

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANTONIO JOAQUIM BONFIM

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

ANTONIO JOAQUIM BONFIM

Associação entre a presença de diabetes mellitus tipo 2 e sintomas depressivos:
estudo observacional sobre o tratamento com antidepressivos e as alterações
metabólicas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Saúde Humana
Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Elisabeth Aparecida Audi

MARINGÁ

2016

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANTONIO JOAQUIM BONFIM

Associação entre a presença de diabetes *mellitus* tipo 2 e sintomas depressivos:
estudo observacional sobre o tratamento com antidepressivos e as alterações
metabólicas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde pela Comissão Julgadora composta pelos membros:

COMISSÃO JULGADORA

Prof^a. Dr^a. Elisabeth Aparecida Audi
Universidade Estadual de Maringá (Presidente)

Prof. Dr. Roberto Barbosa Bazotte
Universidade Estadual de Maringá

Prof^a. Dr^a. Luiza Tamie Tsuneto
Universidade Estadual de Maringá

Aprovada em 30 de março de 2016.

Local de defesa: Sala 01, Bloco 126, campus da Universidade Estadual de Maringá.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, meu porto seguro e aqueles que contribuíram para sua realização.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela Sabedoria, oportunidade de chegar até aqui e à vida dos meus pais Sr Jetul e Sr^a Ereides Bonfim, minha fortaleza, que sempre me apoiaram em minhas decisões e integram minhas vitórias alcançadas.

À minha orientadora Dra. Elisabeth Audi, por toda atenção e comprometimento em meu processo de formação. Superamos vários obstáculos durante esse período, seus ensinamentos e experiências foram fundamentais para a realização o presente trabalho.

À equipe médica que colaborou com a seleção e recrutamento de pacientes: Dr. Mauro Porcu e seus médicos residentes em Psiquiatria. Dr. Mateus, Dra. Lilian, Dra. Raquel e Dra. Andressa pela paciência e receptividade no período de seleção e também à equipe médica do ambulatório de Endocrinologia, Dr. Wilson Eike e Dra. Mirian Takahashi, sempre prontos e atenciosos.

À enfermeira Sandra Bin, responsável pelo Núcleo de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário, que proporcionou todo apoio necessário para realização das coletas e andamento do projeto.

À equipe do laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário, em especial ao chefe da divisão de análises clínicas, Marcos Américo e ao técnico de laboratório, Sílvio Lima.

Aos meus colegas do laboratório de Neuropsicofarmacologia: Marcel, Jhonatan, Caio e Gislaine.

Aos amigos que estiveram presentes ao longo desse período, tanto nas horas difíceis como nos momentos de alegria.

A todos que de alguma forma contribuíram para que eu pudesse chegar até aqui, meu muito obrigado.

O caminho a percorrer ainda é longo, mas as dificuldades e aprendizados vividos ajudaram a me tornar mais forte para prosseguir essa caminhada.

EPÍGRAFE

“[...] Um dia me disseram, que as nuvens não eram de algodão. Um dia me disseram que os ventos às vezes erram a direção. E tudo ficou tão claro, um intervalo na escuridão. Uma estrela de brilho raro, um disparo para um coração... Somos quem podemos ser, sonhos que podemos ter”.

Engenheiros do Hawaii

Associação entre a presença de diabetes mellitus tipo 2 e sintomas depressivos: estudo observacional sobre o tratamento com antidepressivos e as alterações metabólicas.

RESUMO

A associação entre o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e sintomas depressivos tem sido descrita na literatura e está relacionada com pior controle glicêmico, menor adesão ao tratamento, aumento das complicações do diabetes, assim como aumento nas morbidades e mortalidade, com diminuição da qualidade de vida aos pacientes e maiores custos ao sistema de saúde. O objetivo desse estudo foi avaliar a associação entre a presença de sintomas depressivos em pacientes com DM2 e o impacto do uso de antidepressivos sobre as alterações no nível glicêmico, perfil lipídico e índice de massa corpórea, comparados a pacientes sem DM2, por meio de um estudo observacional no HUM/UEM. Foram selecionados 74 pacientes divididos em 4 grupos: 1 – sem DM2 e sem uso de antidepressivos; 2 – sem DM2 em uso de antidepressivos; 3 – DM2 sem uso de antidepressivos e 4 - DM2 em uso de antidepressivos. Os sintomas depressivos foram avaliados pelo inventário de depressão de Beck e as alterações metabólicas quantificadas por dosagens bioquímicas e medidas antropométricas em 3 coletas com intervalos de 90 dias. Apenas mulheres foram consideradas nas análises. Foi possível observar redução dos sintomas depressivos nos grupos 2 e 4, mas não no grupo 3, confirmando a eficácia dos antidepressivos em mulheres com DM2 ou não. Foi observado, também, relação entre maior IMC em pacientes com DM2. Houve melhor controle glicêmico entre pacientes com DM2 em uso de antidepressivos e adicionalmente, aquelas tratadas com ISRS tiveram redução nos índices de HbA1c. Os demais parâmetros não foram alterados significativamente, considerando todas as classes de antidepressivos. Esses resultados mostraram que o DM2 é um fator relacionado à presença de sintomas depressivos e aumento do IMC em mulheres e o uso de antidepressivos propicia melhor controle glicêmico nas pacientes com DM2, especialmente antidepressivos da classe dos ISRS.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus* tipo 2, depressão, tratamento, antidepressivos.

Association between type 2 diabetes mellitus and depressive symptoms: an observational study about antidepressant drugs treatment and metabolic changes

ABSTRACT

The association between type 2 diabetes *mellitus* (T2DM) and the presence of depression have been reported by different authors and is associated with poor glycemic control, lower adherence to treatment, increase in rates of diabetes complication, morbidity and mortality, which cause an increase in the cost to the health system and reduction of quality of life of the patients. This study evaluated the association between the presence of depressive symptoms in patients with T2DM and antidepressants impact on the changes in blood glucose level, blood lipids and body mass index compared to patients without T2DM through an observational study in HUM/UEM. It was selected 74 patients in 4 groups: 1 - without T2DM and without using antidepressants; 2 - without T2DM using antidepressants; 3 – with T2DM and without using antidepressants and 4 – with T2DM and using antidepressants. Depressive symptoms were measured by the Beck Depression Inventory and the metabolic changes were quantified by biochemical tests and anthropometric measurements in three periods with intervals of 90 days. Only women were considered in the analyzes. We observed reduction of depressive symptoms in the groups 2 and 4, but not in group 3, confirming the efficacy of antidepressants in women with T2DM or not. The T2DM was associated to higher BMI. We observed better glycemic control among patients with T2DM in use of antidepressants and those treated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) had a significant reduction in levels of HbA1c. The other parameters were no significantly altered, considering all antidepressant classes. This results show us that the T2DM is a factor associated to the worsening of depressive symptoms in women and the use of antidepressants promotes better glycemic control in patients with T2DM, particularly in use of SSRIs.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; depression; therapeutics; antidepressant agents;

Dissertação elaborada e formatada conforme as normas da ABNT (capítulos I e III) e o artigo (capítulo II) formatado conforme as normas da revista *Diabetes Research and Clinical Practice*, disponível em: < https://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/505949?generatepdf=true >

SUMÁRIO

CAPÍTULO I.....	10
1.1 DIABETES MELLITUS	10
1.2 TRANSTORNO DA DEPRESSÃO	10
1.3 DIABETES MELLITUS TIPO 2 E TRANSTORNO DA DEPRESSÃO.....	11
1.3.1 DIABETES MELLITUS TIPO 2 CAUSADA PELO TRANSTORNO DA DEPRESSÃO.....	12
1.3.2 TRANSTORNO DA DEPRESSÃO CAUSADO PELA DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	14
1.4 JUSTIFICATIVA.....	15
1.5 OBJETIVOS.....	16
1.5.1 GERAL.....	16
1.5.2 ESPECÍFICOS.....	16
1.6 REFERÊNCIAS	17
CAPÍTULO II	23
Artigo 1: ASSOCIAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 E SINTOMAS DEPRESSIVOS: UM ESTUDO OBSERVACIONAL SOBRE O TRATAMENTO COM ANTIDEPRESSIVOS E ALTERAÇÕES METABÓLICAS	23
CAPÍTULO III.....	41
3.1 CONCLUSÕES.....	41
3.2 PERSPECTIVAS FUTURAS	42

CAPÍTULO I

1.1 DIABETES MELLITUS

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica, de ordem metabólica, resultante da diminuição na secreção e/ou ação da insulina, apresentando como consequência a hiperglicemia (BAUMEISTER; HUTTER; BENGEL, 2012). O DM2 é responsável por 90% a 95% dos casos diagnosticados de diabetes em adultos (CDC, 2011), ocorrendo em 8% a 14% da população ocidental adulta (BOYLE et al., 2010).

Em 2015, havia 415 milhões de pessoas adultas vivendo com diabetes no mundo e projeções para 2040 apontam que esse número poderá chegar a 642 milhões, revelando que o número de pessoas vivendo com DM2 está aumentando em todo o mundo (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015). O maior percentual de pessoas com DM2 tem entre 40 e 59 anos de idade, e 46,3% desses indivíduos, em geral, permanecem não diagnosticados (GUARIGUATA et al., 2014).

No Brasil, em 2015, a prevalência de adultos com diabetes era de 10,4%, sendo aproximadamente 14,5 milhões de pessoas com a doença e projeções para 2040 apontam que esse número poderá chegar a 23,3 milhões (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015).

