde, que contactam com doentes diabéticos, na identificação de sinais de alerta de depressão; a inclusão de profissionais de saúde mental nas equipas de cuidados de saúde primários; e a criação de melhores redes de referência destes doentes para cuidados especializados.(5)

Ao nível dos cuidados de saúde primários, cuidados colaborativos integrando componentes de tratamento psicoterapêutico e farmacoterapêutico, mostraram efeitos na redução de sintomas depressivos, mas não no controlo glicémico. Esta discrepância indica que, é necessária uma intervenção com forte ênfase no controlo do DM.(68)

Mesmo que evidenciem efeitos benéficos quando aplicados isoladamente, os resultados parecem indicar que tanto o tratamento farmacológico antidepressivo, como as intervenções psicoterapêuticas, devem ser combinados com a contínua educação do doente para a saúde, visando obter uma melhoria do controlo glicémico e alcançar uma melhoria nos cuidados prestados.(5)

Deste modo, são necessárias investigações adicionais de forma a poder avaliar a melhor abordagem terapêutica da PDM em doentes com DM, o seu custo-benefício, melhorar a

utilização dos recursos de saúde e explorar novos tratamentos e abordagens de prevenção de PDM e DM, em simultâneo.(66)

Capítulo 7. Conclusão

A Diabetes Mellitus é uma patologia endócrina, com repercussões multi-sistêmicas e psicológicas, substancialmente agravadas quando ocorre concomitantemente com a Perturbação Depressiva Major. Esta associação é considerada um desafio emergente de saúde pública, devido aos efeitos negativos que ambas exercem sobre a saúde e o bem-estar dos doentes, a longo prazo.

Várias linhas de evidência sugerem uma relação bidirecional entre Diabetes Mellitus e Perturbação Depressiva Major. Efetivamente, os indivíduos deprimidos são menos propensos a cumprir as recomendações de autocuidado e mais propensos a seguir um estilo de vida sedentário e, eventualmente, a abandonar o controlo regular da Diabetes Mellitus, o que leva resultados clínicos insatisfatórios.

Por outro lado, o próprio diagnóstico de Diabetes Mellitus aparenta desempenhar um papel de relevo no desenvolvimento da Perturbação Depressiva Major, atribuído à influência de fatores psicossociais, assim como, a mecanismos bioquímicos.

Ao longo deste trabalho, foi possível demonstrar que a inflamação desempenha um papel importante na relação bidirecional entre a Perturbação Depressiva Major e a Diabetes Mellitus. Várias linhas de evidência científica comprovaram que a resposta inflamatória, mediada por biomarcadores de inflamação subclínica, nomeadamente a hsPCR, IL-18, IL-1RA, IL9 e IL-1 β , está envolvida em vias de patogénese, comuns a ambas as patologias.

Adicionalmente, a desregulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal demonstrou, também, desempenhar um papel significativo na origem de ambas as patologias. No entanto, é fundamental continuar a estudar a relação entre estas patologias e marcadores inflamatórios, tendo em conta a existência de evidências contraditórias.

Por fim, a abordagem ao tratamento de ambas patologias deve ser realizada de forma integrada, com a colaboração de diversos profissionais de saúde. A informação, a educação e o aconselhamento, através dos serviços de saúde, são fundamentais para a gestão dos doentes com estas comorbilidades.

O tratamento destas patologias deve implicar uma alteração do estilo de vida e intervenções psicoterapêuticas e psicofarmacológicas, com o intuito de se otimizarem os resultados clínicos. É preponderante reforçar uma abordagem terapêutica com foco particular no controlo glicémico e no bem-estar emocional do doente, realçando-se a importância de aumentar o despiste de Perturbações depressivas em doentes com Diabetes Mellitus, visando uma intervenção holística e mais eficaz.

