

Diabetes Mellitus e Depressão – Parte I

C. Góis

Assistente Hospitalar Graduado de Psiquiatria, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

Resumo

A Diabetes Mellitus e a Depressão são doenças em expansão e responsáveis por importante morbidade e mortalidade no mundo actual. A 1ª parte deste artigo de revisão aborda o diagnóstico, as consequências e alguns conceitos sobre a associação entre Diabetes e Depressão. A principal preocupação clínica decorrente desta comorbidade é a alteração no controlo metabólico, a qual será parcialmente analisada à luz de publicações recentes.

Abstract

Diabetes Mellitus and Depression are expanding morbid conditions related to relevant morbidity and mortality worldwide. The first part of this review article concerns diagnosis, consequences and some ideas on Diabetes and Depression association. The main interest coming from this comorbidity links to metabolic control that will be partially analysed with some up to date published papers aid.

DIABETES MELLITUS E DEPRESSÃO: CLÍNICA E PREVALÊNCIA

A depressão é uma doença mental comum, que invade e afecta negativamente os vários aspectos da vida quotidiana da pessoa. Cerca de 121 milhões de indivíduos em todo o mundo sofrem de depressão. A sua principal complicação, o suicídio, origina a perda anual de 850 000 vidas, contudo menos de 25% dos deprimidos recebem tratamento adequado ⁽¹⁾. Em 1990, calculava-se que fosse a quarta causa mundial de incapacidade (anos de vida com saúde perdidos) e passasse para segundo lugar em 2020, a seguir às doenças cardiovasculares ⁽²⁾.

É clinicamente homogénea e etiologicamente heterogénea, ou seja é fácil descrevê-la, mas mais difícil explicá-la pois não tem exames complementares de diagnóstico específicos e a etiopatogenia nem sempre é clara ⁽³⁾. Detecta-se na clínica pela pesquisa de um número determinado de sintomas que ocorrem durante um período de tempo definido. Com base nestes critérios podem ser diagnosticadas três categorias principais de depressão: a depressão *major*, a distímia depressiva (“depressão neurótica”) e a perturbação de adaptação com humor depressivo (“depressão reactiva”). Fora destas categorias, podem aparecer sintomas depressivos, que não chegam a configurar um diagnóstico. As classificações internacionais em uso actualmente, a Secção das Perturbações Mentais e do Comportamento da Classificação Internacional das Doenças – CID 10 ⁽⁴⁾ e o Manual norte-americano de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais 4ª edição revista – DSM-IV-TR ⁽⁵⁾, convergem na maioria dos sintomas, duração dos mesmos e sua relevância diagnóstica, pelo que iremos basear-nos na classificação DSM para a qual existe uma entrevista estruturada de fácil utilização – MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) Versão Portuguesa 5.0.0, validada para utilização em Cuidados Primários ⁽⁶⁾.

Tipos Principais de Depressão

A depressão *major* cursa com a presença de sintomas cardinais (humor depressivo e anedonia – falta de prazer e

interesse naquilo que habitualmente dava alegria e satisfação) e sintomas secundários que podem ser agrupados em cognitivos (auto-desvalorização e culpa, dificuldades de concentração e memória, indecisão, ideias de morte ou de suicídio), comportamentais (isolamento, lentificação ou agitação, tentativa de suicídio) ou somáticos (diminuição ou aumento do apetite e do peso, perturbações do sono, fadiga ou falta de energia), durante pelo menos duas semanas e com repercussão significativa na vida da pessoa (Quadro 1).

Quadro 1- Critérios diagnósticos para Episódio Depressivo *Major*.

1. Cinco ou mais sintomas, sendo pelo menos um dos sintomas a. ou b.:
 - a. Humor depressivo
 - b. Perda do prazer ou do interesse (anedonia)
 - c. Perda ou ganho significativos de peso
 - d. Insónia ou hipersónia
 - e. Agitação ou lentificação psicomotora
 - f. Fadiga ou perda de energia
 - g. Sentimentos de desvalorização ou culpa
 - h. Diminuição da concentração ou indecisão
 - i. Pensamentos recorrentes de morte ou suicídio
2. Presentes na maior parte do tempo
3. Quase diariamente durante 2 semanas
4. Causam mal-estar ou disfunção significativa
5. Não atribuíveis a efeitos fisiológicos directos de uma substância
6. Não são melhor explicados pelo luto

Adaptação da referência DSM-IV-TR, 2004 (5).

A distímia depressiva tem um carácter mais crónico e menos intenso. Diagnostica-se quando existe humor depressivo durante pelo menos dois anos (ou um nos adolescentes e crianças) e alguns sintomas que podem assemelhar-se aos da depressão *major*, mas menos graves (alterações do apetite e do sono, baixa de auto-estima, fadiga ou pouca energia, dificuldade de concentração ou indecisão e pessimismo).

A perturbação de adaptação com humor depressivo indica uma reacção suficiente a um factor de stress para produzir

disfunção ou sofrimento significativo para a pessoa. É a categoria diagnóstica residual mais próxima da normalidade e tem uma duração auto-limitada.

Sem valor diagnóstico próprio, mas de importante valor clínico, são também de referir os chamados sintomas depressivos sub-clínicos, frequentes nos quadros depressivos em populações sem e com diabetes. Correspondem às remissões parciais após episódios depressivos *major* e tendem a oscilar ao longo do tempo, constituindo factores de risco para recorrências.

A depressão *major* é sem dúvida o tipo mais grave e embora com resposta terapêutica favorável em mais de 50% dos casos na fase aguda, a recorrência é frequente, colorindo a evolução com uma tendência à cronicidade ^(7,8). A perturbação de adaptação é aquela que muitas vezes decorre da evolução natural da doença, surgindo por exemplo após o diagnóstico ou quando aparece uma complicação tardia, podendo evoluir para depressão *major* ou distímia, ou confundir-se com os sintomas sub-clínicos, geralmente diferenciáveis por não terem um desencadeante evidente.

A Depressão em Diabetes

A depressão foi associada à diabetes há mais de 300 anos, quando em 1684 Thomas Willis sugeriu que esta resultava de tristeza, pena e depressão ⁽⁹⁾.