Os custos relacionados aos cuidados de saúde em um paciente com diabetes chega a ser 2,3 vezes maior em relação aos não diabéticos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2008). Em 2014, as despesas em saúde relacionadas à pacientes com DM2 nos Estados Unidos da América foram aproximadamente US\$ 612 bilhões de dólares, 11% do valor total com despesas de saúde em adultos (GUARIGUATA et al., 2014).

1.2 TRANSTORNO DA DEPRESSÃO

O transtorno depressivo é uma doença incapacitante, caracterizada por sentimento de tristeza intensa, inutilidade e culpa, insônia, perda de apetite, de desejo sexual e de interesse em atividades habituais (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Sua prevalência é de 8 a 12% na população adulta mundial (ANDRADE et al., 2003). De acordo com Kessler et al. (2012), aproximadamente 25% das mulheres e 16% dos homens apresentarão pelo menos um episódio de depressão ao longo da vida.

Os transtornos depressivos podem ser diagnosticados de forma confiável por meio de entrevistas clínicas estruturadas e da utilização de escalas de auto avaliação, como o inventário de depressão de Beck (BECK et al., 1961) e de escalas de avaliação, como a escala de depressão de Hamilton (HAM-D) (HAMILTON, 1967), que medem a severidade dos sintomas depressivos nos pacientes, correspondendo à probabilidade do paciente apresentar depressão (SADOCK; SADOCK; KAPLAN, 2005).

Medicamentos antidepressivos são usados para tratar o transtorno depressivo, sendo geralmente efetivos, porém diferindo entre si quanto aos efeitos adversos apresentados a curto e longo prazo (BAUMEISTER; HUTTER; BENGEL, 2011; MONCRIEFF; WESSELY; HARDY, 2004; RAYNER et al., 2010). Dentre as principais classes farmacológicas de antidepressivos, se destacam os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores seletivos da recaptação de serotonina-norepinefrina (noradrenalina) (IRSN), antidepressivos tricíclicos (ADT) e inibidores da monoamina oxidase (IMAO) (BAUMEISTER; HUTTER; BENGEL, 2012). Os efeitos adversos variam dependendo da classe de antidepressivos utilizados e compreendem uma variedade de sintomas como: sonolência, insônia, arritmias cardíacas, hipotensão ortostática, agitação, disfunção sexual e ganho de peso (SADOCK; SADOCK; KAPLAN, 2005).

1.3 DIABETES MELLITUS TIPO 2 E TRANSTORNO DA DEPRESSÃO

Há evidência de alta prevalência de sintomas depressivos em pessoas com DM2 (ALI et al., 2006; KENDRICK et al., 2009; LI et al., 2008; O'CONNOR et al., 2009). Uma relação bidirecional entre a depressão e o DM2 tem apontado tanto que o DM2 pode levar ao desenvolvimento de sintomas depressivos (LIN et al., 2008; MEZUK et al., 2008; NOUWEN et al., 2010), como a depressão pode levar ao desenvolvimento do DM2 (MEZUK et al., 2008; RENN; FELICIANO; SEGAL, 2011).

Revisões sistemáticas avaliam e discutem o impacto da depressão em pessoas com DM2, observando que essa associação pode contribuir para um controle glicêmico deficiente (LUSTMAN et al., 2000), redução da adesão ao tratamento (GONZALEZ et al., 2007) e consequente aumento das taxas de complicações do diabetes, como neuropatia, retinopatia, nefropatia, entre outras (DE GROOT et al., 2001), levando ao aumento de morbidades e da mortalidade nesses pacientes (PAN et al., 2011; SCHERRER et al., 2011) e gerando aumento de custos ao sistema de saúde e diminuição da qualidade de vida (HUTTER; SCHEIDT-NAVE; BAUMEISTER, 2009; HUTTER; SCHNURR; BAUMEISTER, 2010). Um estudo

recente realizado na Dinamarca concluiu que pacientes diabéticos com transtorno depressivo como comorbidade apresentam maior risco relativo de desenvolver demência (KATON et al., 2015).

O tratamento com antidepressivos tem mostrado diferentes efeitos sobre o controle glicêmico em pacientes com diabetes. Observou-se que o ADT, nortriptilina, promoveu um aumento nos níveis glicêmicos de pacientes com DM2, apesar de esse efeito ter sido acompanhado da melhora dos escores de depressão (LUSTMAN et al., 1997a, 1997b). Por outro lado, ISRS, como fluoxetina e paroxetina promoveram um efeito benéfico sobre a resistência à insulina (KANG et al., 2015), além de produzirem poucos efeitos adversos e serem muito bem tolerados. A fluoxetina está relacionada à perda de peso, melhorando a sensibilidade à insulina e promovendo redução dos níveis glicêmicos em pacientes com DM2 (GRAY et al., 1992). A paroxetina aumenta os níveis da globulina ligante de hormônios sexuais (SHBG, *sex hormone-binding globulin*), uma glicoproteína que se liga aos hormônios testosterona e estradiol, promovendo melhora da sensibilidade à insulina (PAILE-HYVÄRINEN; WAHLBECK; ERIKSSON, 2003). Por outro lado, outros estudos mostram que o uso de ISRS apresenta uma discreta (GOODNICK et al., 1997) ou apenas tendência a proporcionar melhor controle glicêmico (LUSTMAN et al., 2000). Dessa forma, ainda existem controvérsias sobre o efeito dos antidepressivos sobre o controle glicêmico e novos estudos são necessários para investigar se há benefícios significativos no tratamento da depressão em pacientes com DM2.

1.3.1 DIABETES MELLITUS TIPO 2 CAUSADA PELO TRASTORNO DA DEPRESSÃO

Considerando a relação bidirecional entre a depressão e o DM2, estudos mostram que o transtorno da depressão está associado a um aumento do risco de desenvolvimento de DM2 (YU et al., 2015; ROTELLA; MANNUCCI, 2013). No entanto, não foi encontrada uma relação entre o tempo de diagnóstico de depressão e a incidência de DM2 (YU et al., 2015). Há diferença entre os gêneros na relação entre a depressão e a incidência de DM2, com maior risco de diabetes entre as mulheres portadoras de sintomas depressivos. Essas diferenças podem ser explicadas pelos diferentes mecanismos de enfrentamento ou respostas biológicas nos diferentes gêneros, incluindo resposta inflamatória e/ou desregulação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA), que contribuem para os diferentes perfis de fatores de risco para o DM2 (DEMMER et al., 2015). Em relação à resposta ao estresse, as mulheres

depressivas são mais propensas a consumir doces e comidas prontas do que frutas e vegetais, o que pode levar ao aumento da adiposidade central, representando um fator de risco para o desenvolvimento de DM2 (MIKOLAJCZYK; EL ANSARI; MAXWELL, 2009). Por outro lado, a depressão está associada ao desequilíbrio do eixo HPA, que possui diferenças funcionais por gênero devido à ação dos esteroides sexuais de forma específica no eixo HPA (DARNALL; SUAREZ, 2009; UHART et al., 2006). Nas mulheres, a resposta do eixo HPA varia em diferentes fases da vida, assim como, nas diferentes fases do ciclo menstrual (TERSMAN; COLLINS; ENEROTH, 1991), pelo uso de contraceptivos orais (KIRSCHBAUM et al., 1999), durante a gravidez (DE WEERTH; BUITELAAR, 2005) e na menopausa (SEEMAN et al., 2001).

Também existem evidências que a desregulação no eixo HPA pode levar a resistência à insulina e desenvolvimento do DM2 (GOLDEN, 2007). Björntorp (1988) estabelece que a chave para o desenvolvimento da síndrome metabólica, da resistência à insulina e do DM2 é a excessiva ativação do eixo HPA e simpática que como consequência, resulta em obesidade central (BJÖRNTORP, 1991), além do aumento da concentração de ácidos graxos livres, da frequência e do débito cardíaco, secreção de renina, juntamente com o excesso de cortisol e de androgênio (BJÖRNTORP, 1988).

Os mecanismos neurobiológicos que podem explicar a associação entre o transtorno da depressão e o DM2 incluem as alterações no metabolismo das aminas biogênicas, como a serotonina e a noradrenalina, a partir do eixo HPA, que pode levar ao aumento de cortisol (MELLO et al., 2003; NESTLER et al., 2002). As células secretoras do núcleo paraventricular do hipotálamo (NPV) recebem estímulos de várias regiões cerebrais e essas aminas biogênicas, além dos aminoácidos estimulantes e inibitórios, estão envolvidas na regulação da produção do fator de liberação da corticotropina (CRF) no NPV (MCQUADE; YOUNG, 2000), que é o principal estimulante da liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o hormônio responsável pela liberação do cortisol no córtex suprarrenal (ALHEIRA; BRASIL, 2005).

Estudos pré-clínicos e clínicos sugerem que a redução dos níveis de cortisol na circulação pode ter eficácia terapêutica na melhora dos sintomas depressivos e funcionamento cognitivo (YOUNG, 2004). Em nível molecular, esse fato pode ser explicado pela presença de receptores citoplasmáticos esteroide-específicos, largamente concentrados no hipocampo, área septal e amígdala, estruturas do cérebro intimamente envolvidas no comportamento, ansiedade, humor, aprendizado assim como na memória. Os corticosteroides agindo nesses receptores atravessam as membranas celulares e chegam ao núcleo celular, ligando-se à

cromatina, regulando a transcrição de genes específicos, causando alteração nas enzimas que controlam a síntese e o metabolismo dessas aminas biogênicas e interferindo nas funções cerebrais (COWEN, 2002).

