

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Isabela Grippa Mendes Oliveira
Paola de Miranda Pinna
Lory Arantes Werneck**

**RELAÇÃO ENTRE TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E DIABETES
MELLITUS: REVISÃO DE LITERATURA**

**IPATINGA
2021**

Isabela Grippa Mendes Oliveira

Paola de Miranda Pinna

Lory Arantes Werneck

**RELAÇÃO ENTRE TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E DIABETES
MELLITUS: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto
Metropolitano de Ensino Superior – Imes/Univaço, como
requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.^(a) orientador(a): Alexandra Mara Ferreira de Souza Mansur

IPATINGA

2021

RELAÇÃO ENTRE TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E DIABETES MELLITUS: REVISÃO DE LITERATURA

Isabela Grippa Mendes Oliveira¹, Paola de Miranda Pinna¹, Lory Arantes Werneck¹,
Alexandra Mara Ferreira de Souza Mansur²

1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES- Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

RESUMO

O diabetes mellitus (DM) é uma patologia crônica e potencialmente grave que possui elevada prevalência na população mundial. Uma significativa porcentagem de pacientes diabéticos apresenta Transtorno Depressivo Maior concomitante. A presença de depressão nesses pacientes aparenta relacionar-se a alterações no curso clínico da doença. Quando não tratada adequadamente, a depressão nesses pacientes tende a evoluir com elevada taxa de recorrência, além de contribuir negativamente para o curso do DM. Objetivo foi fornecer uma revisão abrangente dos achados epidemiológicos, considerações clínicas e estratégias de tratamento relacionadas à depressão em pacientes com diabetes mellitus. A pesquisa configura-se como uma revisão descritiva de literatura, realizada por meio do levantamento nas bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde – BVS e Scielo. A busca das publicações sobre o assunto foi realizada por meio dos seguintes descritores: diabetes mellitus, depressão e tratamento. Os critérios de inclusão adotados pelo presente estudo foram: a publicação possuir temática relacionada à temática proposta, ser classificado como artigo original: estar divulgado em inglês e português; com ano de publicação de 2015 a 2020 e publicações completas com resumos disponíveis e indexados na base de dados supracitadas. Foram excluídos artigos que possuem duplicatas ou que tenham uma abordagem diferente do tema proposto. Possíveis mecanismos fisiopatológicos comuns como estresse e inflamação foram explicados, enquanto a ênfase foi dada ao rastreamento de depressão em pacientes diabéticos. Além disso, foram abordados os principais aspectos da conduta terapêutica e apresentado os diferentes tipos de tratamento para a coexistência de ambas as comorbidades. Vários trabalhos avaliados sugerem uma importante associação entre depressão e o DM. Parece que o DM está associado a um aumento de sintomas depressivos e de depressão clínica, assim como a depressão pode causar impacto negativo sobre a evolução do diabetes.

PALAVRAS-CHAVE: DIABETES MELLITUS. TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR. TRATAMENTO.

1. INTRODUÇÃO

Os principais desafios para a medicina no século 21 são as doenças em constante crescimento na população e também o seu manejo. O primeiro desses dois desafios deve ser enfrentado com o aprimoramento da pesquisa voltada para a prevenção e o tratamento de doenças em ascensão. Vencer o segundo desafio requer, como primeiro passo, mudanças na organização dos serviços de saúde e formação de profissionais capacitados (POLS et al., 2018).

O Transtorno Depressivo Maior é definido pela American Psychiatric Association (2014), no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5ª edição (DSM-V), como uma doença mental, portanto causa ao paciente sofrimento clinicamente significativo e prejuízo funcional, que se apresenta como humor deprimido (hipobulia) na maior parte do dia, interesse ou prazer acentuadamente diminuídos (anedonia), ou ambos, além de perda ou ganho significativo de peso, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimento de desvalia ou culpa, capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, pensamentos de morte recorrentes ou ideação suicida (FREITAS, 2018).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), “Diabetes Mellitus é uma patologia caracterizada pela elevação da glicose no sangue (hiperglicemia). Pode ocorrer devido a alterações na secreção ou na ação insulínica, hormônio pancreático, produzido pelas chamadas células beta”. Atualmente, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 6,4% da população global é acometida pelo Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM 2), sendo que esta representa 90-95% da população diabética e os outros 5-10% são acometidos pelo Diabetes Mellitus do tipo 1 (SANTOS, 2019).

Estudos mostram que pacientes com diagnóstico de doenças crônicas têm maior probabilidade de desenvolver formas patológicas de estresse, ansiedade e depressão (FELISBERTO et al., 2017). Esses estudos sugerem que esses indivíduos, quando expostos a situações aversivas, apresentam dificuldades no manejo da doença, afetando sua adesão ao tratamento e, conseqüentemente, sua qualidade de vida. No caso do diabetes, especificamente, estudos sugerem haver correlação positiva entre esses fatores e o curso da doença (SALCI et al., 2017).

Os principais transtornos afetivos, particularmente a depressão, são considerados preditores e consequências do diabetes (SANTOS, 2019). Estima-se que a coexistência de depressão com diabetes tipo 2 triplicará ou quadruplicará os custos com saúde quando comparada com os custos com diabetes apenas. Além disso, a depressão está associada a menor adesão terapêutica, estilo de vida menos saudável, maiores taxas de complicações e maior risco de morte. O risco de depressão pode ser elevado em pessoas com alto risco de diabetes (OMS, 2020).

O curso da depressão em pacientes com diabetes é crônico e grave; mesmo com o tratamento bem-sucedido, até 80% dos pacientes com diabetes terão recidiva da depressão. A mesma permanece não reconhecida e não tratada em aproximadamente dois terços dos pacientes com diabetes apesar das importantes implicações clínicas associadas às comorbidades (VITOI et al., 2015).

Este artigo tem como objetivo fornecer uma revisão abrangente dos achados epidemiológicos, considerações clínicas e estratégias de tratamento relacionadas ao Transtorno Depressivo Maior em pacientes com Diabetes Mellitus, mais especificamente, no DM do tipo 2.

2. MÉTODO

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa de caráter qualitativo que buscou identificar a associação entre depressão e diabetes. Gil (2017) afirma que a revisão integrativa permite ao autor analisar uma temática sob diversos estudos de maneira ampla e concisa, inclusive por meio da medicina baseada em evidências.

A coleta de artigos foi pesquisada na base de dados online na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Além dos artigos, foi utilizado o livro Bogliolo – Patologia do autor Geraldo Brasileiro Filho. A pesquisa dos artigos científicos sobre a temática realizou-se entre janeiro a abril de 2020. As palavras-chaves utilizadas nas buscas serão: depressão, diabetes mellitus e tratamento.

Para o alcance do objetivo proposto delimitaram-se as seguintes etapas percorridas: (1) identificação da temática (estabelecimento de descritores e dos critérios para inclusão / exclusão de artigos); (2) amostragem (seleção dos artigos); (3) categorização dos estudos; (4) definição das informações a serem extraídas dos trabalhos revisados; (5) análise e discussão a respeito das tecnologias

utilizadas/desenvolvidas; (6) síntese do conhecimento evidenciado nos artigos analisados ou apresentação da revisão integrativa.