As perturbações depressivas estão entre as patologias psiquiátricas mais comuns na Diabetes Mellitus (DM), com uma prevalência duas a três vezes superior à que se verifica na população geral (Quadro II). De acordo com a meta-análise, incluindo 42 estudos (20 controlados), realizada por Anderson et al, 2001 ⁽¹¹⁾, a prevalência da depressão é semelhante nos dois tipos de diabetes, maior no género feminino (28%) do que no masculino (18%), nas populações clínicas (32%) em relação às da comunidade (20%), quando a detecção é feita com instrumentos de auto-preenchimento (31%) face às entrevistas clínicas (11%) e quando os estudos são controlados (20,5%) versus não controlados (29,7%). Esta meta-análise sugere ainda que a prevalência aumenta quando são incluídos doentes com diabetes com antecedentes de depressão, um preditor de pior prognóstico na depressão *major* em população não diabética. Já anteriormente, uma revisão de literatura de 20 estudos desde 1988 apontara para uma prevalência menor de depressão em diabetes se havia população controlo, quer quando avaliada por

Quadro II - Prevalência de Perturbações Depressivas.

	População Geral	Diabetes 1	Diabetes 2
Depressão <i>Major</i>	3-9%	13-29%	11-33%
Distímia	2-4%	3%	3%
Perturb.			
Adaptação	2-8%	6%	3%

Referências:: Ramalheira, 1996 (10); DSM IV-TR, 2000 (5); Anderson, 2001 (11); Jacobson, 2002 (12); Nichols, 2003 (13); Gusmão, 2005 (15).

entrevista estruturada (8,5 a 27,3% versus 11,0 a 19,9%), quer através de questionário (10,0 a 28% versus 21,8 a 60%) ⁽¹⁵⁾. Nichols & Brown, 2003 ⁽¹³⁾, compararam a prevalência estimada de depressão (*major* e distímia sem diferenciação) numa população de 16.180 doentes com diabetes tipo 2 e 16.180 sem diabetes seguidos em consulta de Cuidados Primários. Os doentes com diabetes tinham uma prevalência estimada de depressão aumentada 1,3 vezes (15 para 11,9%), controlando para doença cardiovascular, idade, sexo e índice de massa corporal (IMC).

Parece haver um menor limiar de tolerância aos sintomas físicos nos doentes com diabetes deprimidos, conduzindo a um maior peso na sua auto-avaliação subjectiva independentemente da gravidade da diabetes, ou haver uma frequência suficiente de depressões com apresentação somática, o que pode explicar o desaparecimento das queixas somáticas com o tratamento eficaz da depressão. Este forma de depressão mais somatizada aparece com frequência em doentes de cuidados primários, sem qualquer outra patologia. Os sintomas somáticos desta depressão, como dor lombar, cefaleias, tonturas, fadiga, dores nas extremidades, dores abdominais, dispneia, dor torácica ou sintomas genito-urinários, tornam mais difícil o diagnóstico correcto da situação psicopatológica sugerindo amiúde outro diagnóstico de doença física. Por outro lado, é habitual ocorrer tal padrão somático em depressões de gravidade mais ligeira, com mais ansiedade, e portanto ainda mais difícil de diagnosticar correctamente como uma nosologia psiquiátrica ⁽¹⁶⁾. Nos doentes com diabetes a ocorrência simultânea de uma depressão coloca pois alguma incerteza na validade clínica e diagnóstica das queixas somáticas.

Contudo, um estudo demonstrou que médicos não psiquiatras, nesse caso diabetologistas, conseguiram detectar correctamente 68% dos doentes diabéticos com depressão *major* utilizando somente os sintomas clínicos cardinais e os sintomas secundários cognitivos e comportamentais descritos acima ⁽¹⁷⁾. De facto, a comparação do perfil sintomatológico da depressão *major* entre uma população de 41 doentes deprimidos com diabetes de ambos os tipos, e 68 doentes deprimidos sem outra patologia física revelou uma coincidência em 68% dos sintomas, incluindo sintomas cognitivos e somáticos ⁽¹⁸⁾. E se bem que os sintomas somáticos da diabetes podem ser confusos para o diagnóstico da depressão, por outro lado, a sua presença em excesso pode ajudar na detecção da mesma, como sugere outro estudo, no qual os doentes com diabetes tipo 1 e 2 deprimidos apresentaram mais queixas de fadiga, visão turva, sede, parestesias ou poliúria, mesmo controlando para a gravidade da diabetes, a comorbilidade física e a HbA1c ⁽¹⁹⁾.

Noutro estudo em cuidados primários de saúde, foram apurados os resultados de 4168 questionários devolvidos pelos doentes com ambos os tipos de diabetes e avaliada a associação entre sintomas de diabetes (parestesias ou frio nas extremidades, poliúria, fome ou sede excessiva, astenia, sensação de desmaio, visão turva, sonolência e dores nas extremidades) e depressão (enquanto diagnóstico de depressão *major* ou sintomas isolados). Os doentes com

depressão *major* tinham significativamente mais sintomas do que os não deprimidos, estando o número de sintomas da diabetes directamente relacionado com o número de sintomas da depressão. A depressão *major* estava mais associada a todos os sintomas da diabetes, enquanto que um pior controlo metabólico (HbA1c > 8%) somente estava a quatro sintomas e ter duas ou mais complicações somente a um deles. Em qualquer destes resultados houve controlo das outras covariáveis, nomeadamente as que indicam a gravidade da diabetes, como o valor da HbA1c, o número de complicações, a duração da diabetes e a intensidade do tratamento ⁽²⁰⁾. Utilizando os dados do estudo epidemiológico norte-americano “National Health Interview Survey” de 1999, totalizando 1794 indivíduos com diabetes, Egede, 2005 ⁽²¹⁾ determinou um aumento gradual da prevalência de depressão *major* de 6,7 até 17% consoante o número de situações comórbidas passasse de 1 para 3 ou mais. Estas comorbidades também produziam um efeito diferencial no aumento da prevalência da depressão, sendo menor com a hipertensão que se associava a uma prevalência de 9,7%, valor este aumentando progressivamente com a doença cardiovascular (12,6%), artrite crónica (14,2%), acidente vascular cerebral (16,1%), doença pulmonar crónica obstrutiva (15,5%) e finalmente com doença renal em estado final com 19,8%.