O aumento de cortisol parece alterar a atividade dos receptores serotoninérgicos subtipo 1A e adrenérgicos α -2 e β -2, modificando a concentração desses receptores (WOLKOWITZ; REUS, 1999), o que coincide com a supra regulação desses receptores observada no cérebro *post mortem* de pacientes com depressão (STOCKMEIER et al., 1998).

Outra relação possível entre a depressão e o DM2 pode ser explicada pelo fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*), que é uma neurotrofina, imunotropina, epiteliotrofina e metabotropina (CHALDAKOV et al., 2007). A associação entre BDNF e a depressão já foi demonstrada em estudos pré-clínicos e clínicos (HOU; YEN; TSAI, 2009; YU et al., 2015). Experimentos em animais mostraram que a diminuição de BDNF está associada ao aumento da aversão à interação social, um modelo animal de depressão, enquanto estudos em humanos mostraram que a administração de BDNF pode reverter sintomas de depressão (BERTON et al., 2006). Ao mesmo tempo, o BDNF exerce influência na patogênese da obesidade e do DM2 devido à modulação na secreção e atividade da insulina, leptina, grelina, neurotransmissores, neuropeptídeos e citocinas pró-inflamatórias associadas com o metabolismo da glicose (RAO et al., 2008), bem como, exerce importante efeito na regulação do comportamento alimentar em animais, o que reforça a ideia que o BDNF pode atuar na patogênese da obesidade e do DM2 em humanos (FUJINAMI et al., 2008).

Outros fatores possivelmente associados ao desenvolvimento do diabetes em pacientes com depressão são inatividade física, dieta pobre em nutrientes, entre outros fatores comportamentais relacionados à depressão (ENGUM, 2007).

1.3.2 TRANSTORNO DA DEPRESSÃO CAUSADO PELO DIABETES MELLITUS TIPO 2

Apesar de alguns dados literários mostrarem que pacientes diabéticos têm pouco ou nenhum aumento do risco de diagnóstico de depressão quando comparados com não diabéticos (O'CONNOR et al., 2009), revisões sistemáticas agruparam estudos longitudinais e concluíram que níveis elevados de depressão estão associados ao aumento significativo nas taxas de incidência de diabetes (KNOL et al., 2006; MEZUK et al., 2008; ROTELLA; MANNUCCI, 2013). Outro estudo concluiu que, em comparação a pessoas sem diabetes,

aqueles que vivem com DM2 apresentam um risco 24% maior de desenvolvimento de depressão, por mecanismos ainda não esclarecidos, o que mostra a necessidade de pesquisas relacionadas ao tema (NOUWEN et al., 2010). Além disso, há evidências relatando que a depressão pode gerar um impacto negativo, dificultando o controle do DM2 (KNOL et al., 2006; MEZUK et al., 2008).

Entre os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da depressão em pacientes diabéticos está a idade, obesidade central, complicações diabéticas como neuropatia e doença do pé diabético, bem como o aumento da quantidade de medicamentos em uso (RAVAL et al., 2010). O mecanismo biológico da associação do diabetes a depressão é bastante complexo. Os sintomas relacionados à hiperglicemia, como a fadiga, podem contribuir para o início dos sintomas depressivos, da mesma forma que a responsabilidade do tratamento, somado às restrições alimentares e os efeitos adversos dos medicamentos hipoglicemiantes podem contribuir para um impacto negativo no humor desses pacientes (ROTELLA; MANNUCCI, 2013). Ademais, as expectativas negativas de saúde em relação ao futuro, considerando o efeito das complicações em longo prazo do diabetes, pode ser um fator facilitador do surgimento de sintomas depressivos (NOUWEN et al., 2010). Essa associação pode ser explicada também pela ativação do eixo HPA, diminuição de aminas biogênicas como serotonina e noradrenalina no sistema nervoso central e ativação de citocinas pró inflamatórias (CHAMPANERI et al., 2010), conforme já citado.

1.4 JUSTIFICATIVA

Têm-se destacado na prática clínica, a necessidade cada vez maior de desenvolvimento e implantação de políticas públicas efetivas para a prevenção, controle de fatores de risco e melhoria do serviço em saúde no que se refere à avaliação, monitoramento e cuidado integral do portador de doença crônica. O objetivo desse estudo foi acompanhar pacientes portadores de DM2 e/ou com transtorno depressivo tratados com fármacos antidepressivos, avaliando tanto sua eficácia sobre os sintomas depressivos quanto sua influência sobre os distúrbios metabólicos, tais como, alterações da glicose, do perfil lipídico e medidas antropométricas. Os resultados deste estudo possivelmente darão suporte à clínica médica para a elaboração e implantação de protocolos de acompanhamento dos pacientes com depressão e DM2, a fim de reduzir o número de complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes que vivem com tais doenças.

1.5 OBJETIVO

1.5.1 GERAL

- 1) Verificar a associação entre o DM2 e a presença de sintomas depressivos por meio de um estudo observacional no HUM/UEM.

1.5.2 ESPECÍFICOS

- 1) Analisar o impacto do uso de fármacos antidepressivos sobre as alterações metabólicas de pacientes com depressão e DM2 em relação ao nível glicêmico, perfil lipídico, índice de massa corpórea e circunferência abdominal.
- 2) Comparar as alterações metabólicas em pacientes em uso de medicamentos antidepressivos com e sem DM2.

REFERÊNCIAS

- ALHEIRA, F. V.; BRASIL, M. A. A. O papel dos glicocorticóides na expressão dos sintomas de humor: uma revisão. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 27, n. 2, p. 177–186, 2005.
- ALI, S.; STONE, M. A.; PETERS, J. L.; DAVIES, M. J.; KHUNTI, K. The prevalence of comorbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Diabetic Medicine: a Journal of the British Diabetic Association**, v. 23, no. 11, p. 1165–1173, Nov. 2006.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2007. **Diabetes Care**, v. 31, no. 3, p. 596–615, Feb. 2008.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)**. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
- ANDRADE, L.; CARAVEO-ANDUAGA, J. J.; BERGLUND, P.; BIJL, R. V.; DE GRAAF, R.; VOLLEBERGH, W.; DRAGOMIRECKA, E.; KOHN, R.; KELLER, M.; KESSLER, R. C.; KAWAKAMI, N.; KILIÇ, C.; OFFORD, D.; USTUN, T. B.; WITTCHEN, H.-U. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. **International Journal of Methods in Psychiatric Research**, v. 12, no. 1, p. 3–21, Jan. 2003.
- 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.
- 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.
- BECK, A. T.; WARD, C. H.; MENDELSON, M.; MOCK, J.; ERBAUGH, J. An inventory for measuring depression. **Archives of General Psychiatry**, v. 4, p. 561–571, Jun. 1961.
- BERTON, O.; MCCLUNG, C. A.; DILEONE, R. J.; KRISHNAN, V.; RENTHAL, W.; RUSSO, S. J.; GRAHAM, D.; TSANKOVA, N. M.; BOLANOS, C. A.; RIOS, M.; MONTEGGIA, L. M.; SELF, D. W.; NESTLER, E. J. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. **Science**, New York, v. 311, no. 5762, p. 864–868, Feb. 2006.
- BJÖRNTORP, P. Abdominal obesity and the development of noninsulin-dependent diabetes mellitus. **Diabetes / Metabolism Reviews**, v. 4, no. 6, p. 615–622, Sept. 1988.
- BJÖRNTORP, P. Visceral fat accumulation: the missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? **Journal of Internal Medicine**, v. 230, no. 3, p. 195–201, Sept. 1991.
- BOYLE, J. P.; THOMPSON, T. J.; GREGG, E. W.; BARKER, L. E.; WILLIAMSON, D. F.

Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. **Population Health Metrics**, v. 8, no. 1, p. 29, Jan. 2010.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **National diabetes fact sheet**. Disponível em: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf>. Acesso em: 29 out. 2015.

CHALDAKOV, G. N.; FIORE, M.; TONCHEV, A. B.; DIMITROV, D.; PANCHEVA, R.; RANCIC, G.; ALOE, L. Homo obesus: a metabotrophin-deficient species. *Pharmacology and nutrition insight*. **Current Pharmaceutical Design**, v. 13, no. 21, p. 2176–9, Jan. 2007.

CHAMPANERI, S.; WAND, G. S.; MALHOTRA, S. S.; CASAGRANDE, S. S.; GOLDEN, S. H. Biological Basis of Depression in Adults with Diabetes. **Current Diabetes Reports**, v. 10, no. 6, p. 396–405, 28 Set. 2010.

COWEN, P. J. Cortisol, serotonin and depression: all stressed out? **The British journal of Psychiatry : the Journal of Mental Science**, v. 180, p. 99–100, Feb. 2002.

DARNALL, B. D.; SUAREZ, E. C. Sex and gender in psychoneuroimmunology research: Past, present and future. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 23, no. 5, p. 595–604, Jul. 2009.

DE GROOT, M.; ANDERSON, R.; FREEDLAND, K. E.; CLOUSE, R. E.; LUSTMAN, P. J. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. **Psychosomatic Medicine**, v. 63, no. 4, p. 619–630, Jan. 2001.

DE WEERTH, C.; BUITELAAR, J. K. Physiological stress reactivity in human pregnancy--a review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 29, no. 2, p. 295–312, Apr. 2005.