Capítulo 8. Bibliografia

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 2019.
2. Hunter JC, DeVellis BM, Jordan JM, Sue Kirkman M, Linnan LA, Rini C, et al. The association of depression and diabetes across methods, measures, and study contexts. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2018;4(1):1–8.
3. Alcocer-Gómez E, Casas-Barquero N, Williams MR, Romero-Guillena SL, Cañadas-Lozano D, Bullón P, et al. Antidepressants induce autophagy dependent-NLRP3-inflammasome inhibition in Major depressive disorder. *Pharmacol Res.* 2017;121:114–21.
4. Bădescu S V., Tătaru C, Kobylinska L, Georgescu EL, Zahiu DM, Zăgrean AM, et al. The association between Diabetes mellitus and Depression. *J Med Life.* 2016;9(2):120–5.
5. Sartorius N. Depression and diabetes. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2018;20(1):47–52. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6016052/pdf/DialoguesClinNeurosci-20-47.pdf>
6. Sughra U, Imran M. Co-morbid depression in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Pak Med Assoc.* 2018;68(1):109–11.
7. Gregory JM, Rosenblat JD, McIntyre RS. Deconstructing Diabetes and Depression: Clinical Context, Treatment Strategies, and New Directions. *Focus (Madison).* 2016;14(2):184–93.
8. Foley DL, Mackinnon A, Morgan VA, Castle DJ, Waterreus A, Galletly CA. Comorbid Diabetes and Depression in a National Sample of Adults with Psychosis. *Schizophr Bull.* 2018;44(1):84–92.
9. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. 2017.

10. Postolache TT, del Bosque-Plata L, Jabbour S, Vergare M, Wu R, Gragnoli C. Co-shared genetics and possible risk gene pathway partially explain the comorbidity of schizophrenia, major depressive disorder, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. Vol. 180, *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2019. p. 186–203.
11. Guan S, Shen Y, Ge H, Xiong W, He L, Liu L, et al. Dihydromyricetin Alleviates Diabetic Neuropathic Pain and Depression Comorbidity Symptoms by Inhibiting P2X7 Receptor. *Front Psychiatry*. 2019;10(October):1–12.
12. Snoek FJ, Bremmer MA, Hermanns N. Constructs of depression and distress in diabetes: Time for an appraisal. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2015;3(6):450–60. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00135-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00135-7)
13. Abate TW, Gedamu H. Psychosocial and clinical factors associated with depression among individuals with diabetes in Bahir Dar City Administrative, Northwest Ethiopia. *Ann Gen Psychiatry* [Internet]. 2020;19(1):1–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12991-020-00267-6>
14. Mukeshimana M, Chironda G. Depression and Associated Factors Among the Patients with Type 2 Diabetes in Rwanda. *Ethiop J Health Sci*. 2019;29(6):709–18.
15. Arshad AR, Alvi KY. Frequency of depression in type 2 diabetes mellitus and an analysis of predictive factors. *J Pak Med Assoc*. 2016;66(4):425–9.
16. J Larry J, Anthony S F, Dennis L K, Stephen L H, Dan L L, Joseph L, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York : McGraw Hill Education, editor. 2018. 2850–2869 p.
17. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Norma da Direção Geral da Saúde. 2011;
18. Raposo JF. Diabetes: Factos e Números 2016, 2017 e 2018. *Rev Port Diabetes*. 2020;15(1):19–27.
19. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):1–34.
20. Zhuang QS, Shen L, Ji HF. Quantitative assessment of the bidirectional relationships between diabetes and depression. *Oncotarget*. 2017;8(14):23389–400.

21. Sousa Z, Neves C, Carvalho D. Monitorização do Controlo Glicémico. Rev Port Diabetes [Internet]. 2016;11(1):33–7. Disponível em: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/11/RPD-Vol-11-no-1-Março-2016-Artigo-de-Revisão-págs-33-37.pdf>
22. American Diabetes Association. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: Standards of medical care in diabetes–2021. Diabetes Care. 2021;44(January):S53–72.
23. Direção-Geral da Saúde. Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto [Internet]. Norma da Direção Geral da Saúde 052/2011. 2015. Disponível em: <http://nocs.pt/wp-content/uploads/2015/11/Abordagem-Terapêutica-Farmacológica-na-Diabetes-Mellitus-Tipo-2-no-Adulto.pdf>
24. Saraiva CB, Cerejeira J. Psiquiatria fundamental. 2014. 205–220 p.
25. Direção-Geral da Saúde. Depressão e outras perturbações mentais comuns: Enquadramento global e nacional e referência de recurso em casos emergentes. [Internet]. 2018. Disponível em: <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/dms2017-depressao-e-outras-perturbacoes-mentais-comuns-pdf.aspx>
26. Estudo epidemiológico nacional de saúde mental.
27. Figueira ML, Dampaio D, Afonso P. Psiquiatria Clínica. 2014. 53–75 p.
28. Lupien SJ, Juster RP, Raymond C, Marin MF. The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. Front Neuroendocrinol [Internet]. 2018;49(February):91–105. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.02.001>
29. Lohoff FW. Overview of the genetics of major depressive disorder. Curr Psychiatry Rep. 2010;12(6):539–46.
30. Semple D, Smyth R. Oxford Handbook of Psychiatry. 2013. 2015 p.
31. Direção-Geral da Saúde. Terapêutica Farmacológica da Depressão major e da sua Recorrência no Adulto. Norma da Direção Geral da Saúde 034/2012. 2012.
32. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders:DSM-5 - fifth edition. American Psychiatric Association. 2013. 26–37 p.