Assim, quando doentes com diabetes apresentam sintomas álgicos crónicos ou outros sintomas desproporcionados ao estado físico de base, ou seja, se o auto-relato subjectivo difere claramente da avaliação objectiva do médico, quando têm queixas vagas múltiplas e mantidas ou dificuldades pouco claras em lidar com a sua diabetes ou ainda quando se apresentam com uso excessivo de serviços de saúde, devemos pensar que podem estar deprimidos ⁽²²⁾. Será então aconselhável a pesquisa de uma depressão através dos sintomas depressivos não somáticos (Quadro III).

Quadro III - Diagnóstico da Depressão em Diabetes na clínica.

Pensar em depressão na presença de:

- sintomatologia depressiva evidente
- sintomas álgicos crónicos
- sintomas desproporcionados ao estado físico objectivo
- queixas vagas múltiplas e mantidas
- preocupações excessivas com a saúde
- dificuldades pouco claras em lidar com a diabetes
- uso excessivo de serviços de saúde

A detecção da sintomatologia depressiva pode ser feita por hetero ou por auto-avaliação, e com resultados podem inflacionados se utilizada a última. Contudo, numa consulta habitualmente limitada de tempo e sem treino suficiente do técnico, uma avaliação com um questionário rápido e simples de executar pelo próprio doente pode fornecer uma indicação imediata do estado do humor e numa segunda fase ser mais detalhada por entrevista a existência de uma perturbação. Uma das escalas mais utilizadas é o HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) ⁽²³⁾ constituída por

14 itens de resposta única, sendo 7 para sintomas de depressão e 7 para sintomas de ansiedade, com exclusão de qualquer sintoma que configure uma queixa somática de alguma destas perturbações, como são exemplo as cefaleias ou as tonturas. Esta característica torna-a particularmente útil em doentes com patologia física pois evita falsos positivos que naturalmente ocorreriam pela sobreposição descrita de sintomas entre patologias psiquiátricas e não. A versão portuguesa desta escala foi recentemente validada através de estudo envolvendo 1322 participantes com cancro, acidente vascular cerebral, epilepsia, doença coronária, diabetes, distrofia miotónica, apneia do sono, depressão e sem patologia (controlo), fornecendo propriedades psicométricas semelhantes aos da escala original ⁽²⁴⁾. Quando o *score* para diagnóstico duvidoso de depressão é atingido o técnico pode interrogar os doentes com duas questões sobre o humor e a anedonia (critérios cardinais para depressão *major*): “Nas últimas duas semanas sentiu-se triste, vazio, com vontade de chorar ou sem esperança?” e “Nas últimas duas semanas sentiu diminuição do interesse ou prazer em actividades que habitualmente gosta de fazer?”. Caso haja respostas positivas a estas perguntas, deve ser continuada a investigação dos outros sintomas de depressão e caracterizados quanto à intensidade e duração, nomeadamente através da entrevista diagnóstica estruturada MINI ⁽⁶⁾, que contudo necessita alguma formação inicial.

DIABETES MELLITUS E DEPRESSÃO: CONSEQUÊNCIAS E PROGNÓSTICO

A associação de factores psicossociais com a depressão em diabetes tem sido amplamente estudada. Tal tem permitido caracterizar a sub-população de doentes com diabetes e depressão, avaliar a influência que a depressão pode ter na evolução da diabetes, nomeadamente quanto às complicações ou à mortalidade, encarar processos de repercussão da depressão sobre a diabetes, nomeadamente em relação a auto-controlo, adesão terapêutica ou controlo metabólico e ainda colocar hipóteses etiopatogénicas para a associação depressão e diabetes.

Num estudo epidemiológico com 1810 indivíduos com ambos os tipos de diabetes foram associados à depressão *major*, uma idade abaixo dos 65 anos, o género feminino, uma maior escolaridade, um nível socio-económico mais baixo, o tabagismo e uma auto-avaliação negativa do estado global de saúde ⁽²⁵⁾. Noutro estudo epidemiológico com 4385 doentes, 4193 com diabetes tipo 2 e 192 com tipo 1, as características associadas à depressão *major* foram idade abaixo dos 65 anos, género feminino, menor escolaridade, ser solteiro, tabagismo, IMC ≥ 30 Kg/m², maior comorbidade médica, maior número de complicações crónicas da diabetes, tratamento com insulina e valor mais alto de HbA1c ⁽²⁶⁾.

A evolução da diabetes sofre influência negativa da depressão através de vários indicadores. Em dois estudos retrospectivos, uma maior taxa de hospitalizações múltiplas foi associada a depressão em adultos com ambos os tipos de diabetes, sobretudo se pertencentes a um nível socio-