Com o auxílio desse instrumento de avaliação, os artigos selecionados foram lidos, sendo todos analisados detalhadamente e de forma crítica. Este procedimento teve por finalidade garantir a validade da revisão integrativa de literatura.

Os critérios de inclusão adotados pelo presente estudo foram: a publicação possuir temática relacionada ao diabetes e depressão, ser classificado como artigo original: estar divulgado em inglês e português; com ano de publicação de 2015 a 2020 e publicações completas com resumos disponíveis e indexados na base de dados supracitados. Foram excluídos artigos que possuem duplicatas ou que tivessem uma abordagem diferente do tema proposto.

Foram selecionados 91 artigos, sendo distribuídos da seguinte forma nas bases de dados: SCIELO (37), BVS (54). Foram excluídos um total de (47) artigos por apresentarem duplicatas na base de dados; (10) excluídos após a leitura dos resumos, restando (34) que se adequaram aos critérios estabelecidos para revisão integrativa (Quadro 1).

Quadro 01: Seleção dos estudos.

SCIELO: 37 BVS: 54 Total: 91	47 artigos excluídos por apresentarem duplicata
10 artigos excluídos após a leitura dos resumos	34 artigos se adequaram dentro dos critérios de inclusão e exclusão

Fonte: Dados gerais dos estudos escolhidos.

Além dos artigos,

3. EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

O Diabetes Mellitus pode ser considerado um paradigma de uma doença crônica do século 21, onde o prognóstico e a progressão são significativamente dependentes do estilo de vida e dos comportamentos de autocuidado do paciente. O tratamento requer planejamento para toda a vida e controle da ingestão de alimentos

e várias mudanças no estilo de vida, como a atividade física (COELHO et al., 2015). O paciente tem um alto grau de responsabilidade pessoal e muitos têm problemas para implementar as recomendações de tratamento com sucesso. Quando há uma associação com os transtornos mentais, muitas vezes dificulta a integração harmoniosa do diabetes na vida cotidiana, constituindo uma barreira importante para o autogerenciamento do diabetes com sucesso (VITOI et al., 2015).

De acordo com Berge et al., (2015) a concomitância das patologias acarreta um pior desfecho clínico. Mais especificamente, os sintomas depressivos estão associados a hiperglicemia, complicações micro e macrovasculares e aumento significativo da mortalidade em diabéticos. Os pacientes geralmente sofrem de baixa qualidade de vida geral e específica para o diabetes, tornando-se muito mais difícil como eles gerenciam seu diabetes e aderem às recomendações de terapia (BERGE et al., 2015).

A associação de depressão e diabetes já havia sido descrita há muito tempo; no final do século 17, Willis escreveu que as pessoas que passaram por “estresse significativo, tristeza ou tristeza prolongada” têm maior probabilidade de sofrer de diabetes (LINHARES et al., 2015). Observações clínicas semelhantes foram relatadas em outros países, mas foi somente na segunda parte do século 20 que uma série de estudos epidemiológicos demonstrou que a depressão é mais provável de ocorrer em pessoas com diabetes, independentemente de os indivíduos estarem cientes de seu diabetes (MAYO, 2015). Além dos transtornos depressivos, as pessoas com diabetes também estão registrando níveis significativos de sofrimento específico do diabetes, que é claramente distinguível dos transtornos depressivos, mas pode atuar como um fator de risco para a depressão (FERREIRA; DAHER; TEIXEIRA, 2015).

Estudos epidemiológicos sobre depressão e diabetes e suas comorbidades foram realizados nos Estados Unidos da América (EUA), no Reino Unido e em alguns outros países de alta renda. As estimativas atuais da prevalência mundial de depressão indicam que 350 milhões de pessoas sofrem com isso e, da mesma forma, a prevalência mundial de diabetes é estimada em mais de 400 milhões de pessoas (OMS, 2020). A prevalência de transtornos depressivos em diabéticos está na faixa geral de 10% a 15%, que é aproximadamente o dobro da prevalência de depressão em não diabéticos. A comorbidade piora significativamente o prognóstico de ambas as doenças e aumenta sua mortalidade (OMS, 2020).

Alguns autores defendem que, nos doentes com depressão, os fatores de risco de desenvolver diabetes estão associados ao estilo de vida, como o sedentarismo, dieta e tabagismo e que dentro da população diabética há grupos mais vulneráveis a sofrer depressão como, mulheres, jovens, maior índice de massa corporal (IMC), maior número de complicações, baixa escolaridade e necessidade de apoio social (FELISBERTO et al., 2017).

Além de ter transtornos depressivos que satisfazem os critérios citados no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) e Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID), até um quarto das pessoas com diabetes também apresentam sintomas depressivos para os quais a gravidade não atinge o limiar para o diagnóstico do transtorno. Esses sintomas de depressão são, até certo ponto, semelhantes aos sintomas do sofrimento diabético, uma condição que parece estar separada dos transtornos depressivos e pode ser mensurada com instrumentos padronizados relevantes (OMS, 2020).

Por fim, as mulheres correm maior risco do que os homens de desenvolver transtornos depressivos, com ou sem diabetes. Uma revisão sistemática das evidências indicou que 27% das mulheres com diabetes desenvolveram transtornos depressivos, o que foi cerca de um terço maior do que os homens com diabetes, dos quais 18% desenvolveram depressão (FERREIRA; DAHER; TEIXEIRA, 2015).

Isso poderia ser explicado em parte pelo fato de que as mulheres vivenciam mais eventos negativos na vida e vivenciam mudanças hormonais significativas durante a gravidez e o pós-parto: durante o período perinatal; mulheres com diabetes tinham duas vezes mais depressão do que seus pares não diabéticos (BRUCE et al., 2015).

4. FISIOPATOLOGIA E COMPLICAÇÕES CRÔNICAS

O Transtorno Depressivo Maior é definido no DSM-V, como uma doença mental, que se apresenta como hipobulia na maior parte do dia, anedonia - ou ambos, dentre outros, por um período maior que duas semanas, sendo necessários 1 critério A e pelo menos 4 critérios B para o diagnóstico, como alteração do apetite, insônia ou hipersonia, baixa energia ou fadiga, baixa autoestima, dificuldades de concentração e sentimento de desesperança. Além disso, torna-se importante avaliar diagnósticos

diferenciais como tristeza proveniente de luto, ausência de doenças clínicas que justifiquem o diagnóstico e abuso de substâncias, como álcool e drogas.

O diabetes é uma desordem complexa e heterogênea do metabolismo, em que ocorre hiperglicemia crônica. Nessa patologia, ocorre um prejuízo na secreção e na ação do hormônio insulina, o principal regulador da homeostase glicêmica. Vários processos patogênicos estão envolvidos no desenvolvimento do diabetes, os quais vão desde a destruição autoimune das células- β do pâncreas, com consequente deficiência de insulina – caracterizando o diabetes tipo 1 –, ou anomalias decorrentes de um defeito progressivo na secreção de insulina que resultam em resistência à ação da insulina – caracterizando o diabetes tipo 2 (LOUZADA; VARGAS, 2015).