DEMMER, R. T.; GELB, S.; SUGLIA, S. F.; KEYES, K. M.; AIELLO, A. E.; COLOMBO, P. C.; GALEA, S.; UDDIN, M.; KOENEN, K. C.; KUBZANSKY, L. D. Sex Differences in the Association Between Depression, Anxiety, and Type 2 Diabetes Mellitus. **Psychosomatic Medicine**, v. 77, no. 4, p. 467–477, 2015.

ENGUM, A. The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 62, no. 1, p. 31–38, Jan. 2007.

FUJINAMI, A.; OHTA, K.; OBAYASHI, H.; FUKUI, M.; HASEGAWA, G.; NAKAMURA, N.; KOZAI, H.; IMAI, S.; OHTA, M. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship to glucose metabolism and biomarkers of insulin resistance. **Clinical Biochemistry**, v. 41, no. 10-11, p. 812–817, Jul. 2008.

GOLDEN, S. H. A review of the evidence for a neuroendocrine link between stress, depression and diabetes mellitus. **Current Diabetes Reviews**, v. 3, no. 4, p. 252–259, Nov. 2007.

GONZALEZ, J. S.; SAFREN, S. A.; CAGLIERO, E.; WEXLER, D. J.; DELAHANTY, L.; WITTENBERG, E.; BLAIS, M. A.; MEIGS, J. B.; GRANT, R. W. Depression, self-care, and medication adherence in type 2 diabetes: relationships across the full range of symptom severity. **Diabetes Care**, v. 30, no. 9, p. 2222–2227, Sept. 2007.

GOODNICK, P. J.; KUMAR, A.; HENRY, J. H.; BUKI, V. M.; GOLDBERG, R. B. Sertraline in coexisting major depression and diabetes mellitus. **Psychopharmacology Bulletin**, v. 33, no. 2, p. 261–264, Jan. 1997.

GRAY, D. S.; FUJIOKA, K.; DEVINE, W.; BRAY, G. A. A randomized double-blind clinical trial of fluoxetine in obese diabetics. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 16, p. S67–72, Dec. 1992. Supplement 4.

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.

HAMILTON, M. Development of a rating scale for primary depressive illness. **The British Journal of Social and Clinical Psychology**, v. 6, no. 4, p. 278–296, Dec. 1967.

HOU, S. J.; YEN, F. C.; TSAI, S. J. Is dysfunction of the tissue plasminogen activator (tPA)-plasmin pathway a link between major depression and cardiovascular disease? **Medical Hypotheses**, v. 72, no. 2, p. 166–168, Feb. 2009.

HUTTER, N.; SCHEIDT-NAVE, C.; BAUMEISTER, H. Health care utilisation and quality of life in individuals with diabetes and comorbid mental disorders. **General Hospital Psychiatry**, v. 31, no. 1, p. 33–35, Jan. 2009.

HUTTER, N.; SCHNURR, A.; BAUMEISTER, H. Healthcare costs in patients with diabetes mellitus and comorbid mental disorders—a systematic review. **Diabetologia**, v. 53, no. 12, p. 2470–2479, Aug. 2010.

KANG, R.; HE, Y.; YAN, Y.; LI, Z.; WU, Y.; GUO, X.; LIANG, Z.; JIANG, J. Comparison of paroxetine and agomelatine in depressed type 2 diabetes mellitus patients: a double-blind, randomized, clinical trial. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 11, p. 1307–1311, Jan. 2015.

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.

KENDRICK, T.; DOWRICK, C.; MCBRIDE, A.; HOWE, A.; CLARKE, P.; MAISEY, S.; MOORE, M.; SMITH, P. W. Management of depression in UK general practice in relation to scores on depression severity questionnaires: analysis of medical record data. **British Medical Journal**, v. 338, p. b750–b750, Mar. 2009.

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.

KIRSCHBAUM, C.; KUDIELKA, B. M.; GAAB, J.; SCHOMMER, N. C.; HELLHAMMER, D. H. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on

the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. **Psychosomatic Medicine**, v. 61, no. 2, p. 154–162, Jan. 1999.

KNOL, M. J.; TWISK, J. W. R.; BEEKMAN, A. T. F.; HEINE, R. J.; SNOEK, F. J.; POUWER, 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.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas update poster**. 7 th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2015.

LI, C.; FORD, E. S.; STRINE, T. W.; MOKDAD, A. H. Prevalence of depression among U.S. adults with diabetes: findings from the 2006 behavioral risk factor surveillance system. **Diabetes care**, v. 31, no. 1, p. 105–107, Jan. 2008.

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.

LUSTMAN, P. J.; FREEDLAND, K. E.; GRIFFITH, L. S.; CLOUSE, R. E. Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. **Diabetes Care**, v. 23, no. 5, p. 618–23, May 2000.

LUSTMAN, P. J.; GRIFFITH, L. S.; CLOUSE, R. E.; FREEDLAND, K. E.; EISEN, S. A.; RUBIN, E. H.; CARNEY, R. M.; MCGILL, J. B. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. **Psychosomatic Medicine**, v. 59, no. 3, p. 241–250, Jan. 1997a.

LUSTMAN, P. J.; GRIFFITH, L. S.; FREEDLAND, K. E.; CLOUSE, R. E. The course of major depression in diabetes. **General Hospital Psychiatry**, v. 19, no. 2, p. 138–143, Mar. 1997b.

McQUADE, R.; YOUNG, A. H. Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor. **The British Journal of Psychiatry : the Journal of Mental Science**, v. 177, p. 390–395, Nov. 2000.

MELLO, A. DE A. F. DE; MELLO, M. F. DE; CARPENTER, L. L.; PRICE, L. H. Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 25, no. 4, p. 231–8, Out. 2003.

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.

MIKOLAJCZYK, R. T.; EL ANSARI, W.; MAXWELL, 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.

MONCRIEFF, J.; WESSELY, S.; HARDY, R. Active placebos versus antidepressants for depression. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, no. 1, p. CD003012, Jan. 2004.

NESTLER, E. J.; BARROT, M.; DILEONE, R. J.; EISCH, A. J.; GOLD, S. J.; MONTEGGIA, L. M. Neurobiology of depression. **Neuron**, v. 34, no. 1, p. 13–25, Mar. 2002.

NOUWEN, A.; WINKLEY, K.; TWISK, J.; LLOYD, C. E.; PEYROT, M.; ISMAIL, K.; POUWER, 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.

O’CONNOR, P. J.; CRAIN, A. L.; RUSH, W. A.; HANSON, A. M.; FISCHER, L. R.; KLUZNIK, J. C. Does diabetes double the risk of depression? **Annals of Family Medicine**, v. 7, no. 4, p. 328–335, Jan. 2009.

PAILE-HYVÄRINEN, M.; WAHLBECK, K.; ERIKSSON, J. G. Quality of life and metabolic status in mildly depressed women with type 2 diabetes treated with paroxetine: a single-blind randomised placebo controlled trial. **BMC Family Practice**, v. 4, p. 7, May 2003.

PAN, A.; LUCAS, M.; SUN, Q.; VAN DAM, R. M.; FRANCO, O. H.; WILLETT, W. C.; MANSON, J. E.; REXRODE, K. M.; ASCHERIO, A.; HU, F. B. Increased Mortality Risk in Women With Depression and Diabetes Mellitus. **Archives of General Psychiatry**, v. 68, no. 1, p. 42, Jan. 2011.

RAO, A. A.; SRIDHAR, G. R.; SRINIVAS, B.; DAS, U. N. Bioinformatics analysis of functional protein sequences reveals a role for brain-derived neurotrophic factor in obesity and type 2 diabetes mellitus. **Medical Hypotheses**, v. 70, no. 2, p. 424–429, Jan. 2008.

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.

RAYNER, L.; PRICE, A.; EVANS, A.; VALSRAJ, K.; HIGGINSON, I. J.; HOTOPF, M. Antidepressants for depression in physically ill people. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, no. 3, p. CD007503, Jan. 2010.

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.

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.

SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; KAPLAN, H. I. **Kaplan & Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry**. 8 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

SCHERRER, J. F.; GARFIELD, L. D.; CHRUSCIEL, T.; HAUPTMAN, P. J.; CARNEY, R. M.; FREEDLAND, K. E.; OWEN, R.; TRUE, W. R.; LUSTMAN, P. J. Increased risk of myocardial infarction in depressed patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 34, no. 8, p. 1729–1734, Aug. 2011.

SEEMAN, T. E.; SINGER, B.; WILKINSON, C. W.; MCEWEN, B. Gender differences in age-related changes in HPA axis reactivity. **Psychoneuroendocrinology**, v. 26, no. 3, p. 225–240, Apr. 2001.

STOCKMEIER, C. A.; SHAPIRO, L. A.; DILLEY, G. E.; KOLLI, T. N.; FRIEDMAN, L.; RAJKOWSKA, G. Increase in Serotonin-1A Autoreceptors in the Midbrain of Suicide Victims with Major Depression---Postmortem Evidence for Decreased Serotonin Activity. **Journal of Neuroscience.**, v. 18, no. 18, p. 7394–7401, Sept.. 1998.

TERSMAN, Z.; COLLINS, A.; ENEROTH, P. Cardiovascular responses to psychological and physiological stressors during the menstrual cycle. **Psychosomatic Medicine**, v. 53, no. 2, p. 185–97, jan. 1991.