económico mais baixo ⁽²⁷⁾ e em adolescentes com perturbações depressivas e ansiosas ⁽²⁸⁾. Avaliações prospectivas colocaram a depressão como um factor de risco ou preditor do aparecimento de complicações tardias. Num estudo comunitário ao longo de 7 anos com 2462 indivíduos de idade superior a 65 anos, os que apresentaram simultaneamente diabetes tipo 2 (não havia tipo 1) e depressão tiveram um acréscimo dramático de complicações macro e microvasculares, de disfunção nas actividades diárias e da mortalidade em relação àqueles que apresentavam alguma das duas condições mórbidas em separado ⁽²⁹⁾. Outro estudo epidemiológico, utilizando a base do “National Health and Nutrition Examination Survey I” (NHANES I) seguiu durante 8 anos uma amostra de 10.025 indivíduos. De acordo com a avaliação inicial foram definidas 4 possibilidades, sem diabetes e sem depressão, somente com depressão, somente com diabetes e com ambas as condições. O tipo de diabetes não foi especificado. Os resultados apontaram para um efeito de sinergismo da diabetes e depressão aumentando 2,5 vezes o risco de mortalidade por qualquer causa de morte comparando com um aumento de 1,2 associado a depressão sem diabetes e um de 1,9 na diabetes sem depressão. Considerado o risco somente para morte por doença coronária os resultados foram respectivamente 2,4 vezes, 1,3 vezes e 2,3 vezes. Foram controladas as covariáveis confundentes habituais (idade, género, etnia, nível socio-económico, educação, estado civil, tabagismo, actividade física, IMC, uso de aspirina e comorbilidade). A diabetes pareceu ter um peso superior à depressão enquanto preditora de mortalidade quando diabetes e depressão concorrem ⁽³⁰⁾. Outro estudo, comunitário, coordenado pelo mesmo autor e utilizando metodologia semelhante na definição das 4 categorias de associação depressão e diabetes, concluiu que os doentes com diabetes e depressão *major* tinham uma probabilidade acima do dobro face aos doentes somente com diabetes ou com depressão em relação à disfunção nas actividades quotidianas, embora o peso da diabetes também fosse superior ao da depressão ⁽³¹⁾. A retinopatia teve um agravamento dependente da duração da diabetes, por persistência do mau controlo metabólico e de cronicidade de patologia depressiva numa amostra de 66 crianças com diabetes tipo 1 seguida em média durante 10 anos ⁽³²⁾. A depressão *major* foi preditora de um aumento na mortalidade em 2,3 vezes num estudo de seguimento por 3 anos de 4154 doentes com diabetes tipo 2 e após controlo de outras variáveis (género, educação, IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$, tabagismo, sedentarismo, terapêutica com antidiabéticos ou insulina, complicações) ⁽³³⁾. Por outro lado, há correlação entre o aumento dos sintomas de depressão e a gravidade e número de complicações em ambos os tipos de diabetes, como a retinopatia, nefropatia, neuropatia, disfunção sexual e doença macrovascular ⁽³⁴⁾.
Numa amostra comunitária de 4385 doentes na sua maioria com diabetes tipo 2 e com valor médio de HbA1c de 7,8%

foram avaliados por auto-preenchimento parâmetros de adesão terapêutica e hábitos tabágicos. Os doentes com depressão *major* apresentaram dieta com menos vegetais e fruta, mais sedentarismo, prevalência dupla de hábitos tabágicos e menor adesão à terapêutica farmacológica (hipoglicemiantes, antihipertensores e hipolipemiantes). Não houve diferenças significativas em relação à monitorização da glicemia capilar e à vigilância dos pés ⁽³⁵⁾. Outro estudo realizado em cuidados primários, com metodologia semelhante, com 367 doentes também predominantemente com diabetes do tipo 2, confirmou a importância da gravidade da sintomatologia depressiva na menor adesão à medicação hipoglicemiante, no exercício físico, e também na qualidade de vida e nos gastos totais em serviços de saúde ambulatoriais ⁽³⁶⁾. O mesmo autor replica estes resultados numa amostra de 276 doentes com diabetes tipo 1 e 199 do tipo 2 em cuidados terciários. Controlando para complicações, comorbilidades e variáveis sócio-demográficas, os sintomas depressivos relacionaram-se com menor adesão à dieta e ao exercício físico, e ainda a aumento das queixas da diabetes já referido ⁽¹⁹⁾. Quando se comparam doentes com diabetes deprimidos e não deprimidos, concluiu-se que a depressão está associada a maior número de consultas e de prescrições com um aumento de cerca de cinco vezes em custos médicos totais, mesmo controlando para a comorbilidade, nomeadamente doença cardiovascular e vascular cerebral ⁽³⁷⁾.
Goldney et al, 2004 ⁽³⁸⁾, numa amostra comunitária com 3010 indivíduos, as pessoas com diabetes, sem definição do tipo, e depressão tinham uma diminuição em todas as dimensões da qualidade de vida comparando com as que tinham unicamente diabetes. Na sub-população deprimida (com e sem diabetes) havia pior resultado nos valores do componente físico da qualidade de vida para os que tinham diabetes, sem diferenças significativas para a componente mental.
Em conclusão, a associação de depressão, mesmo sob a forma de sintomas depressivos, a qualquer dos tipos de diabetes traduz-se num aumento de morbilidade e mortalidade, menor qualidade de vida, hábitos de vida mais deletérios e mais gastos com a saúde (Quadro IV). Há sinergia entre diabetes e depressão quanto às consequências negativas para a saúde, embora a diabetes tenha um peso relativo superior independente.

Quadro IV - Consequências da Depressão em Diabetes.

- Maior taxa de hospitalizações
- Maior morbilidade por complicações tardias
- Risco aumentado de mortalidade
- Menor adesão terapêutica
- Menos hábitos saudáveis (tabaco, exercício, dieta)
- Aumento dos gastos médicos

DIABETES E MELLITUS DEPRESSÃO: CONCEITOS SOBRE A ASSOCIAÇÃO E CONTROLO METABÓLICO

Conceitos Sobre a Associação Diabetes e Depressão

A associação diabetes e depressão pode decorrer de um efeito directo ou mediado entre ambas ⁽³⁹⁾. Se o aumento da depressão se dever a uma consequência directa, tenderia a verificar-se ou um quadro depressivo atípico, de preferência específico desta comorbilidade, ou uma associação temporal entre a evolução (início, agravamento, remissão) da diabetes e a perturbação do humor, ou ainda evidência de alterações somáticas da diabetes a par da sintomatologia da depressão, pois não há marcadores biológicos seguros desta última que possam ser avaliados independentemente da clínica, ou processos fisiopatológicos ou etiopatogénicos comuns entre ambas as doenças. A segunda possibilidade, a de um efeito indirecto, encara a associação da diabetes e depressão como reflexo de exigências colocadas por aquela, enquanto doença física crónica e nomeadamente pela sobrecarga representada pelas complicações tardias, realçando a importância da mediação da referida associação através do suporte social e das estratégias coping orientado para os problemas da diabetes.

Depressão em Diabetes: Quadro Atípico?