33. Shin N, Hill-Briggs F, Langan S, Payne JL, Lyketsos C, Golden SH. The association of minor and major depression with health problem-solving and diabetes self-care activities in a clinic-based population of adults with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2017;31(5):880–5.
34. Alzoubi A, Abunaser R, Khassawneh A, Alfaqih M, Khasawneh A, Abdo N. The bidirectional relationship between diabetes and depression: A literature review. *Korean J Fam Med*. 2018;39(3):137–46.
35. Schmitz N, Deschênes SS, Burns RJ, Smith KJ, Lesage A, Strychar I, et al. Depression and risk of type 2 diabetes: The potential role of metabolic factors. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2016;21(12):1726–32. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2016.7>
36. Asamsama OH, Lee JW, Morton KR, Tonstad S. Bidirectional longitudinal study of type 2 diabetes and depression symptoms in black and white church going adults. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14(1):4–10.
37. Andreoulakis E, Hyphantis T, Kandylis D, Iacovides A. Depression in diabetes mellitus: a comprehensive review. *Hippokratia*. 2012;16(3):205–14.
38. Wang D, Wang H, Gao H, Zhang H, Zhang H, Wang Q, et al. P2X7 receptor mediates NLRP3 inflammasome activation in depression and diabetes. *Cell Biosci* [Internet]. 2020;10(1):1–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00388-1>
39. M. Christopher AMLS. Shared Dysregulation of Homeostatic Brain-Body Pathways in Depression and Type 2 Diabetes. *Physiol Behav*. 2018;17:100–106.
40. Chew BH, Vos R, Mohd-Sidik S, Rutten GEHM. Diabetes-Related distress, depression and Distress-Depression among adults with type 2 diabetes mellitus in Malaysia. *PLoS One*. 2016;11(3):1–16.
41. Foran E, Hannigan A, Glynn L. Prevalence of depression in patients with type 2 diabetes mellitus in Irish primary care and the impact of depression on the control of diabetes. *Ir J Med Sci*. 2014;184(2):319–22.

42. Lopes A, Schweigert Perry I, Vicente Bavaresco D, Tuon L, Bisognin Ceretta L, Simões PW, et al. Association Between Major Depression And Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis And Meta-Regression Of Observational Studies. *Int Arch Med*. 2016;9:1–11.
43. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2016;16:22–34. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2015.5>
44. Woon LSC, Sidi H Bin, Ravindran A, Gosse PJ, Mainland RL, Kaunismaa ES, et al. Depression, anxiety, and associated factors in patients with diabetes: Evidence from the anxiety, depression, and personality traits in diabetes mellitus (ADAPT-DM) study. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):1–14.
45. Eyre HA, Air T, Pradhan A, Johnston J, Lavretsky H, Stuart MJ, et al. A meta-analysis of chemokines in major depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2016; Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.02.006>
46. Herder C, Fürstos JF, Nowotny B, Begun A, Strassburger K, Müssig K, et al. Associations between inflammation-related biomarkers and depressive symptoms in individuals with recently diagnosed type 1 and type 2 diabetes. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2017;61:137–45. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.025>
47. Varshney P, Parveen R, Khan MA, Kohli S, Agarwal NB. Increased serum interleukin-9 and interleukin-1 β are associated with depression in type 2 diabetes patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;78(5):255–61.
48. Herder C, Schmitt A, Budden F, Reimer A, Kulzer B, Roden M, et al. Association between pro- and anti-inflammatory cytokines and depressive symptoms in patients with diabetes-potential differences by diabetes type and depression scores. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2017;7(11):1–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-017-0009-2>
49. Chirinos DA, Goldberg R, Gellman M, Mendez AJ, Gutt M, McCalla JR, et al. Leptin and its Association with Somatic Depressive Symptoms in Patients with the Metabolic Syndrome. *Ann Behav Med*. 2013;46(1):31–9.