UHART, M.; CHONG, R. Y.; OSWALD, L.; LIN, P.-I.; WAND, G. S. Gender differences in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reactivity. **Psychoneuroendocrinology**, v. 31, no. 5, p. 642–652, Jun. 2006.

WOLKOWITZ, O. M.; REUS, V. I. Treatment of depression with antigluocorticoid drugs. **Psychosomatic Medicine**, v. 61, no. 5, p. 698–711, Jan. 1999.

YOUNG, A. H. Cortisol in Mood Disorders. **Stress**, v. 7, no. 4, p. 205-208, Jul 2004.

YU, M.; ZHANG, X.; LU, F.; FANG, L. Depression and Risk for Diabetes: A Meta-Analysis. **Canadian Journal of Diabetes**, v. 39, no. 4, p. 266–272, 2015.

CAPÍTULO II

Artigo 1: “ASSOCIAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 E SINTOMAS DEPRESSIVOS: ESTUDO OBSERVACIONAL SOBRE O TRATAMENTO COM ANTIDEPRESSIVOS E AS ALTERAÇÕES METABÓLICAS”.

Associação entre a presença de diabetes mellitus tipo 2 e sintomas depressivos: estudo observacional sobre o tratamento com antidepressivos e as alterações metabólicas

Antonio Joaquim Bonfim^{1*} Elisabeth Aparecida Audi¹

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Departamento de Farmacologia e Terapêutica da Universidade Estadual de Maringá, PR.

*Autor correspondente: Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Farmacologia e Terapêutica, Avenida Colombo 5790, CEP: 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil.

Fone: +55 44 3011 5167

E-mail: antoniojbonfim@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação entre sintomas depressivos em pacientes com DM2 e as alterações metabólicas relacionadas ao tratamento com antidepressivos.

Método: Foi realizado um estudo observacional no HUM/UEM em que foram selecionados 74 pacientes divididos em 4 grupos: 1 – sem DM2 e sem uso de antidepressivos; 2 – sem DM2 em uso de antidepressivos; 3 – DM2 sem uso de antidepressivos e 4 - DM2 em uso de antidepressivos. Os sintomas depressivos foram mensurados pelo inventário de depressão de Beck, as alterações metabólicas quantificadas por dosagens bioquímicas e medidas antropométricas em 3 entrevistas com intervalos de 90 dias.

Resultados: Apenas mulheres foram consideradas nas análises. Foi observado redução dos sintomas depressivos nos grupos 2 e 4, mas não no grupo 3, confirmando a eficácia dos antidepressivos em mulheres com DM2 ou não. Os grupos 3 e 4, com DM2, mostraram relação com maior IMC. Constatou-se melhor controle glicêmico entre pacientes com DM2 em uso de antidepressivos e no grupo tratado com ISRS tiveram redução significativa nos índices de HbA1c, sem alteração significativa nos demais parâmetros analisados considerando as diferentes classes de antidepressivos.

Conclusão: Dessa forma, o estudo sugere que o DM2 está relacionado à presença de sintomas depressivos e aumento do IMC em mulheres e o uso de antidepressivos propicia melhor controle glicêmico nas pacientes com DM2, principalmente os ISRS.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 2, depressão, tratamento, antidepressivos.

1. INTRODUÇÃO

A associação entre o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a presença de depressão têm sido descrita na literatura por diversos autores [1–11]. A presença de sintomas da depressão, avaliada pelo inventário de depressão de Beck (BDI, *Beck Depression Inventory*) já foi observada em pacientes com DM2, revelando uma associação positiva entre as doenças [12]. Em comparação a pessoas sem diabetes, aquelas que vivem com DM2 apresentam um risco aumentado de desenvolvimento de depressão, por mecanismos ainda não esclarecidos, o que demanda a necessidade de mais investigações relacionadas ao tema [8]. Publicações originais e revisões sistemáticas levantam a questão do impacto do transtorno depressivo em pessoas vivendo com DM2, que pode agravar o descontrole glicêmico [13], reduzir a adesão ao tratamento [14], aumentar as taxas de complicações do diabetes [15], aumentar morbidades e mortalidade [16,17], causando aumento dos custos ao sistema de saúde e diminuição da qualidade de vida aos pacientes [18–20].

Dentre os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da depressão em pessoas com diabetes estão: idade, obesidade central, complicações como neuropatia e doença do pé diabético, bem como o aumento da quantidade de medicamentos em uso [21]. Os sintomas relacionados à hiperglicemia, como a fadiga, podem contribuir para o início dos quadros depressivos [10], assim como a responsabilidade do tratamento, somado às restrições alimentares e aos efeitos adversos dos medicamentos hipoglicemiantes, 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 de depressão [8]. Essa associação também pode ser explicada pelos 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 [22,23].

Existem poucos estudos avaliando o tratamento da depressão em pacientes com diabetes mellitus, porém, alguns estudos já realizados indicam que as diferentes classes de antidepressivos atuam de maneiras adversas sobre o controle glicêmico em pessoas com diabetes [24,25], expondo assim a importância na continuidade desse tipo de investigação, acompanhando o tratamento da depressão nesses pacientes.

Nesse estudo, buscou-se avaliar a associação entre a presença de sintomas depressivos em pacientes com DM2 e as possíveis implicações do uso de antidepressivos sobre as

alterações metabólicas, especificamente, nível glicêmico, perfil lipídico e índice de massa corpórea ao longo de 6 meses de acompanhamento.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Desenho e local do estudo

Estudo observacional, longitudinal, prospectivo, realizado nos ambulatórios de psiquiatria e endocrinologia do Hospital Universitário Regional de Maringá (HUM) da Universidade Estadual de Maringá.

2.2 Seleção da amostra

Foram selecionados 74 pacientes entre os meses de dezembro de 2014 a maio de 2015, e foram divididos em quatro 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. Os critérios de inclusão foram: idade de 18 a 80 anos; para os pacientes do grupo 3 e 4, terem diagnóstico de DM2 e estar em tratamento há mais de um ano; para os pacientes do grupo 2 e 4, que tenham diagnóstico de depressão e estejam em tratamento há mais de 30 dias. Os critérios de exclusão foram: possuir comorbidades neuropsiquiátricas, ser dependente de álcool e/ou outras drogas, ter feito uso de medicamentos antidepressivos anteriormente e possuir doença grave (câncer, insuficiência renal, cardiopatia grave, entre outras).

2.3 Instrumentos de pesquisa

O diagnóstico da depressão foi realizado por médicos psiquiatras, utilizando critérios do V Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais [26], e os sintomas depressivos foram mensurados pelo pesquisador por meio do questionário autoaplicável Inventário de Depressão de Beck (BDI, *Beck Depression Inventory*) [27]. Foi utilizado o índice de corte de 16 pontos ou mais no BDI para indicar a presença de sintomas depressivos. Foram coletados dados como idade, sexo, cor/raça, escolaridade, estado civil e comorbidades. Os pacientes receberam acompanhamento terapêutico por meio de entrevistas e realização de exames laboratoriais com coleta de amostras de sangue a cada noventa dias (3 meses), no período de fevereiro a outubro de 2015. Foram verificadas alterações metabólicas pré-existentes e as decorrentes do uso do antidepressivo por meio das coletas trimestrais. O índice

de massa corpórea (IMC) foi avaliado com base nos dados de peso e altura de cada participante, por meio de balança antropométrica calibrada. A circunferência abdominal foi medida em centímetros, utilizando fita métrica graduada. As amostras de sangue dos pacientes foram obtidas por punção venosa, após jejum de no mínimo 08 horas e no máximo de 12 horas, no mesmo dia de cada entrevista clínica, imediatamente após a aplicação dos questionários e tomada das medidas antropométricas. Para detecção e acompanhamento das alterações do nível glicêmico foram realizadas dosagem de glicemia em jejum e, para avaliação do controle glicêmico foi realizada a dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c), por cromatografia de troca iônica por meio de kit comercial específico (A1c Analisa[®]) e leitura em analisador semiautomático Bioplus[®] (BIO 2000), conforme instruções do fabricante, considerando como controle glicêmico eficaz a taxa < 7%. Para a avaliação da dislipidemia, foram determinadas as concentrações de colesterol total (CT), frações de colesterol HDL e LDL, e triglicérides (TG) em amostras sem anticoagulante, por meio de kit comercial para química seca (Johnson & Johnson[®] – Ortho-Clinical Diagnostics), utilizando o auto-analisador Vitros 5.1 FS.

2.4 Análise estatística

A análise de variância de medidas repetidas (RMANOVA) foi usada para averiguar todas as variáveis de interesse em relação às diferentes coletas (tempo 1, 2 e 3). Os grupos foram o fator independente, e as variáveis BDI, HbA1c, IMC, circunferência abdominal, glicemia, CT, HDL, LDL e TG foram os fatores dependentes, sendo os tempos de coleta as medidas repetidas. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para valores de $p \leq 0,05$. Quando apropriado, teste de Duncan de comparações múltiplas foi usado para análise *post hoc*. O teste de estimativas de Mantel-Haenszel de risco relativo (RR) foi utilizado para indagar a associação entre a presença de DM2 e sintomas depressivos e a diferença de idade, com intervalo de confiança (IC) de 95%, juntamente com o valor p para o teste de associação, por meio do programa OpenEpi, versão 3.