A atipia possível do quadro depressivo não tem sido confirmada. Verifica-se uma alargada semelhança sintomatológica (68%) entre deprimidos com e sem diabetes ⁽¹⁸⁾ e uma evolução crónica da depressão em diabetes com uma recorrência média de 4,8 episódios ao longo de 5 anos, recidiva em 58,3% após um ano de remissão de episódio depressivo *major index*, persistência de sintomas em 92% dos casos reavaliados aos 5 anos e maior gravidade dos episódios depressivos no seguimento se a remissão do episódio *index* foi incompleta ⁽⁴⁰⁾. Uma evolução deste tipo tem sido largamente reconhecida na depressão em indivíduos sem diabetes, com mais de uma primeira recorrência em 25% dos casos ao fim de 1 ano e em 60% ao fim de 5 anos de seguimento, percentagens que aumentam quase para o dobro para uma segunda recorrência ⁽⁴¹⁾ e gravidade do episódio inicial com valor preditor de um pior prognóstico ⁽⁴²⁾. Não parece pois haver diferenças qualitativas na depressão em populações com e sem diabetes.

Associação Temporal Entre Diabetes e Depressão

A hipótese de uma associação temporal entre depressão e diabetes tipo 2 tem sido claramente admitida. O diagnóstico de depressão *major* parece ser independente e ocorrer anos antes do diagnóstico da diabetes tipo 2, tendo sido considerada um factor de risco para o aparecimento desta última. Num estudo prospectivo em comunidade e com um seguimento de 13 anos, 89 novos casos de diabetes tipo 2 foram detectados em 1715 indivíduos, representando uma

incidência cumulativa de 5,2 % ou seja um aumento do risco de 2,2 vezes para desenvolver diabetes nos que tinham depressão na avaliação inicial ou antecedentes depressivos ⁽⁴³⁾. Noutro estudo prospectivo comunitário com 2764 indivíduos do género masculino seguidos durante 8 anos, os resultados foram semelhantes, com um aumento do risco de 2,3 vezes ⁽⁴⁴⁾. Um estudo prospectivo com 72178 enfermeiras ao longo de 4 anos encontrou também um aumento do risco de 2,2 vezes ⁽⁴⁵⁾. Carnethon et al, 2003 ⁽⁴⁶⁾, detectou um aumento de incidência de diabetes nos indivíduos de uma amostra comunitária (n = 6190) com número mais elevado de sintomas depressivos inicialmente e seguidos durante 15,6 anos. Este risco triplicava entre o subgrupo menos instruído (nível socio-económico mais baixo) e anulava-se quando tinham uma escolaridade correspondente ao ensino secundário. Qualquer destes estudos controlou outros factores de risco habitualmente associados ao aparecimento de diabetes, nomeadamente o IMC, e os últimos dois também os antecedentes familiares de diabetes e o sedentarismo. Knol et al, 2006 ⁽⁴⁷⁾, numa meta-análise recente envolvendo 9 estudos prospectivos concluíram que os adultos deprimidos tinham um aumento de 37% no risco de desenvolvimento futuro de diabetes tipo 2. A heterogeneidade dos estudos não foi explicada por ausência de detecção de diabetes não diagnosticada à partida, método de diagnóstico da diabetes, risco global basal de diabetes ou duração do seguimento. Outro recente estudo longitudinal num período de cerca de 10 anos, “The Cardiovascular Health Study”, numa população comunitária com 65 ou mais anos de idade (n = 4681), também demonstrou o aumento da incidência da diabetes tipo 2 nas pessoas com sintomas depressivos (risco relativo de 1,5), não explicável na totalidade pelos factores de risco habituais ⁽⁴⁸⁾.

A associação temporalmente inversa, ou seja, o aparecimento de qualquer tipo de depressão após a data *index* para diabetes tipo 2, foi estudada retrospectivamente em amostra comunitária composta por 88776 pessoas, das quais 31635 tinham diabetes. A incidência de depressão ao longo de um período de 4,5 anos foi semelhante entre os dois grupos, controlando para idade, género e comorbilidades. A artrite, o acidente vascular cerebral e a doença vascular periférica foram associadas ao início da depressão no grupo da diabetes ⁽⁴⁹⁾. Os autores acentuam o risco igual para desenvolver depressão entre a população sem e com diabetes até ao aparecimento de morbilidades sintomáticas, momento em que esse risco aumenta para os doentes com diabetes e justifica um rastreio continuado de depressão. Esta associação aponta no sentido do desenvolvimento da depressão a par do aparecimento de complicações tardias, as quais, e como foi referido acima, se correlacionam, tanto em quantidade como em intensidade, com o aumento dos sintomas de depressão ⁽³⁴⁾.

Na diabetes tipo 1, o aparecimento da depressão ocorre tipicamente após o período de maior incidência da diabetes, mas antes da idade habitual de início da depressão *major* na população geral ⁽⁵⁰⁾. Nesta perspectiva poderia encarar-se uma causalidade através de um possível aumento de vulne-

rabilidade ao stress determinado pela diabetes tipo 1, mas tal não tem sido confirmado pelos estudos que apresentam sobretudo variabilidade de resultados entre indivíduos, apontando para uma subjectividade de resposta superior a uma aquisição generalizada de aumento da reactividade emocional ⁽⁵¹⁾. É a própria diabetes e as suas complicações, em ambos os tipos, que podem representar uma disrupção no bem-estar do sujeito pelos constrangimentos e restrições de actividades habituais, configurando um modelo de intrusividade vital que explicou 65% da variância da sintomatologia depressiva apresentada por 237 doentes com diabetes tipo 2 ⁽⁵²⁾. Esta perspectiva parece corresponder mais ao modelo acima descrito de associação indirecta depressão e diabetes por mediação psicossocial.

A depressão pode ser encarada de modo semelhante nos dois tipos de diabetes, em que constitui um factor de agravamento do prognóstico por facilitar ou agravar o aparecimento de complicações crónicas. Mas para a diabetes do tipo 2 constitui um factor de risco para a sua ocorrência, colocando interessantes questões sobre os eventuais mecanismos etiopatogénicos.