50. Haleem DJ, Sheikh S, Fawad A, Haleem MA. Fasting leptin and glucose in normal weight, over weight and obese men and women diabetes patients with and without clinical depression. *Metab Brain Dis.* 2017;32(3):757–64.
51. Park CY, Kim SY, Gil JW, Park MH, Park JH, Kim Y. Depression among Korean Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: Ansan-Community-Based Epidemiological Study. *Osong Public Heal Res Perspect [Internet].* 2015;6(4):224–32. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrp.2015.05.004>
52. Papelbaum M, Moreira RO, Coutinho W, Kupfer R, Zagury L, Freitas S, et al. Depression, glycemic control and type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2011;3(1):2–5.
53. Schmitt A, Reimer A, Hermanns N, Kulzer B, Ehrmann D, Krichbaum M, et al. Depression is linked to hyperglycaemia via suboptimal diabetes self-management: A cross-sectional mediation analysis. *J Psychosom Res [Internet].* 2016;94:17–23. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.12.015>
54. Rajput R, Gehlawat P, Gehlan D, Gupta R, Rajput M. Prevalence and predictors of depression and anxiety in patients of diabetes mellitus in a tertiary care center. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(6):746–51.
55. Melin EO, Thulesius HO, Hillman M, Svensson R, Landin-Olsson M, Thunander M. Lower HDL-cholesterol, a known marker of cardiovascular risk, was associated with depression in type 1 diabetes: A cross sectional study. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):1–10.
56. Hapunda G, Abubakar A, Pouwer F, van de Vijver F. Diabetes mellitus and comorbid depression in Zambia. *Diabet Med.* 2014;32(6):814–8.
57. Alzahrani A, Alghamdi A, Alqarni T, Alshareef R, Alzahrani A. Prevalence and predictors of depression, anxiety, and stress symptoms among patients with type II diabetes attending primary healthcare centers in the western region of Saudi Arabia: A cross-sectional study. *Int J Ment Health Syst [Internet].* 2019;13(1):1–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13033-019-0307-6>
58. Habtewold TD, Islam MA, Radie YT, Tegegne BS. Comorbidity of depression and diabetes: An application of biopsychosocial model. *Int J Ment Health Syst.* 2016;10(1):1–9.

59. Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. The link between depression and diabetes: The search for shared mechanisms. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2015;3(6):461–71. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00134-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00134-5)
60. American Diabetes Association. Foundations of care: Education, nutrition, physical activity, smoking cessation, psychosocial care, and immunization. *Diabetes Care*. 2015;38:S20–30.
61. Williams J, Nieuwsma J. Screening for depression in adults [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 1 de Abril de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-depression-in-adults?source=bookmarks_widget
62. Lakkis NA, Mahmassani DM. Screening instruments for depression in primary care: a concise review for clinicians. *Postgrad Med*. 2015;127(1):99–106.
63. Rizvi S, Khan AM. Physical Activity and Its Association with Depression in the Diabetic Hispanic Population. *Cureus*. 2019;11(6).
64. Dipnall JF, Pasco JA, Meyer D, Berk M, Williams LJ, Dodd S, et al. The association between dietary patterns, diabetes and depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2014; Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.030>
65. Uchendu C, Blake H. Effectiveness of cognitive–behavioural therapy on glycaemic control and psychological outcomes in adults with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2017;34(3):328–39.
66. Petrak F, Baumeister H, Skinner TC, Brown A, Holt RIG. Depression and diabetes: Treatment and health-care delivery. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2015;3(6):472–85. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00045-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00045-5)
67. Darwish L, Beroncal E, Sison MV, Swardfager W. Depression in people with type 2 diabetes: Current perspectives. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2018;11:333–43.

68. van der Feltz-Cornelis CM, Nuyen J, Stoop C, Chan J, Jacobson AM, Katon W, et al. Effect of interventions for major depressive disorder and significant depressive symptoms in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* [Internet]. 2010;32(4):380–95. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2010.03.011>