2.5 Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual de Maringá (parecer nº 372.973/2013) e o aceite dos pacientes para participação se deu por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3. RESULTADOS

Durante o período de seleção, foram recrutados 80 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão, e 74 deles aceitaram participar do estudo. Do total, 57 pacientes (77%) eram do gênero feminino. Devido a inexistência de pacientes homens selecionados para o grupo 4 e da grande maioria de pacientes mulheres no estudo, os resultados apresentados são exclusivamente referentes às mulheres, considerando que há diferenças importantes em relação ao gênero que podem interferir na análise dos resultados. A mediana da idade (Q1 – Q3) da amostra de mulheres foi de 53 anos (44 – 66), para o grupo 1 (n= 11) de 52 anos (26 – 58), grupo 2 (n= 18) de 44 anos (29 – 50,75), grupo 3 (n= 17) de 65 anos (51 – 67,5) e para o grupo 4 (n= 11) foi de 58 anos (52 – 68).

Em relação ao perfil da amostra de mulheres do estudo, os resultados evidenciam que nos grupos 1 e 2 há predominância de mais alto nível de escolaridade, sendo 32% da amostra com nível médio e 52% com nível superior completo, enquanto nos grupos 3 e 4 foi possível observar que 65% da amostra com nível fundamental incompleto e 20% com nível fundamental completo. Em toda a amostra predominam mulheres brancas, casadas, com 1 a 2 filhos e de religião católica ou evangélica.

Ao longo das entrevistas, o número de desistentes foi de sete pacientes ao total (9,5%), consideramos então, para as análises estatísticas, apenas aquelas que permaneceram até o final do estudo, sendo, grupo 1, n= 10; grupo 2, n= 15, grupo 3, n= 14 e grupo 4, n= 11. 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.

A figura 1 apresenta os resultados do índice no BDI ao longo do tempo nas 3 entrevistas realizadas (1, 2 e 3) de acordo com os grupos, considerando para os grupos 2 e 4, o uso de todos os antidepressivos no painel A e apenas o uso de ISRS no painel B.

Considerando todos os pacientes em tratamento, a RMANOVA mostrou efeito significativo entre grupos ($F_{(1,46)}=27,69$; $p<0,001$) e do BDI ($F_{(2,92)}= 5,16$; $p=0,007$), mas não mostrou interação entre grupos x BDI ($F_{(2,92)}=0,56$; $p>0,05$). O teste *post hoc* de Duncan

mostrou que o grupo 4 teve o mais alto índice de depressão, diferente dos grupos 1, 2 e 3 ($p < 0,05$) nas coletas 1 e 2, porém na coleta 3 foi diferente apenas dos grupos 1 e 2 ($p < 0,05$). Comparando os índices do BDI intergrupos, observamos que o grupo 4 apresentou diferença entre a entrevista 3 e 1 ($p < 0,05$) e o grupo 2 entre as entrevistas 1 e 2 ($p = 0,05$) e 1 e 3 ($p < 0,01$). Comparativamente, a RMANOVA realizada apenas com pacientes tratados com ISRS, mostrou resultados semelhantes com efeito entre grupos ($F_{(1,32)}=17,60$; $p<0,0001$) e do BDI ($F_{(2,64)}= 7,99$; $p<0,001$), mas não mostrou interação entre grupos x BDI ($F_{(2,64)}=0,66$; $p>0,05$) e nas comparações do teste de Duncan entre os grupos ou intergrupos, mostrando eficácia comparável entre as classes de antidepressivos, apresentando diferença significativa do grupo 4 com o grupo 1 nas entrevistas 1, 2 e 3 ($p < 0,0001$) e com o grupo 2 nas entrevistas 2 e 3 ($p < 0,01$).

A associação significativa entre a presença de DM2 e sintomas depressivos segundo estimativas de risco relativo (RR) e índice de confiança (IC) de 95% através do teste de X^2 de Mantel-Haenszel no tempo 1 ($p<0.05$), 2 e 3 ($p<0.001$), estão descritos na tabela 1.

Em relação à idade, analisamos a presença de sintomas depressivos em pacientes com DM2 em 2 grupos, com idade menor que 60 anos e maior ou igual a 60 anos de idade por meio do teste de X^2 de Mantel-Haenszel com intervalo de confiança (IC) de 95% . O RR foi de 3,06 (1,24; 7,56) para as mais jovens e 1,25 (0,67; 2,32) para as maiores de 60 anos ($p = 0,05$).

A RMANOVA mostrou efeito significativo de grupos ($F_{(3,46)}= 5,01$; $p < 0,001$) mas não mostrou efeito significativo do IMC ($F_{(2,92)}= 0,54$; $p > 0,05$), tampouco interação entre grupos x IMC ($F_{(2,92)}= 0,506$; $p > 0,05$). O teste de Duncan mostrou que pacientes com DM2, grupos 3 e 4, possuem IMC mais alto que os sem DM2, grupos 1 e 2 ($p<0.05$), relacionando a presença de DM2 ao maior índice de IMC, porém não houve alteração significativa intergrupos com DM2 ou não, grupos 4 e 2, respectivamente, em uso de antidepressivos ($p > 0,05$).

O valor médio do IMC, circunferência abdominal, colesterol total, LDL, HDL e triglicérides de cada grupo e valor p da associação entre as 3 entrevistas, por grupo, estão apresentadas na tabela 2.

Considerando os resultados da glicemia apresentados na tabela 2, observa-se que pacientes com DM2 (grupos 3 e 4) têm mais altos índices de glicemia do que aquelas sem DM2 (grupos 1 e 2), e aquelas com DM2 em uso de antidepressivos (grupo 4) apresentam ao longo do tempo menores índices que os não tratados com antidepressivos (grupo 3), o que pode significar que os antidepressivos reduzem esses índices em pacientes com DM2.

Resultados não apresentados apontam que, através do teste de Duncan, não há diferença significativa intergrupo 4 entre coletas 3, 2 e 1, para os pacientes que usam ISRS ou todos os antidepressivos.

A figura 2 mostra os valores de HbA1c dos grupos ao longo do tempo, considerando todos os antidepressivos no painel A e apenas o uso de ISRS no painel B. Considerando todos os pacientes e o uso de diferentes classes de antidepressivos, o teste de Duncan mostrou diferença entre a coleta 2 e 1 para o grupo 4 ($p < 0,05$), mas não entre as coletas 2 e 3 ($p = 0,07$). Considerando apenas os pacientes em uso de ISRS, RMANOVA mostrou efeito significativo de grupos ($F_{(1,32)} = 17,26$; $p < 0,001$) e da HbA1c ($F_{(2,64)} = 3,55$; $p < 0,05$), mas não mostrou interação entre grupos x HbA1c ($F_{(2,64)} = 0,13$; $p > 0,05$). O teste de Duncan mostrou diferença entre a coleta 3 e 1 para o grupo 4 ($p < 0,05$), indicando que pacientes diabéticos tratados com ISRS tiveram redução significativa nos índices de HbA1c.

Em relação ao perfil lipídico, a dosagem de colesterol total não apresenta diferença significativa entre grupos com e sem DM2, porém, na tabela 2 é possível observar que os valores de HDL em mulheres com DM2 em uso de antidepressivos (grupo 4) são maiores em relação às aquelas com DM2 sem tratamento antidepressivo (grupo 3). A dosagem de triglicérides permite observar que há uma diferença significativa entre os resultados daquelas mulheres em uso de medicamentos antidepressivos, mesmo não sendo possível observar essa diferença ao ser analisado todo o perfil lipídico dessas pacientes.

4. DISCUSSÃO

Os resultados sugerem uma associação entre o DM2 e a presença de sintomas depressivos nos três intervalos de tempo analisados, sem relação direta com tempo de diagnóstico de DM2 na amostra analisada. Nesse mesmo sentido, um estudo de meta-análise [28] cita estudos controlados em que o risco de desenvolver depressão é duas vezes maior em pessoas com diabetes do que aquelas sem diabetes, fato que ratifica os resultados apresentados.

Observamos que o uso de antidepressivos em pacientes com DM2 ou não (grupos 4 e 2, respectivamente) reduziram significativamente os sintomas depressivos após a 1ª coleta, comprovando a eficácia dos medicamentos antidepressivos em tratar esses sintomas. Pacientes com DM2 que não usam 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 confirmam a hipótese de que a presença de DM2 é um fator que predispõe à presença de sintomas depressivos que são efetivamente reduzidos pelo uso de antidepressivos e há eficácia comparável entre as classes de antidepressivos, através da análise dos dados analisados.

Em relação à idade, observamos que a depressão tem sido mais comum na amostra com DM2 com idade inferior à 60 anos, fato também descrito na literatura [29,30], o que apresenta uma grande preocupação, por afetar pacientes em idade adulta jovem, podendo comprometer sua capacidade social e funcional.

Em relação ao IMC e à circunferência abdominal, observamos que os grupos com DM2 apresentam maiores medidas em relação àquelas sem DM2, porém, aquelas sem DM2 e em uso de antidepressivos (grupo 2) diferem significativamente daquelas com DM2 e em tratamento para depressão (grupo 4) apenas em relação à circunferência abdominal, não em relação ao IMC, sendo também que os grupos com DM2 (3 e 4) não diferem entre si em relação à circunferência abdominal, sugerindo que o DM2 pode estar relacionado à maiores medidas de IMC e circunferência abdominal em mulheres, que o uso de antidepressivos não interfere na relação do IMC entre mulheres com DM2 ou não e a obesidade central em pacientes com DM2 não sofre interferência do uso ou não de medicamentos antidepressivos, na amostra analisada.