A Tríade: Diabetes, Depressão e Controlo Metabólico

A associação directa da depressão e diabetes através de variáveis biológicas encontra a sua expressão mais significativa na tendência para agravamento do controlo metabólico da diabetes relacionada com a depressão. Na meta-análise realizada por Lustman et al, 2000 ⁽⁵³⁾, com 24 estudos transversais (os cinco longitudinais avaliados não reuniram condições de homogeneidade) abrangendo uma totalidade de 2.817 sujeitos com diabetes tipo 1 e 2, ficou provada a associação entre depressão e hiperglicemia, embora com um valor significativo baixo a moderado (0.17; IC:0.13-0.21), semelhante para ambos os tipos de diabetes e mais acentuado nos estudos que utilizaram entrevistas em vez de questionários de auto-preenchimento para determinar a depressão. Para os autores, um valor desta ordem permite apontar para a contribuição da depressão em cerca de 3% da variância do valor da glicohemoglobina e aumentar a proporção de pessoas com bom controlo da diabetes de 41 para 58%, se houvesse um eficaz tratamento da depressão. Contudo, alguns estudos não revelam esta associação. De Groot et al, 1999 ⁽⁵⁴⁾, numa amostra de 72 doentes com ambos os tipos de diabetes somente encontrou uma associação significativa entre antecedentes de depressão *major* e pior controlo metabólico entre os indivíduos com diabetes tipo 1. Para os autores tal podia explicar-se pela reserva de insulina endógena dos diabéticos tipo 2 colmatando as consequências da depressão. Semelhante resultado encontrou Miranda et al, 2001 ⁽⁵⁵⁾, em estudo transversal entre mais sintomas depressivos e pior controlo metabólico e somente nos indivíduos com diabetes tipo 1. A hipótese explicativa recaiu parcialmente sobre o efeito da depressão na falta de adesão aos auto-cuidados, particularmente penalizadora neste tipo de diabetes, onde qualquer

falha pode traduzir uma perturbação maior no controlo por falta total do mecanismo auto-regulador intrínseco, isto é a insulina endógena.

Uma prova à associação em diabetes da depressão e hiperglicemia pode ser obtida se for analisada a consequência da manipulação experimental de uma na outra.

Vários estudos prospectivos com terapêuticas psicofarmacológicas e psicológicas avaliaram a consequência da melhoria do quadro clínico depressivo no controlo metabólico. No único estudo que utilizou um antidepressivo tricíclico, a nortriptilina, durante 8 semanas, numa amostra de 68 doentes com ambos os tipos de diabetes, deprimidos e não deprimidos, e com um desenho randomizado e controlado, os resultados apontaram para uma melhoria significativa da depressão e também melhoria no controlo metabólico proporcional à diminuição dos sintomas depressivos, sem relação com alteração do peso ou aumento da adesão terapêutica. Este efeito foi contudo contrariado pelo efeito directo do antidepressivo sobre a glicemia, que sofreu um acréscimo também não explicável pelo peso. A depressão ficou tratada a expensas de um ligeiro agravamento do controlo metabólico ⁽⁵⁶⁾. Dois ensaios randomizados e controlados – fluoxetina ⁽⁵⁷⁾ e paroxetina ⁽⁵⁸⁾, e um aberto, naturalístico – escitalopram ⁽⁵⁹⁾, determinaram a resposta terapêutica de antidepressivos inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS) na depressão de intensidade diversa em fase aguda e no controlo metabólico em populações diabéticas de ambos os tipos, 1 e 2. Os resultados demonstraram eficácia mediana no tratamento da depressão e uma tendência não significativa para um melhor controlo metabólico. Outro estudo randomizado e controlado a 12 meses em diabéticos maioritariamente do tipo 2, com um outro ISRS, a sertralina, para prevenção de recorrências, após um tratamento de fase aguda de depressão *major* donde foram extraídos os doentes com remissão total, provou ser eficaz no prolongamento significativo do período sem recorrências. A melhoria significativa no controlo metabólico obtida durante a fase de tratamento agudo manteve-se ao longo do seguimento de 1 ano, não demonstrando haver uma progressão desse resultado ao longo do tempo, nem diferenças entre o grupo experimental e o placebo ⁽⁶⁰⁾. Outro estudo, também delineado em duas fases, uma de intervenção aguda de 10 semanas e outra de seguimento por 24 semanas, com tratamento de depressão *major* com bupropion (antidepressivo noradrenérgico e dopaminérgico) ⁽⁶¹⁾, demonstrou uma remissão mantida da depressão e da melhoria do controlo metabólico, a par da redução do IMC e da massa gorda total e mais adesão aos auto-cuidados da diabetes. A diminuição da glicohemoglobina A1c na fase aguda foi predita pelo IMC e pela intensidade da depressão e na fase de manutenção pela diminuição da depressão. A adesão melhorou mas foi preditora do controlo metabólico, colocando a hipótese de haver outro processo não detectado para justificar a variação no controlo metabólico.

Um ensaio randomizado e controlado sobre tratamento da depressão *major* com psicoterapia cognitivo-comportamental durante um período de 10 meses, em 51 doentes com

diabetes do tipo 2, revelou também uma remissão significativa da depressão (85% versus 27,3% do grupo controlo). O valor da glicohemoglobina não era diferente no fim da intervenção terapêutica entre os dois grupos, mas ao fim de 6 meses de tratamento era mais baixo no grupo experimental, sugerindo os autores haver um atraso no efeito sobre o controlo metabólico de aquisições de competências para lidar com a diabetes com reflexos visíveis mais a longo prazo ⁽⁶²⁾. Outro estudo detectou, através de questionários preenchidos e enviados por correio numa amostra de 1034 doentes com ambos os tipos de diabetes, que a associação significativa entre depressão e pior controlo metabólico só se verificava no subgrupo dos doentes que administravam insulina 3 ou mais vezes ao longo do dia ⁽⁶³⁾.