A resistência à insulina manifesta-se primeiro no fígado, no qual a insulina deixa de controlar a glicogenólise, a gliconeogênese e a glicogênese. Nos músculos esquelético e cardíaco, os mesmos mecanismos (excesso de citocinas pró-inflamatórias e de ácidos graxos livres) diminuem os efeitos da insulina, dificultando a utilização de glicose, por diminuição da expressão do transportador de glicose (Glut-4) no sarcolema. Resistência à insulina no fígado e em músculos aumenta a disponibilidade de glicose na circulação, o que hiperestimula as células beta das ilhotas de Langerhans; hiperglicemia ativa a entrada de glicose nas células beta, estimulando a produção de ATP, com aumento da relação ATP/ADP, o que fecha canais de K^+ e abre canais de Ca^{++} , mediadores da liberação da insulina. Para produzir mais insulina, as células beta sofrem hipertrofia e hiperplasia. Como a resistência à insulina aumenta progressivamente, hipertrofia e hiperplasia das células beta não se mantêm indefinidamente, sobrevivendo sua exaustão, o que leva ao diabetes do tipo 2. (BRASILEIRO FILHO, G. Bogliolo)

Devido aos aspectos negativos em relação à saúde do indivíduo e também aos sistemas de saúde, as comorbidades diabetes e depressão tem desencadeado muitos estudos na última década. Em 2015, duas revisões diferentes indicaram três direções possíveis para a associação de diabetes e depressão: ambas as doenças podem ter uma etiologia comum; diabetes aumentando a prevalência ou o risco de depressão futura; depressão aumentando a prevalência ou risco de diabetes no futuro (CORRÊA et al., 2015).

A depressão está associada a complicações microvasculares e macrovasculares diabéticas. No entanto, não está claro se o aumento nas

complicações é um efeito direto da depressão ou uma consequência da apresentação simultânea de ambas as doenças.(SALCI et al., 2017).

Em uma meta-análise de 27 estudos incluindo pessoas com diabetes tipo 1 e tipo 2, a depressão foi significativamente associada a complicações relacionadas ao diabetes, incluindo retinopatia, nefropatia, neuropatia e disfunção sexual (FELISBERTO et al., 2017).

Há uma série de fatores de risco que foram identificados como relevantes para a ocorrência de diabetes e depressão, incluindo baixo peso ao nascer, eventos adversos na infância, estilo de vida e obesidade (WERREMEYER, et al., 2016).

Diferentes fatores ambientais (fatores epigenéticos) podem ativar vias comuns que promovem o DM2 e a depressão no final. Um fator importante é um baixo nível socioeconômico que aumenta as chances de DM2, mas também parece ser uma causa para depressão (SANTOS, 2019).

De acordo com Araújo et al, (2018) as outras causas comuns para DM2 e depressão são sono insatisfatório, falta de exercícios físicos e maus hábitos alimentares. Por outro lado, o estresse crônico tem consequências comportamentais: noradrenalina, cortisol e outros hormônios determinam ansiedade, anorexia ou hiperfagia; os mesmos mediadores causam taquifilaxia do sistema de recompensa, que produz depressão e desejos por comida.

Perturbações do sono têm, igualmente, sido associadas a depressão e, mais recentemente, alterações do ritmo circadiano têm demonstrado aumentar a insulinoresistência e risco de DM tipo 2. Os doentes com depressão e DM tipo 2 apresentam variações semelhantes ao nível da estrutura do sono. (FELISBERTO et al., 2017).

Nos últimos anos, aumentou o número de evidências de que a depressão seja a expressão clínica da ativação periférica e central de vias imunoinflamatórias e vias de estresse oxidativo, da redução da neurogênese e do aumento de apoptose neuronal. Alguns pesquisadores sugerem que a excessiva produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e o comprometimento das defesas antioxidantes mediadas pela hiperglicemia podem estar envolvidos com o dano tecidual no cérebro de pacientes diabéticos. O desequilíbrio entre a produção celular de ERO e os mecanismos antioxidantes que neutralizam essas espécies é denominado estresse oxidativo. Essa alteração do estado redox parece estar associada com o

desenvolvimento e a progressão da encefalopatia diabética. A encefalopatia diabética pode ser acompanhada de manifestações psiquiátricas (LOUZADA; VARGAS, 2015)

No diabetes, o prejuízo na absorção de glicose, particularmente em células do músculo e do tecido adiposo, resulta em hiperglicemia. Evidências indicam que a hiperglicemia ocasiona aumento da produção mitocondrial de ERO, podendo levar ao desequilíbrio redox na ausência de uma resposta compensatória adequada do sistema de defesa antioxidante. Considerando que as células neuronais não dependem da insulina para captarem glicose, a hiperglicemia persistente no diabetes provoca um aumento acentuado na captação de glicose neuronal, ocasionando um fenômeno conhecido como neurotoxicidade (LOUZADA; VARGAS, 2015).

O diabetes produz mudanças estruturais no cérebro: atrofia cerebral e infartos lacunares, mudanças no fluxo sanguíneo de hipoperfusão e hiperperfusão. Reduções nos volumes cerebrais restritos ao hipocampo foram encontradas em pacientes com diabetes, enquanto uma relação inversa entre o controle glicêmico e o volume do hipocampo estava presente (WHITWORTH, et al., 2016).

Análises de microscopia eletrônica revelaram mudanças na morfologia da mitocôndria e condensação da cromatina em neurônios de animais diabéticos, sendo esse um parâmetro de avaliação de morte celular. Como a mitocôndria é uma fonte de EROS, a disfunção mitocondrial pode estar relacionada com as alterações observadas na encefalopatia diabética. O estresse oxidativo parece ter um papel no dano cerebral no diabetes, uma vez que a hiperglicemia crônica acentua o estresse oxidativo ao provocar um aumento da produção de EROS e da peroxidação lipídica e, além disso, reduzir a ação das enzimas mitocondriais NADH desidrogenase, succinato desidrogenase e citocromo oxidase, levando a uma deficiência da função mitocondrial (LOUZADA; VARGAS, 2015)

O excesso de cortisol dificulta a neurogênese ao nível do hipocampo, que faz parte do sistema límbico responsável pela memória e processamento de emoções e que se encontra implicado quer na depressão, quer na diabetes. Ademais, o aumento de concentração de citocinas pró-inflamatórias provoca apoptose das células β e insulinoresistência (FELISBERTO et al., 2017).

Dados neuropatológicos post-mortem de córtex pré-frontal de pacientes que apresentavam comportamento depressivo revelaram redução do conteúdo de glutathiona (GSH), um antioxidante endógeno, sugerindo que o cérebro desses pacientes seria mais propenso ao dano oxidativo. Indivíduos deprimidos apresentam

redução das defesas antioxidantes e aumento de peroxidação lipídica. (LOUZADA; VARGAS, 2015)

Ainda segundo Louzada; Vargas, (2015) todas as células que apresentam metabolismo aeróbio estão sujeitas a danos por oxidação, pois a produção das ER ocorre fisiologicamente. No entanto, algumas características tornam o cérebro especialmente sensível às alterações do estado redox. A necessidade de grandes quantidades de ATP para assegurar a neurosecreção e o funcionamento de canais iônicos associados com a propagação de potenciais de ação, a presença de aminoácidos excitotóxicos como o glutamato, a elevada concentração de ferro em várias áreas do cérebro, a característica das membranas celulares (ricas em ácidos graxos de cadeia lateral poli-insaturada), a considerável quantidade de microglia, capaz de produzir O_2^- e H_2O_2 quando ativada, e a escassez das defesas antioxidantes são alguns dos principais fatores relacionados com a suscetibilidade do cérebro ao dano oxidativo (LOUZADA; VARGAS, 2015).