Recentemente, um estudo demonstrou uma associação positiva entre possuir alto índice de massa corpórea e o risco de desenvolver DM2 [31], fato que pode explicar os resultados encontrados, estando os grupos com DM2 com IMC médio maior que 30kg/m^2 . Ao mesmo tempo, a literatura evidencia que a depressão é mais comum em pacientes obesos [32] e que está associada a alterações metabólicas em pacientes com DM2 e obesos [33], fato preocupante, devido ao risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares resultantes dessas alterações metabólicas, como complicação crônicas do DM2 e da obesidade, ocasionando aumento dos custos relacionados aos cuidados em saúde nesses pacientes. Os fatores que podem estar relacionados ao aumento do IMC em pacientes com depressão podem ser tanto a baixa adesão ao controle do peso, bem como o aumento dos sintomas relacionados ao DM2, como fadiga e fraqueza, levando ao sedentarismo e alterações de humor [34].

Em relação ao controle glicêmico, o grupo 3 apresentou HbA1c elevado nas 3 coletas, já o grupo 4, pacientes com DM2 em uso de antidepressivos, apresentaram HbA1c elevada que é reduzida ao longo das coletas, indicando a possibilidade de melhor controle glicêmico entre aquelas pacientes com DM2 em uso de medicamentos antidepressivos, com destaque para aquelas em uso de ISRS, que apresentaram melhor controle glicêmico ao longo do

tempo. Dessa forma, foi possível observar uma correlação entre o controle glicêmico e a presença de sintomas depressivos mensurados pelo BDI, com destaque para maior presença ou elevação dos sintomas depressivos naquelas pacientes com dosagem de HbA1c maior que 7%. Essa correlação fica mais evidente naquelas pacientes com DM2 sem uso de medicamentos antidepressivos, o que ressalta a importância do tratamento da depressão para atingir um bom controle glicêmico em pacientes com DM2. Esse resultado corrobora com um estudo longitudinal de uma amostra da comunidade que relata que a depressão tem sido associada com pior controle glicêmico, através da medida da taxa de HbA1c ao longo do tempo [29]. Porém, por outro lado, outro estudo longitudinal não encontrou associação entre a eficácia do controle glicêmico e a depressão [35].

Em relação ao perfil lipídico, os resultados analisados permitem observar que os valores de HDL de mulheres com DM2 em uso de medicamentos antidepressivos podem significar uma melhor percepção de cuidado em saúde nessas mulheres ao se comparar com aquelas com DM2 sem uso de medicamentos antidepressivos. Enquanto, em relação à dosagem de triglicérides, pode se observar menores valores dessa fração apenas naquelas em uso de antidepressivos sem DM2, o que indica que a presença de DM2 pode dificultar a redução nos níveis de triglicérides.

Esse estudo apresentou limitações referentes à indisponibilidade de pacientes homens no grupo 4, o que impossibilitou a comparação entre os grupos. No entanto, revisões sistemáticas [11,28] concluíram que as mulheres com diabetes apresentam maiores índices de depressão em comparação aos homens, o que reforça a importância de realizar estudos com mulheres. Foi observado também, uma grande amplitude nos intervalos de confiança nos diferentes tempos de coleta, o que pode representar diferenças em relação à origem étnica, características socioeconômicas ou outras variáveis não analisadas, indicando assim a necessidade de estudos futuros em uma amostra maior e mais homogênea, a fim de aprofundar os conhecimentos em relação ao tema.

Apesar disso, os resultados forneceram dados que poderão servir de base à clínica médica, para a elaboração de protocolos clínicos de acompanhamento dos pacientes com transtornos da depressão e diabetes mellitus tipo 2, a fim de reduzir o número de complicações relacionadas à essas doenças e uma melhor qualidade de vida aos pacientes e, além disso, gerar reflexo positivo na redução de custos relacionados ao sistema de saúde.

Acredita-se também que, na amostra selecionada, ao longo das análises realizadas, foi possível mostrar claramente que a presença de DM2 é um fator relacionado com a presença de sintomas depressivos e aumento do IMC no sexo feminino, e que o uso de antidepressivos

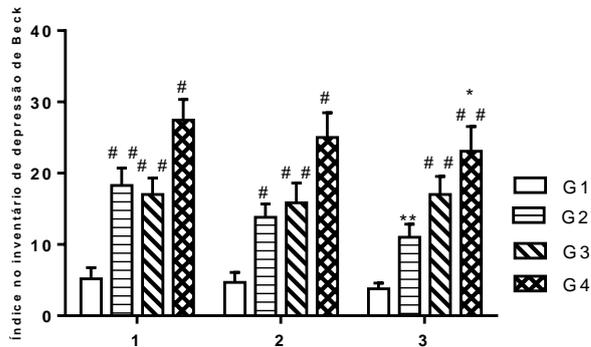
apresenta efeito positivo na melhora dos sintomas depressivos tanto em pacientes com DM2 ou não, mas de principal importância, os resultados indicaram que há melhor controle glicêmico entre os pacientes com diabetes em uso de medicamentos antidepressivos, principalmente, em uso de ISRS.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [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] Kendrick T, Dowrick C, McBride A, Howe A, Clarke P, Maisey S, et al. Management of depression in UK general practice in relation to scores on depression severity questionnaires: analysis of medical record data. *BMJ* 2009;338:b750–b750.
- [3] Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2006;23:1165–73. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01943.x.
- [4] O'Connor PJ, Crain AL, Rush WA, Hanson AM, Fischer LR, Kluznik JC. Does diabetes double the risk of depression? *Ann Fam Med* 2009;7:328–35.
- [5] Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008;31:2383–90.
- [6] Renn BN, Feliciano L, Segal DL. The bidirectional relationship of depression and diabetes: A systematic review. *Clin Psychol Rev* 2011;31:1239–46. doi:10.1016/j.cpr.2011.08.001.
- [7] Lin EHB, Von Korff M, Alonso J, Angermeyer MC, Anthony J, Bromet E, et al. Mental disorders among persons with diabetes--results from the World Mental Health Surveys. *J Psychosom Res* 2008;65:571–80. doi:10.1016/j.jpsychores.2008.06.007.
- [8] 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.
- [9] Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 2006;49:837–45.
- [10] 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.
- [11] Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: A systematic review. *J Affect Disord* 2012;142:S8–21.
- [12] Park CY, Kim SY, Gil JW, Park MH, Park J-H, Kim Y. Depression among Korean Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: Ansan-Community-Based Epidemiological Study. *Osong Public Heal Res Perspect* 2015;6:224–32. doi:10.1016/j.phrp.2015.05.004.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Hutter N, Schnurr A, Baumeister H. Healthcare costs in patients with diabetes mellitus and comorbid mental disorders—a systematic review. *Diabetologia* 2010;53:2470–9. doi:10.1007/s00125-010-1873-y.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002;34:13–25.
- [24] Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Freedland KE, Eisen SA, Rubin EH, et al. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 1997;59:241–50.
- [25] Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Clouse RE. The course of major depression in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 1997;19:138–43. doi:10.1016/S0163-8343(96)00170-3.
- [26] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Washington, USA: American Psychiatric Association; 2013.
- [27] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–71.
- [28] Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24:1069–78.
- [29] Fisher L, Skaff MM, Mullan JT, Arean P, Glasgow R, Masharani U. A longitudinal study of affective and anxiety disorders, depressive affect and diabetes distress in adults with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:1096–101.
- [30] Katon W, Fan M-Y, Unützer J, Taylor J, Pincus H, Schoenbaum M. Depression and diabetes: a potentially lethal combination. *J Gen Intern Med* 2008;23:1571–5.
- [31] Ganz ML, Wintfeld N, Li Q, Alas V, Langer J, Hammer M. The association of body mass index with the risk of type 2 diabetes: a case-control study nested in an electronic health records system in the United States. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:50.
- [32] Gudelj-Radić J, Davidović D, Avramović D, Backović D, Jorga J. [Factors mediating the depression in the adult obese outpatients]. *Srp Arh Celok Lek* 2007;135:61–6.
- [33] Egede LE, Zheng D, Simpson K. Comorbid depression is associated with increased health care use and expenditures in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:464–70.
- [34] Sacco WP, Wells KJ, Friedman A, Matthew R, Perez S, Vaughan CA. Adherence, body mass index, and depression in adults with type 2 diabetes: the mediational role of diabetes symptoms and self-efficacy. *Health Psychol* 2007;26:693–700.
- [35] Engum A. The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study. *J Psychosom Res* 2007;62:31–8.

Painel A



Painel B

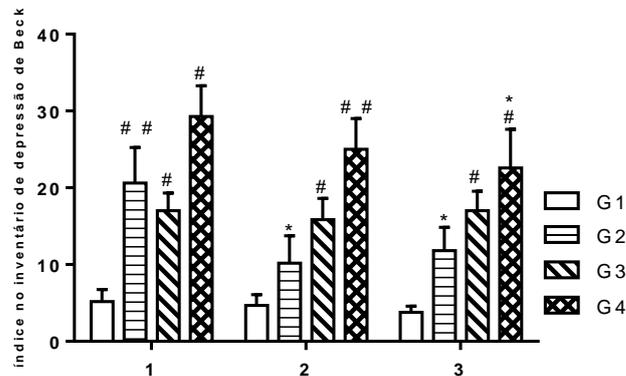


Fig. 1 – Médias \pm erro padrão da média (EPM) dos sintomas depressivos avaliados pelo questionário BDI, nas 3 entrevistas (1, 2 e 3) para os grupos 1 a 4. O painel A considera o uso de todos os antidepressivos e o painel B apenas pacientes em uso de ISRS nos grupos 2 e 4. No painel A, observe:

$p < 0,05$ comparando G4 com G1, G2 e G3 nas entrevistas 1 e 2; G2 com o G1 na entrevista 2.