Um estudo envolvendo 30 centros de cuidados primários num total de 329 doentes, maioritariamente com diabetes tipo 2 e percentagem elevada de depressão *major* ocorrendo em distímia prévia (“depressão dupla”) ⁽⁶⁴⁾, utilizou enfermeiras treinadas e supervisionadas em diagnóstico psiquiátrico, psicofarmacoterapia e técnica psicológica de resolução de problemas que intervieram no grupo experimental randomizado em comparação com o tratamento usual fornecido pelo médico de clínica geral. O modelo mostrou efectividade na melhoria da depressão até ao final do seguimento de 12 meses, mas não houve diferenças significativas em relação ao controlo metabólico, embora os valores da glicohemoglobina A1c baixassem em ambos os grupos ⁽⁶⁵⁾.

A avaliação da relação inversa, isto é, o resultado no estado de humor por tratamento da hiperglicemia, tem sido muito menos estudada. No entanto recentemente um ensaio controlado numa amostra de 30 doentes com diabetes tipo 2 idosos demonstrou que a terapêutica com insulina se associou a uma melhoria da depressão em comparação com um grupo controlo de 10 doentes tratado com antidiabéticos orais, embora em ambos se verificasse uma melhoria significativa do valor da glicohemoglobina A1c ⁽⁶⁶⁾.

Em conclusão, o achado de uma relação entre depressão e pior controlo metabólico na diabetes *mellitus* não é totalmente uniforme, embora a tendência exista e associada a pior prognóstico sobretudo na diabetes de tipo I. As terapêuticas antidepressivas, independentemente do seu modelo de intervenção, mais farmacológico ou psicológico, são em geral eficazes e efectivas na diminuição ou mesmo remissão da depressão, mas com um efeito menor sobre a melhoria do controlo metabólico, cujo processo ainda se encontra em fase de investigação.

A Base do Iceberg: Diabetes – Depressão – Controlo Metabólico

Como vimos, a adesão é menor face à presença de depressão ^(19, 35, 36). No entanto, a avaliação da hipótese da mediação através da adesão terapêutica à diabetes entre depressão e hiperglicemia não foi conclusiva num estudo realizado numa população de 188 doentes com diabetes tipo I, embora com uma associação significativa e crescente entre a intensidade

dos sintomas depressivos e o aumento da glicohemoglobina A1c ⁽⁶⁷⁾. O peso da contribuição de variáveis do doente (*coping* activo que covariava com depressão, optimismo e auto-eficácia) e da diabetes (complicações agudas e crónicas) detectado por modelo de equação estrutural, a par de outras variáveis sobre relação médico-doente e conhecimento sobre diabetes, somente explicou 5% da variância do valor da glicohemoglobina numa amostra de 625 doentes com ambos os tipos de diabetes ⁽⁶⁸⁾.

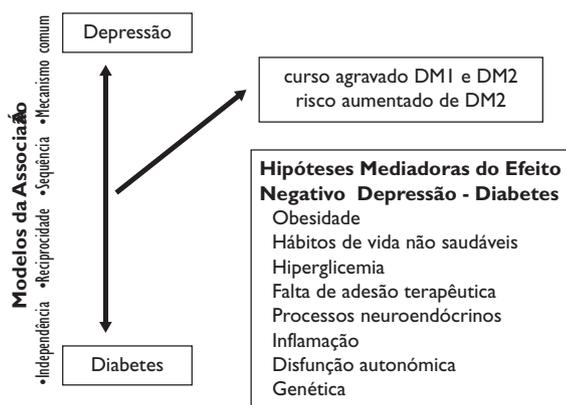
A inconsistência na explicação da relação entre depressão e controlo metabólico da diabetes aponta para outro modelo de ligação entre ambas, nomeadamente uma alteração estrutural no sistema nervoso central entre ambas ou processos fisiológicos ou fisiopatológicos comuns.

A depressão está associada a um aumento de morbidade e de mortalidade na população geral. Numa meta-análise de 106 628 indivíduos da comunidade, dos quais 6 416 estavam deprimidos, o risco relativo global de morte (sem controlo de variáveis confundentes como doenças crónicas ou hábitos de vida) foi de 1,81 vezes superior comparando com os não deprimidos ⁽⁶⁹⁾. Em doentes com doença coronária, o risco dos doentes deprimidos morrerem nos dois anos seguintes à avaliação inicial é cerca de duas vezes maior face aos não deprimidos ⁽⁷⁰⁾. Os mecanismos envolvidos no aumento da mortalidade associada à depressão passam por hábitos de vida não saudáveis (tabaco, álcool, dieta), reacções adversas à doença física, falta de adesão terapêutica, taxa aumentada de suicídio, desregulações biológicas (hiperactividade do eixo hipotalamo-hipofise-supra-renal – HHSR, alterações auto-imunes e inflamação, perturbação simpático-adrenérgica) e activação plaquetária ^(71, 72). Na diabetes *mellitus*, a comorbilidade com depressão *major* aumenta 2,5 vezes o risco de mortalidade por qualquer causa de morte comparando com um aumento de 1,9 na diabetes sem depressão. Por etiologia coronária, o risco sobe de 2,26 para 2,43 em relação aos doentes com diabetes e sem depressão ⁽³⁰⁾.

Num estudo prospectivo de 10 anos com 658 doentes com diabetes tipo I, houve uma associação entre depressão e desenvolvimento de doença coronária proporcional à intensidade da sintomatologia depressiva e foram propostos como mecanismos mediadores a resistência à insulina, a desregulação autonómica, o processo inflamatório, os hábitos tabágicos e as complicações secundárias ⁽⁷³⁾. Outro estudo prospectivo a 10 anos com uma amostra somente do género feminino (n=76) também demonstrou que as doentes com depressão *major* à partida apresentaram mais patologia coronária ao longo do seguimento, sendo independente do índice de massa corporal inicial ⁽⁷⁴⁾. Sendo a doença cardiovascular a causa de mortalidade em mais de 50% dos diabéticos tipo 2 e provavelmente, com a tendência a uma maior longevidade, a futura causa para os de tipo I ⁽⁷⁵⁾, facilmente se compreende o interesse em conhecer melhor o fenómeno da comorbilidade diabetes, depressão e controlo metabólico.