Assim, por meio da ativação de vias de sinalização sensíveis ao estado redox, incluindo as vias intracelulares do fator de transcrição nuclear kappa beta ($NF-\kappa\beta$), proteína quinase p38 ativada por mitógenos (p38 mitogen-activated protein kinase, MAPK), JNK/proteínas quinases estresse-ativadas, proteína quinase C (PKC) e produtos finais de glicação avançada (advanced glycation end products, AGE)/receptores para AGE (receptors for AGE, RAGE), o estresse oxidativo pode ocasionar uma série de disfunções e danos celulares responsáveis pelas complicações do diabetes (LOUZADA; VARGAS, 2015). Considerando que os lipídeos são os principais componentes das membranas neuronais, assim como das bainhas de mielina, que ajudam a realizar a sinalização neuronal, a peroxidação lipídica pode resultar em comprometimento significativo da função cerebral (LOUZADA; VARGAS, 2015)

Vários mecanismos biológicos têm sido propostos, tais como a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), inflamação, distúrbios do sono, hábitos alimentares desadequados e fatores de risco culturais e ambientais. (FELISBERTO et al., 2017). O estresse crônico ativa o eixo hipotálamo - hipófise - adrenal e o sistema nervoso simpático, aumentando a produção de cortisol no córtex adrenal e a produção de adrenalina e noradrenalina na medula adrenal. A hipercortisolemia crônica e a ativação prolongada do SNS promovem resistência à insulina, obesidade visceral e levam à síndrome metabólica e DM2 (DAMIANI, 2015).

Holt R. et al defendem também que a diabetes e a depressão estão associadas à disfunção do eixo HHA, podendo manifestar-se quer por hipercortisolismo subclínico, alterações do ritmo circadiano do cortisol ou hipocortisolismo com sensibilidades glucocorticoide comprometida e aumento da inflamação. Para além de alterações no sistema endócrino, ambas as doenças estão associadas a alterações neurológicas. (FELISBERTO et al., 2017).

Abaixo encontra-se quadro resumo das vias biológicas comuns inter-relacionadas, mencionadas acima:



Figura 1: Vias biológicas inter-relacionadas no diabetes e depressão: mudanças hereditárias na expressão gênica, sob a influência do ambiente (alterações epigenéticas); disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal que se manifesta por alterações do cortisol; modificações do padrão do sono associadas com depressão e alterações do ritmo circadiano como risco para diabetes tipo 2; inflamação crônica evidenciada em pacientes diabéticos e associada à depressão; alterações na ação da insulina relacionadas com modificações na neuroplasticidade identificadas tanto no diabetes como na depressão. As linhas em vermelho indicam a coexistência dessas doenças, uma condição denominada encefalopatia diabética. As setas de ponta dupla indicam vias bidirecionais (modificado de Holt et al.¹⁶).

Salci et al (2017) ressalta que os pacientes com DM1 normalmente precisam de um manejo terapêutico diferente e mais complexo em comparação com DM2: necessitando de monitoramento frequente de glicemia, ajuste das doses de insulina de acordo com a dieta e atividade física e, conseqüente modificável, a cada refeição em casos mais delicados. (FREITAS, 2018).

Crianças e adolescentes com diabetes têm uma prevalência de depressão duas a três vezes maior do que jovens sem diabetes. (CORRÊA et al., 2015).

Não há tantos estudos sobre DM1 e depressão, mas uma revisão importante sobre o assunto evidencia uma ligação biológica: aumento das citocinas circulantes associadas ao diabetes autoimune, a falta de insulina afetando a neurogênese e o metabolismo dos neurotransmissores e os efeitos da hiperglicemia crônica (PRABHAKAR, et al., 2015).

Pacientes com diabetes tipo 2, anteriormente conhecido como diabetes de início na idade adulta, têm uma taxa de depressão maior de 1,6 a 2,0 vezes maior do que a população em geral. As taxas de depressão ao longo da vida em pacientes com diabetes tipo 2 estão entre 24% e 29%, e a prevalência pontual é de 10% a 15% (BERGE et al., 2015). O tipo 2 é mais comum do que o diabetes tipo 1 (anteriormente conhecido como diabetes de início na infância); dos 23,6 milhões de pessoas com diagnóstico de diabetes nos Estados Unidos, entre 5 e 10%, têm o tipo 1 (COELHO et al., 2015). O diabetes tipo 1 é geralmente diagnosticado em pacientes mais jovens e requer tratamento com insulina, enquanto o tipo 2 geralmente se desenvolve mais tarde na vida e pode não exigir o uso de insulina inicialmente. A pesquisa sugere que as taxas de depressão são elevadas em ambas as condições (DAMIANI, 2015).

Vários ensaios clínicos têm demonstrado que a depressão está associada a níveis mais altos de HbA1c, e que doentes com DM tipo 2 e síndrome depressiva têm pior controle metabólico (FELISBERTO et al., 2017). Skaff et al demonstraram que um humor depressivo diário se correlaciona positivamente com a glicemia em jejum no dia seguinte. Da mesma forma, Bote et al, demonstraram que a presença de alguns sintomas associados à depressão como, o humor depressivo, perturbações do sono e problemas de apetite estavam relacionados com o aumento dos níveis de HbA1c. (FELISBERTO et al., 2017).

Ademais, a disfunção cognitiva aumenta o risco de depressão; inversamente, o controle glicêmico deficiente leva à incapacidade funcional, maiores taxas de depressão e problemas cognitivos (LINHARES, et al., 2015). Apresentam mortalidade acentuadamente aumentada especialmente em pacientes idosos com diabetes tipo 2 e naqueles com diabetes tipo 2 após infarto do miocárdio (FRADE, et al., 2015).

Em termos de diferenças específicas de gênero: os resultados são inconclusivos em relação à mortalidade de pessoas com diabetes e depressão (BOAROLLI et al., 2015). Os resultados do Nurses 'Health Study, um grande estudo de coorte prospectivo incluindo 78.282 mulheres nos Estados Unidos, indicaram um risco relativo (RR) de mortalidade 3,1 vezes maior para mulheres com diabetes e depressão em comparação com participantes sem nenhuma dessas condições; os autores interpretaram isso como significando que as mulheres têm maior risco de mortalidade (VITOI, et al., 2015). No entanto, um grande estudo longitudinal de base populacional na Noruega revelou recentemente um risco de mortalidade excessivo de

3,4 (razão de risco) associado à depressão e ansiedade apenas em homens com diabetes, mas não em mulheres (COELHO, et al., 2015).

As interações negativas entre diabetes e depressão também são evidentes no que diz respeito à saúde mental. Por exemplo, a qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com diabetes e depressão é consideravelmente reduzida e o estresse causado pelo diabetes é percebido como mais pronunciado do que em pacientes com diabetes não deprimidos (CARVALHO, et al., 2017).

Foi observado que à medida que a depressão piora, os medicamentos para diabetes são tomados com menos regularidade e a satisfação dos pacientes com a terapia do diabetes diminui. Pacientes diabéticos deprimidos possuem dietas menos balanceadas, são mais sedentários e normalmente possuem sobrepeso ou obesidade. São também mais propensos ao tabagismo em comparação com a população hígida (ARAÚJO et al., 2018).