$p < 0,01$ comparando G4 com G1 e G2 na entrevista 3, G2 com G1 na entrevista 1; G3 com G1 na entrevista 1, 2 e 3.

* $p < 0,05$ comparando G4 entre as entrevistas 3 e 1.

** $p < 0,01$ comparando G2 entre as entrevistas 3 e 1.

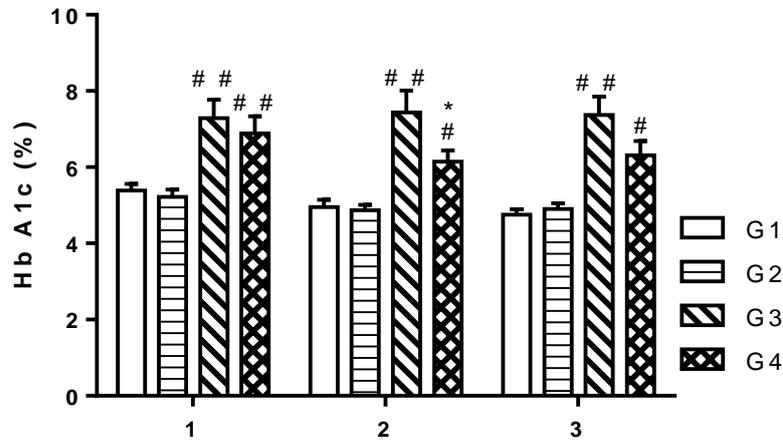
No painel B, observe:

$p < 0,05$ comparando G4 com G1 e G3 na entrevista 1; G3 com G1 nas entrevistas 1, 2 e 3; G2 com G1 na entrevista 3.

$p < 0,01$ comparando G4 com G1 e G2 na entrevista 2; G2 com G1 na entrevista 1.

* $p < 0,01$ comparando G2 nas entrevistas 2 e 3 com a entrevista 1; e G4 nas entrevistas 3 e 1.

Painel A



Painel B

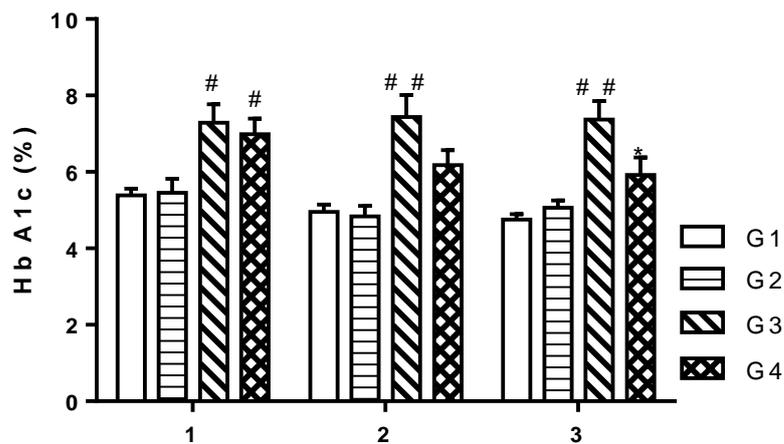


Fig. 2 – Controle glicêmico através da dosagem de HbA1c (%) nos diferentes grupos ao longo das 3 coletas. O painel A mostra os resultados considerando o uso de todos os antidepressivos e o painel B considera apenas as pacientes em uso de ISRS nos grupos 2 e 4.

No painel A, observe:

$p < 0,05$ comparando G4 com G1, G2 e G3 na coleta 2; comparando G4 com G1 e G2 na coleta 3.

$p < 0,01$ comparando G3 com G1 e G2 nas coletas 1 e 3; comparando G3 com G1, G2 e G3 na coleta 2; comparando G4 com G1 e G2 na coleta 1.

* $p < 0,05$ comparando G4 nas coletas 2 e 1.

No painel B, observe:

$p < 0,05$ comparando G3 com G1 e G2 na coleta 1; G4 com G1;

$p < 0,01$ comparando G3 com G1 e G2 nas coletas 2 e 3. * $p < 0,05$ comparando G4 nas coletas 3 e 1.

Tabela 1 – Associação entre a presença de sintomas depressivos em mulheres com DM2.

Tempo	RR e IC (95%)	Associação (<i>p</i>)
1	1,81 (0,964; 3,399)	0,0235
2	2,447 (1,397; 4,286)	0,0007
3	2,447 (1,397; 4,286)	0,0007

Tabela 2 - Valores médios obtidos, por grupo, das variáveis de interesse.

	Grupo 1 (Média ± EPM)				Grupo 2 (Média ± EPM)				Grupo 3 (Média ± EPM)				Grupo 4 (Média ± EPM)			
	1	2	3	<i>p</i>	1	2	3	<i>p</i>	1	2	3	<i>p</i>	1	2	3	<i>p</i>
Entrevistas																
IMC (kg/m²)	24,78 ± 1,46	24,64 ± 1,35	24,15 ± 1,17	0,04	25,26 ± 1,18	25,48 ± 1,23	25,55 ± 1,21	0,35	32,05 ± 1,91	32,11 ± 1,92	31,89 ± 1,98	0,58	29,98 ± 1,90	30,32 ± 1,82	30,38 ± 1,95	0,19
Circ. abdominal (cm)	89,01 ± 3,59	87,15 ± 3,09	86,40 ± 3,00	0,03	87,58 ± 2,43	89,14 ± 2,28	89,40 ± 2,27	0,13	104,64 ± 3,70	103,82 ± 3,63	105,33 ± 3,69	0,53	101,82 ± 4,50	103,45 ± 4,15	103,55 ± 4,50	0,14
HbA1c (%)	5,390 ± 0,174	4,955 ± 0,19	4,756 ± 0,14	0,08	5,219 ± 0,19	4,874 ± 0,14	4,905 ± 0,15	0,35	7,287 ± 0,48	7,441 ± 0,57	7,371 ± 0,48	0,79	6,885 ± 0,45	6,143 ± 0,29	6,314 ± 0,37	0,07
Glicemia (mg/dL)	87,90 ± 1,73	92,20 ± 2,78	84,30 ± 2,31	0,79	85,00 ± 1,93	89,60 ± 1,71	84,73 ± 1,28	0,98	136,9 ± 12,6	164,8 ± 17,5	154,4 ± 20,6	0,15	130,1 ± 18,9	127,00 ± 9,43	135,7 ± 11,4	0,64
Colesterol total (mg/dL)	196,40 ± 9,10	195,60 ± 8,94	189,10 ± 7,55	0,43	178,87 ± 7,27	181,3 ± 11,9	180,60 ± 7,62	0,58	163,8 ± 12,2	144,43 ± 5,8	154,4 ± 10,3	0,28	169,18 ± 9,43	178,73 ± 8,87	182,27 ± 9,20	0,19
HDL (mg/dL)	61,20 ± 4,10	60,30 ± 3,71	55,70 ± 3,48	0,02	54,47 ± 3,91	55,13 ± 3,71	51,73 ± 3,72	0,26	42,79 ± 2,77	44,07 ± 2,82	39,93 ± 2,47	0,21	53,36 ± 5,83	55,27 ± 5,23	47,64 ± 4,64	0,01
LDL (mg/dL)	115,90 ± 6,20	117,00 ± 7,49	110,70 ± 6,66	0,49	98,40 ± 6,93	108,6 ± 10,4	104,13 ± 5,30	0,48	100,3 ± 12,4	81,64 ± 5,71	79,07 ± 6,04	0,01	97,27 ± 9,08	105,00 ± 9,86	98,00 ± 8,73	0,92
Triglicéridos (mg/dL)	115,6 ± 11,7	123,5 ± 12,4	129,2 ± 24,5	0,67	178,9 ± 59,6	141,0 ± 19,7	121,7 ± 17,4	0,09	150,6 ± 21,0	130,2 ± 17,5	145,1 ± 20,6	0,84	127,5 ± 11,3	143,0 ± 14,7	171,5 ± 20,9	0,19

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. Valor *p* comparando a entrevista 3 com a entrevista 1 através do teste *post hoc* de Duncan.

CAPÍTULO III

3.1 CONCLUSÕES

Por meio dos resultados obtidos é possível concluir que:

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.

3.2 PERSPECTIVAS FUTURAS

Os resultados obtidos confirmam outros resultados da literatura mundial acerca do tema. No entanto, nesse estudo, as diferentes classes de antidepressivos não apresentaram alteração significativa na glicemia das pacientes sem DM2, reforçando a necessidade de ampliar a avaliação sobre as diferentes classes de antidepressivos utilizados em pacientes com fatores de risco para desenvolvimento de DM2, principalmente naquelas em idade mais produtiva, inferior a 60 anos.

Percebeu-se a necessidade de desenvolvimento de diretrizes terapêuticas para pacientes com DM2 que incluam a avaliação de sintomas depressivos, dada a alta associação entre as duas doenças, objetivando assim o diagnóstico precoce dessa comorbidade. Esse novo protocolo de atendimento promoveria uma diminuição dos custos relacionados às complicações da associação dessas doenças para o sistema de saúde, tanto do ponto de vista social quanto funcional dos indivíduos, melhorando sua qualidade de vida.