Como ocorre com outros transtornos mentais, o padrão das causas de morte não difere dos padrões observados na população sem transtorno depressivo (MOULTON; PICKUP; ISMAIL, 2015).

Um importante estudo com 30.022 adultos nos EUA mostrou que o risco de incapacidade funcional em pessoas com diabetes era 2,42 vezes maior do que em pessoas que não tinham diabetes; que apenas em pessoas com depressão, era 3 vezes maior do que em pessoas sem depressão; e que o risco para quem tinha depressão e diabetes era 7,15 vezes maior do que para quem não tinha depressão ou diabetes (ARRELIAS, et al., 2015). O custo do tratamento do diabetes na presença de depressão é 4,5 vezes maior do que o do tratamento isolado do diabetes. Aumentos semelhantes no custo do tratamento foram encontrados em outros estudos nos EUA (FELISBERTO et al., 2017).

Devido aos efeitos negativos para a saúde, com o aumento das complicações, ambas as doenças devem ser reconhecidas no indivíduo e tratadas simultaneamente, a fim de reduzir a depressão e melhor controlar o diabetes (DAMIANI, 2015). No entanto, a depressão permanece subdiagnosticada e não tratada em pacientes diabéticos (FELISBERTO et al., 2017). O aumento da conscientização sobre a depressão no diabetes pode melhorar os resultados e um primeiro passo seria um método simples para rastrear a depressão a ser usado em acompanhamentos regulares de diabéticos (FERNANDES et al., 2016).

Os questionários de triagem para depressão podem dar uma superestimativa da depressão e são um método simples e rápido. Portanto, a triagem positiva deve ser validada por uma entrevista com um especialista em cuidados mentais (LEOPOLDINO et al., 2018). Entre os vários questionários curtos que têm sido usados para detectar depressão, o Inventário de Depressão de Beck (BDI) e a Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos foram os mais populares (CES-D), seguidos pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) e diferentes versões do Patient Health Questionnaire (PHQ) (POLS et al., 2018).

O PHQ – 9 é o teste de triagem mais usado e validado para depressão em pessoas com diabetes, com alta sensibilidade e especificidade. Como um instrumento de triagem para depressão em pacientes com diabetes, um estudo para a validação do PHQ-9 sugeriu que aumentar o ponto de corte para depressão maior em ≥ 12 pontos (em vez de 10 pontos) em pacientes diabéticos pode melhorar a discriminação entre diabetes relacionado sintomas e sintomas depressivos (POLS et al., 2018).

5. CONDUTA TERAPÊUTICA

Linhares et al. (2015), mostraram que, nos países altamente desenvolvidos da Europa, a maioria das pessoas (92%) com diabetes recebe tratamento regular, mas até metade das pessoas com transtornos mentais não recebe os cuidados adequados. Nos Estados Unidos, 51% das pessoas com diabetes que também tinham depressão foram reconhecidas como portadoras de depressão e receberam tratamento.

Segundo Arrelias et al. (2015), reconhecer e tratar a depressão em pacientes com diabetes pode ajudar a evitar resultados adversos relacionados à saúde. Groot et al. (2015) ainda enfatiza que os pacientes com diabetes que estão deprimidos têm taxas mais elevadas de mortalidade, eventos cardíacos, hospitalizações, complicações relacionadas ao diabetes, comprometimento funcional, custos de cuidados de saúde, carga de sintomatologia e uma redução da qualidade de vida do que os pacientes com diabetes que não estão deprimidos.

É consensual que é necessário, em primeiro lugar, efetuar um diagnóstico correto, uma vez que é frequente que a depressão esteja subdiagnosticada nos

doentes com diabetes, em parte, devido à sobreposição de alguns sintomas somáticos (alterações do apetite, aumento de peso, perda de energia), que acabam por ser interpretados como sendo devidos ao diabetes e não à depressão (FELISBERTO et al., 2017).

A eficácia do tratamento da depressão na presença de doença somática grave foi examinada em uma série de estudos resumidos em uma revisão publicada em 2010 (MOULTON; PICKUP; ISMAIL, 2015). O tratamento psicofarmacológico com medicamentos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) também teve um efeito moderado a grande nos transtornos depressivos, com efeitos menores no controle glicêmico (COELHO et al., 2015). Embora a maioria dos estudos fosse pequena, os resultados parecem indicar que o tratamento da depressão por psicoterapia ou com medicamentos deve ser combinado com a educação para alcançar o autocuidado com o diabetes e o controle da glicose (BRUCE et al., 2015).

Entre as intervenções farmacológicas, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) são os antidepressivos mais comumente prescritos devido ao seu perfil de segurança e eficácia (POLLS et al., 2018). Eles têm sido recomendados para pacientes deprimidos com diabetes, pois podem causar hipoglicemia e perda de peso, além de suas propriedades antidepressivas (YOKOYAMA et al., 2015). A fluoxetina, por exemplo, pode melhorar o controle glicêmico. A bupropiona, um inibidor da recaptação da norepinefrina / dopamina, é tão eficaz no tratamento da depressão quanto os ISRSs, e tem mostrado efeitos favoráveis no peso em pacientes com obesidade e sintomas depressivos e no controle glicêmico em pacientes com diabetes (LINHARES et al., 2015).

Outros medicamentos antidepressivos eficazes, entretanto, têm sido associados a efeitos colaterais que são particularmente indesejáveis em pacientes com diabetes. Por exemplo, os inibidores da monoamina oxidase (IMAO) podem causar ganho de peso e os antidepressivos tricíclicos (TCAs) podem causar hiperglicemia e causar efeitos indesejáveis mesmo em indivíduos sem diabetes, mas necessitam de um uso ainda mais cauteloso quando utilizados em pacientes diabéticos (FERNANDES et al., 2016).

Antipsicóticos atípicos, alguns dos quais já foram aprovados e se mostraram eficazes no tratamento da depressão, podem não apenas causar ganho de peso mas podem piorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes e causar anormalidades glicêmicas (incluindo o desenvolvimento de diabetes franco) em pacientes sem um diagnóstico pré-existente (FELISBERTO et al., 2017).

Abaixo, na figura 02 é exemplificado um quadro com a classificação dos antidepressivos:

Tabela 5.1 (continuação) CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS	
Classe	Antidepressivo
	Nortriptilina Doxepina Maprotilina
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs)	Fluoxetina Paroxetina Sertralina Citalopram Fluvoxamina Escitalopram
Inibidores seletivos da recaptação de 5-HT/NE (ISRSNs)	Venlafaxina Minalciprano Duloxetina
Inibidores da recaptação de 5-HT e antagonistas α-2 (IRSAs)	Nefazodona Trazodona
Estimulantes da recaptação de 5-HT (ERSs)	Tianeptina
Inibidores seletivos da recaptação de NE (ISRNs)	Reboxetina Viloxazina
Inibidores seletivos da recaptação de DA (ISRDs)	Amineptina Bupropiona Minaprina
Antagonistas de α-2 adrenoceptores	Mianserina Mirtazapina
Agonista de receptores melatoninérgicos MT₁ e MT₂ e antagonista de 5HT_{2a}	Agomelatina

5-HT = serotonina; NA = noradrenalina; DA = dopamina; MT = melatonina
(Adaptada de Demetrio et al.¹⁸; Moreno; Moreno; Soares¹⁹; Moreno; Moreno²⁰.)

Nenhuma terapia antidepressiva foi especificamente indicada com base em um diagnóstico de de DM2, nem foram indicados quaisquer regimes antidiabéticos em particular que possam ter efeitos variáveis no humor para depressão associada ao DM 2 (DOMINGUEZ; VIAMONTE, 2015).

Ainda segundo Louzada e Vargas (2015), estudos anteriores com o mesmo modelo animal experimental mostraram que a insulina impede o dano neuronal no córtex. O dano ao DNA já foi verificado no córtex pré-frontal, hipocampo e estriado em

modelo experimental de diabetes/depressão, e a correlação positiva entre a glicemia e o índice de peroxidação lipídica foi observada no córtex pré-frontal e hipocampo dos animais, sugerindo que esse é um processo de oxirredução alterado. Em roedores, o tratamento com insulina e/ou clonazepam foi capaz de proteger contra esses danos.

Novas estratégias para a prevenção e tratamento das complicações do diabetes são constantemente investigadas. A insulina e os hipoglicemiantes, que são tradicionalmente utilizados no tratamento do diabetes e suas complicações, apresentam entre seus efeitos uma ação antioxidante, como já mostrado em diversos estudos. Sendo assim, as pesquisas atuais com modelo experimental de diabetes têm buscado novos antioxidantes como uma abordagem terapêutica para o tratamento ou prevenção da encefalopatia diabética.

Uma revisão sistemática destacou a heterogeneidade nos efeitos do exercício sobre os resultados psicológicos no DM2 (WERREMEYER et al., 2016). Embora muitos benefícios do exercício pareçam ocorrer independentemente da modalidade de exercício, esse trabalho sugere a necessidade de identificar regimes ideais de atividades físicas para cada paciente de forma individualizada (GOIS et al., 2015).

Abordagens múltiplas foram utilizadas em um modelo de equipe primária colaborativa de três fases projetado para pacientes diabéticos e depressivos. As três fases incluíram o seguinte: melhora dos sintomas depressivos; melhora na glicose sanguínea, pressão sanguínea e colesterol; e melhora nos comportamentos de autocuidado. Descobriu-se que este modelo de cuidado colaborativo tem benefícios nos resultados de diabetes e depressão, enfatizando o benefício de uma abordagem holística (FELISBERTO et al., 2017).

Resultados ainda melhores podem ser alcançados por meio de atendimento colaborativo, combinando rastreamento para depressão e uma abordagem de equipe para atendimento em serviços de saúde populacionais. Seus componentes incluem educação do paciente, a presença de profissionais de saúde aliados no sistema de atenção primária (para rastrear os efeitos do tratamento, efeitos colaterais e adesão ao tratamento e para fornecer suporte para as mudanças necessárias no comportamento) e supervisão dos casos por um psiquiatra ou neurologista, usando-

se de princípios do cuidado escalonado, ou seja, ajustar a intensidade do cuidado ao desenvolvimento do quadro clínico (BALA; JAMIESON; NIHSTALA, 2019).

A noção de que a melhoria do tratamento da depressão deve ir de mãos dadas com o tratamento do diabetes e com a mudança de comportamento adverso à saúde (por exemplo, estilo de vida sedentário, obesidade, tabagismo) está gradualmente ganhando aceitação geral e espera-se que leve a mudanças na organização do sistema de saúde. Isso pode incluir exames regulares de diabéticos para depressão, mudanças na educação do pessoal que trabalha em serviços que lidam com diabetes e - em ambientes de atenção primária à saúde - a inclusão de profissionais de saúde mental nas equipes de atenção primária à saúde, educação da população em geral, bem como a educação dos diabéticos e outras medidas (YOKOYAMA et al., 2015).

Discussão

Os estudos incluídos nesta revisão mostram uma associação negativa de sintomas depressivos com pelo menos um aspecto da qualidade de vida em indivíduos com diabetes (FERNANDES et al., 2016). A consistência desse achado apoia fortemente a hipótese de que indivíduos que apresentam sintomas depressivos e diabetes apresentam pior qualidade de vida do que indivíduos com diabetes isoladamente (COELHO et al., 2015). No entanto, também encontramos diferenças na intensidade dos sintomas depressivos repercutindo na qualidade de vida (BRUCE et al., 2015). Essas diferenças podem ser explicadas pela utilização de diferentes instrumentos para mensurar sintomas depressivos, diabetes e qualidade de vida e possíveis diferenças na percepção de qualidade de vida entre países e grupos étnicos (SALCI et al., 2017).

Estudos prospectivos sobre a associação entre depressão e qualidade de vida em diabéticos são escassos. Os estudos disponíveis sugerem que a depressão pode de fato preceder uma diminuição na qualidade de vida (YOKOYAMA et al., 2015). No entanto, a causalidade reversa, por exemplo, que uma redução da qualidade de vida ou função física em indivíduos com diabetes precede o desenvolvimento de sintomas depressivos, não pode ser descartada. Diabetes, depressão e qualidade de vida estão intimamente relacionados (LINHARES et al., 2015). A causalidade e a trajetória temporal dessas relações permanecem amplamente desconhecidas (FERNANDES et

al., 2016). Existem evidências de que o diabetes está causalmente relacionado à depressão e vice-versa. No entanto, as evidências nesta área são fracas. Portanto, estudos longitudinais incluindo estimativas de ocorrência do diabetes, depressão e qualidade de vida, são necessários para elucidar suas inter-relações (WERREMEYER et al., 2016).

Vários fatores são conhecidos por influenciar os sintomas depressivos e a qualidade de vida, incluindo idade, sexo, estado civil, nível educacional ou renda. Esses fatores podem confundir a associação entre sintomas depressivos e qualidade de vida (DOMINGUEZ; VIAMONTE, 2015). Cerca de metade dos estudos avaliados não levou esses fatores em consideração, ajustando-se para eles em análises estatísticas. No entanto, os estudos que levaram esses fatores em consideração não demonstraram grandes efeitos na associação entre sintomas depressivos com qualidade de vida (BRUCE et al., 2015). Isso pode sugerir que as associações apresentadas não serão amplamente confundidas por esses fatores. No entanto, confundir é uma questão importante na epidemiologia. A observação de que cerca de metade dos estudos não ajustou suas análises para fatores de confusão sugere que estudos mais elaborados sobre esse assunto são necessários (BRAGA et al., 2017).

Vários estudos mostraram que o controle glicêmico é pior em indivíduos diabéticos com sintomas depressivos em comparação com aqueles sem os mesmos (FELISBERTO et al., 2017). Além disso, a presença de sintomas depressivos também está relacionada a pior autocuidado com diabetes, refletido por pior adesão à dieta e aconselhamento de exercícios, uso de medicação oral para redução da glicose e frequência de monitoramento da glicose (POOLS et al., 2018).

Atualmente, a causalidade dessas associações não é conhecida, uma vez que todos os estudos são baseados em dados transversais. No entanto, Carvalho et al. (2017), avaliaram se uma abordagem de cuidado escalonado para sintomas depressivos em indivíduos com diabetes melhorou o autocuidado. Concluiu-se que, apesar de uma melhora dos sintomas depressivos, nenhum efeito sobre o autocuidado pode ser observado. Este estudo enfatiza a importância de uma abordagem integrada de tratamento do diabetes que aborde as questões práticas e emocionais do diabetes (CARVALHO et al., 2017).

A presença de depressão, portanto, tem consequências importantes para os diabéticos. No entanto, vários estudos mostraram que a depressão pode ser bem tratada em indivíduos com diabetes (BALA; JAMIESON; NIHSTALA, 2019). Em conjunto, esta revisão enfatiza a importância da intervenção quando os indivíduos com diabetes apresentam sintomas depressivos. No entanto, apenas uma pequena porcentagem de indivíduos diabéticos é atualmente reconhecida como deprimida em ambientes de cuidados médicos primários e secundários (BALA; JAMIESON; NIHSTALA, 2019). Portanto, é necessária uma maior conscientização sobre a depressão no tratamento do diabetes. Isso pode ser alcançado incluindo-se instrumentos de rastreamento da depressão como parte do tratamento regular do diabetes (SANTOS, 2019).

Conclusão

Uma melhor compreensão do diabetes e da depressão pode potencialmente levar à detecção precoce e o planejamento do tratamento oportuno pode prevenir o aparecimento de ambos os transtornos simultaneamente. Conforme revisado recentemente, são postulados mecanismos plausíveis que envolvem vias biológicas compartilhadas que contribuem para a patogênese do diabetes e da depressão.

O diagnóstico e o tratamento precoce da depressão em pacientes diabéticos são de grande importância, uma vez que poderá evitar uma evolução negativa de ambas as comorbidades como má adesão ao tratamento medicamentoso, ganho de peso, desinteresse pelo autocuidado, estresse relacionado à doença além de evitar a hiperglicemia, o que gera aumento das complicações que pioram o prognóstico.

Para uma sociedade saudável, é importante prevenir, identificar e tratar os problemas de saúde. No entanto, a Organização Mundial da Saúde nos alerta que existe “uma lacuna substancial entre o ônus causado pelos transtornos mentais e os recursos disponíveis para preveni-los e tratá-los. Estima-se que quatro em cada cinco pessoas com transtornos mentais graves que vivem em países de baixa e média renda não recebem os serviços de saúde mental de que precisam. Nos diabéticos, a depressão continua subdiagnosticada e um aspecto importante para o diabético seria o conhecimento dessa comorbidade bastante comum. Uma abordagem

multidisciplinar do paciente diabético ajudaria a melhorar os resultados da doença, diminuindo, possivelmente, a mortalidade.

Apesar das limitações, nossa revisão sistemática fornece evidências bastante robustas para apoiar a hipótese de que o diabetes é um fator de risco no desenvolvimento de depressão e que o risco de depressão é maior em pessoas com diabetes em comparação com a população em geral. Esse risco aumentado relatado pode ser devido à recorrência da depressão entre pessoas com histórico de depressão ou como resultado de complicações relacionadas ao diabetes.

Agradecimentos/ financiamento

Agradecemos em especial à docente Alexandra Mara Mansur pela presteza, dedicação e compromisso que nos proporcionaram a riqueza do conhecimento teórico, cultural e profissional.

Todos os custos foram financiados pelos autores do trabalho, sem nenhuma outra participação.

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease that has a high prevalence in the world population. A significant percentage of patients with diabetes have depression. The presence of depression in the patient with diabetes mellitus (DM) seems to be related to changes in the clinical course of the disease. When not properly treated, depression in these patients tends to evolve with a high rate of recurrence in addition to contributing negatively to the course of DM. Objective: To provide a comprehensive review of epidemiological findings, clinical considerations and treatment strategies related to depression in patients with diabetes mellitus. Method: It was configured as a descriptive literature review, carried out by surveying the Virtual Health Library - BVS and SciELO databases. The search for publications on the subject was carried out using the following descriptors; diabetes mellitus, depression and treatment. The inclusion criteria adopted by the present study were: the publication has as a theme related to the proposed theme, to be classified as an original article: to be published in English and Portuguese; with year of publication from 2015 to 2020 and complete publications with abstracts available and indexed in the aforementioned database. Articles that have duplicates or that have a different approach to the proposed topic were excluded. Development: Possible common pathophysiological mechanisms such as stress and inflammation have been explained, while emphasis has been placed on screening for depression in diabetic patients. In addition, the main aspects of therapeutic conduct were addressed and the different types of treatment for the coexistence of both comorbidities were presented. Conclusion: Several studies evaluated suggest an important association between depression and DM. It appears that DM is associated with an increase in depressive symptoms and clinical depression just as depression can have a negative impact on the evolution of diabetes.

Keywords: *Diabetes Mellitus. Depression. Treatment.*

REFERÊNCIAS

ARAÚJO ESS, SILVA LF, MOREIRA TMM, ALMEIDA PC, FREITAS MC, GUEDES MVC, *et al.* Cuidado de enfermagem ao paciente com diabetes fundamentado na Teoria de King; Cuidado de enfermagem ao paciente com diabetes fundamentado na Teoria de King. **Rev. Brasileira de Enfermagem.** 2018;71(3):1092-8.

ARRELIAS CCA, FARIA HTG, TEIXEIRA CRS, SANTOS MA, ZANETTI ML. *Adherence to diabetes mellitus treatment and sociodemographic, clinical and metabolic control variables.* **Acta Paul Enferm.** 2015;28 (4):315-22.

BALA SS, JAMIESON HA, NISHTALA PS. Factors associated with inappropriate prescribing among older adults with complex care needs who have undergone the interRAI assessment. **Rev. Latino Americana de Enfermagem.** 2019 May; 35(5):917-923.

BERGE L, RIISE T, TELL G, IVERSEN M, OSTBYE T, LUND A, *et al.* *Depression in persons with diabetes by age and antidiabetic treatment: a cross-sectional analysis with data from the Hordaland Health Study.* **PLoS ONE.** 2015; 10(5):01.

BOAROLLI M, FERREIRA NC, BAVARESCO DV, CERETTA LB, TUON L, SIMÕES PW, *et al.* perfil e prevalência de fatores emocionais (estresse e depressão) em pacientes com diabetes tipo 2. **Rev Iniciação Científica,** Criciúma. 2015; 13(1).

BRAGA D, CARLI F, NYLAND L, BONAMIGO E, BORTOLINI S, *et al.* Fatores associados à depressão em indivíduos com Diabetes Mellitus **Rev. Latino Americana de Enfermagem.** 2017; 46(3): 118-128.

BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo - Patologia.** 9. ed. Rio de Janeiro: Gen, Guanabara Koogan, 2016.

BRUCE D, DAVIS W, HUNTER M, PETERS K, DAVIS T, STARKSTEIN S, *et al.* *Lifetime depression history and depression risk in type 2 diabetes: a case-control study.* **Journal of Diabetes and its Complications.** 2015. 18(1): 333-387.

CARVALHO CV, ROCHA LP, CARVALHO DP, SILVA BT, OLIVEIRA SM, SILVEIRA RB. *Adherence of people with type II Diabetes Mellitus to drug treatment.* **Rev Enferm UFPE.** 2017;11(9):3402-9.

COELHO ACM, VILLAS BOAS LCG, GOMIDES DS, FOSS-FREITAS C, PACE AE. *Self-care activities and their relationship to metabolic and clinical control of people with Diabetes Mellitus.* **Texto Contexto Enferm.** 2015;24(3):697-705

CORRÊA K, GOUVÊA GR, SILVA M.A,V, POSSOBON R.F, BARBOSA L.F.L.N, PEREIRA A.C *et al.* Qualidade de vida e características dos pacientes diabéticos; **Faculdade de Odontologia de Piracicaba,** Unicamp. 2015; 11(1): 358-366.

DAMIANI TES, **O paciente diabético e a depressão como comorbidade na estratégia de saúde da família serra verde, Belo Horizonte /MG**; Universidade Federal de Minas Gerais; Curso de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família; 2015.

DOMÍNGUEZ R, VIAMONTE P.Y. *Ansiedad, depresión y vulnerabilidad al estrés ante el diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 2*. **Gaceta Médica Espirituana**. 2015; 16 (3): 01-09.

FELISBERTO VT, SAAVEDRA T, SANTOS M, NUNES M, et al. *Depression in Type 2 Diabetes Mellitus or Type 2 Diabetes Mellitus in Depression? – A Review*. Portuguese. **J Diabetes**. 2017; 12 (3): 112-117.

FERNANDES CAM, TASCA RS, MARCON SS, CUMAN RKN, et al. Fatores de risco em pacientes com diabetes mellitus tipo 2; **Rev. Latino Americana de Enfermagem**. 2016; 22(17): 33-41.

FERREIRA D, DAHER D, TEIXEIRA E. Repercussão emocional diante do diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 [*Emotional impact before the diagnosis of type 2 diabetes mellitus*] [Impacto emocional frente ao diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2]. **Rev. Latino Americana de Enfermagem**. 2015; 21(1), 41-46.

FRADE J, BARBOSA P, CARDOSO S, NUNES C. *Depression in the elderly: symptoms in institutionalised and non-institutionalised individuals*. **Rev Enf Ref**. 2015;IV(4):41-48.

FREITAS, C. M, **Diabetes mellitus tipo 2 e Depressão: Uma Perspectiva psiconeuroimunológica**; Universidade Federal De Juiz De Fora Instituto De Ciências Humanas Programa De Pós-graduação Em Psicologia; 2018.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2017.

GOIS C, DIAS VV, CARMO I, DUARTE R, FERRO A, SANTOS AL, et al. *Treatment response in type 2 diabetes patients with major depression*. **Clin Psychol Psychother**. 2015; 21(1):39-48.

GROOT M, GOLDEN S, WAGNER J. *Psychological conditions in adults with diabetes*. **Am Psychol**. 2016 October; 71(7): 552-562.

LEOPOLDINO SAD, OLLER GASAO, POMPEO DA, MARTINS MA, PALOTA L et al. Fatores relacionados às atividades de autocuidado de Pacientes com diabetes mellitus tipo 2; **Revista Anna Nery** 2018;22(4): 45-55.

LINHARES BN, NAVES VN, MATIAS RN, OLIVEIRA JCP, SILVA DOF, et al. A correlação entre depressão e Diabetes mellitus tipo 2. **Rev Med Saude Brasília**. 2015; 4(3):341- 49.

LOUZADA, Simone Mattos; VARGAS, Carmen Regla. ENCEFALOPATIA DIABÉTICA E DEPRESSÃO: dano oxidativo no cérebro. **Clinical & Biomedical Research**, [S.L.], v. 35, n. 4, p. 184-195, 2015. Tikinet Edicao Ltda. - EPP.

MAYO P. *Prevention and management of comorbid diabetes and depression*. **Nursing Standard**. 2015. 30 (8): 46-52.

MOULTON C, PICKUP J, ISMAIL K. *The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms*. **Lancet Diabetes Endocrinol**. 2015; 3: 461-71.

OLIVEIRA GYM, ALMEIDA AMO, GIRÃO ALA, FREITAS CHA, et al. Intervenções de enfermagem para promoção do autocuidado de pessoas com diabetes tipo 2: revisão integrativa. **Rev. Eletr. Enf.** 2016; 33(7): 450-470.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10**: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Medicas; 2020.

POLS AD, ADRIAANSE MC, VAN TULDER MW, HEYMANS MW, BOSMANS JE, VAN DIJK SE et al. Two-year effectiveness of a stepped-care depression prevention intervention and predictors of incident depression in primary care patients with diabetes type 2 and/or coronary heart disease and subthreshold depression: data from the Step-Dep cluster randomized controlled trial. **BMJ Open.** 2018; 8(10).

PRABHAKAR V, GUPTA D, KANADE P, RADHAKRISHNAN, et al. Diabetes-associated depression: The serotonergic system as a novel multifunctional target. **Indian J Pharmacol.** 2015; 47(1):4-10.

SANTOS HP. **Assistência de Enfermagem à pacientes portadores de depressão decorrente de diabetes mellitus tipo 2.** Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. Brasília/DF, 2019.

YOKOYAMA K, YAMADA T, MITANI H, YAMADA S, PU S, YAMANASHI T, et al. Relationship between hypothalamic- pituitary-adrenal axis dysregulation and insulin resistance in elderly patients with depression. **Psychiatry Res.** 2015 Apr 30; 226(2-3):494-8.

SALCI MA, SCHLINDWEIN BH, MEIRELLES DM, GUERREIRO VS, et al. Atenção primária às pessoas com diabetes mellitus na perspectiva do modelo de atenção às condições crônicas; **Rev. Latino-Am. Enfermagem.** 2017; 51(30): 101-110.

VITOI NC, FOGAL AS, NASCIMENTO CM, FRANCESCHINI SCC, RIBEIRO AQ. Prevalence and associated factors of diabetes in the elderly population in Viçosa, Minas Gerais, Brazil. **Rev Bras Epidemiol.** 2015;18(4):953-65

WERREMEYER A, MAACK B, STRAND MA, BARNACLE M, PETRY N, et al. Disease control among patients with diabetes and severe depressive symptoms. **J Prim Care Community Health.** 2016; 7(2): 130-134.

WHITWORTH SR, BRUCE DG, STARKSTEIN SE, DAVIS WA, DAVIS TME, BUCKS RS, et al. Lifetime depression and anxiety increase prevalent psychological symptoms and worsen glycemic control in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study Phase II. **Diabetes Research and Clinical Practice.** 2016. (16):1536-4.

Apêndice A – Classificação das revistas por Qualis

Título da Revista	Classificação Qualis
Acta Paul. Enferm	A1
Revista Eletrônica de Enfermagem	A1
BMJ Open	A2
J Prim Care Community Health.	B4
Diabetes Research and Clinical Practice	B2
Rev Bras Epidemiol.	B2
Rev. Latino-Am. Enfermagem.	B3
Psychiatry Res	B1
Indian J Pharmacol.	A1
Lancet Diabetes Endocrinol.	A1

Nursing Standard	A3
Revista Anna Nery	B2
Am Psychol.	B1
Clin Psychol Psychother	B4
J. Diabetes	B2
Texto-Contexto Enfermagem	B2
PLoS ONE	B4
Revista Iniciação Científica	A2
Journal of Diabetes and its Complications	B1
Revista Enferm. UFPE	B2
Gaceta Médica Espirituana.	B4