A associação diabetes e depressão não é portanto nem linear, nem uniforme (Figura 1). Os mecanismos patogénicos e as perspectivas terapêuticas continuarão a ser abordadas ao longo da 2ª parte desta revisão.

Figura 1 - Associação de Diabetes e Depressão.



Bibliografia

1. World Health Organization: What is depression (article on line). Disponível on line: http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en. Acedido em 5 de Setembro de 2007.
2. Williams MM, Clouse RE, Lustman PJ. Treating depression to prevent diabetes and its complications: Understanding depression as a medical risk factor. *Clinical Diabetes* 2006;24:79-86.
3. Winokur G. All roads lead to depression: clinically homogeneous, etiologically heterogeneous. *J Affect Disord* 1997;45:97-108.
4. CID – 10. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento. Descrições clínicas e directrizes diagnósticas. Edição brasileira. Organização Mundial de Saúde. Genebra. Porto Alegre: 1993.
5. DSM-IV-TR. Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais. 4ª Edição. American Psychiatric Association. Climepsi Editores, 2004.
6. MINI - Mini International Neuropsychiatric Interview em Portugal. Portuguese Version 5.0.0. Lecrubier Y, Sheehan K, 1998. Tradução para português: Guterres T, Levy P, 1999.
7. Solvason HB, Shatzberg A. Current prognosis of depression. In: Licinio J, Wong Ma-Li (Editors). *Biology of Depression*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2005. p.223-251.
8. Fava GA, Fabbri S, Sonino. Residual symptoms in depression: An emerging therapeutic target. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:1019-1027.
9. Rubin RR, Peyrot M. Was Willis right? Thoughts on the interaction of depression and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:173-175.
10. Ramalheira C. Dados epidemiológicos mais salientes das perturbações depressivas. In: *Medicina Temas Actuais – Depressão*. Vaz Serra A (Coordenador). Atral Cipan Vida, 2003. pp14-48.
11. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24:1069-1078.
12. Jacobson A, Samson J, Weinger K, Ryan C. Diabetes, the brain, and behaviour: is there association between diabetes and depression? *Int Rev Neurobiol* 2002;51:455-79.
13. Nichols GA, Brown JB. Unadjusted and Adjusted Prevalence of Diagnosed Depression in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:744-749.
14. Gusmão RM, Xavier M, Heitor MJ, Bento A, et al. O peso das perturbações depressivas. Aspectos epidemiológicos globais e necessidades de informação em Portugal. *Acta Méd Port* 2005;18:129-146.

15. Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE. Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. *Diabetes Care* 1993;16:1167-1178.
16. Aragonès E, Labad A, Piñol J, Lucena, et al. Somatized depression in primary care attenders. *J Psychosom Res* 2005;58:145-151.
17. Lustman P, Harper G. Nonpsychiatric physicians' identification and treatment of depression in patients with diabetes. *Compr Psychiatry* 1987;28:22-27.
18. Lustman P, Freedland K, Carney R, Hong B, et al. Similarity of depression in diabetic and psychiatric patients. *Psychosom Med* 1992;54:602-611.
19. Ciechanowski P, Katon W, Russo J, Hirsch I. The relationship of depressive symptoms to symptom reporting, self-care and glucose control in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25:246-252.
20. Ludman E, Katon W, Russo J, Von Korff M, et al. Depression and diabetes symptom burden. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26:430-436.
21. Egede L. Effect of comorbid chronic diseases on prevalence and odds of depression in adults with diabetes. *Psychosom Med* 2005;67:46-51.
22. Rubin R. Counselling and Psychotherapy in Diabetes Mellitus. In: *Psychology in Diabetes Care*. Snoek J & Skinner T (Editors). John Wiley & Sons, Ltd: 2005. pp 171-193.
23. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-370.
24. Pais-Ribeiro J, Silva I, Ferreira T, Martins A, et al. Validation study of a Portuguese version of the hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychol Health Med* 2007;12(2):225-235.
25. Egede LE, Zheng D. Independent Factors Associated With Major Depressive Disorder in a National Sample of Individuals With Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:104-111.
26. Katon W, Von Korff M, Ciechanowski P, Russo J, et al. Behavioral and Clinical Factors Associated With Depression Among Individuals With Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:914-920.
27. Jiang H, Stryer D, Frieddiabetesan B, Andrews R. Multiple hospitalizations for patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1421-1426.
28. Garrison M, Katon W, Richardson L. The impact of psychiatric comorbidities on readmissions for diabetes in youth. *Diabetes Care* 2005;28:2150-2154.
29. Black S, Markides K, Ray L. Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2822-2828.
30. Egede LE, Nietert PJ, Zheng D. Depression and all-cause and coronary heart disease mortality among adults with and without diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1339-1345.
31. Egede LE. Diabetes, major depression and functional disability among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004;27:421-428.
32. Kovacs M, Mukerji P, Drash A, Iyengar S. Biomedical and psychiatric risk factors for retinopathy among children with IDDM. *Diabetes Care* 1995;18(12):1592-1599.
33. Katon WJ, Rutter C, Simon G, Lin EH, et al. The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2668-2672.
34. De Groot M, Anderson M, Freegland KE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2001;63:619-630.
35. Lin EH, Katon W, Von Korff M, Rutter C, et al. Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence and preventive care. *Diabetes Care* 2004;27:2154-2160.
36. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes. Impact of depressive symptoms on adherence, function and costs. *Arch Intern Med* 2000;160:3278-3285.
37. Egede LE, Zheng D, Simpson K. Comorbid Depression is Asso-

- ciated With Increased Health Care Use and Expenditures in Individuals With Diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:464-470.
38. Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, Wilson DH. Diabetes, Depression, and Quality of Life. A population study. *Diabetes Care* 2004;27:1066-1070.
 39. Talbot F, Nouwen A. A review of the relationship between depression and diabetes in adults. Is there a link? *Diabetes Care* 2000;23:1556-1562.
 40. Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Clouse RE. The course of major depression in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 1997a;19(2):138-43.
 41. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157(2):229-233.
 42. Kennedy N, Abbott R, Paykel ES. Remission and recurrence of depression in the maintenance era: long-term-outcome in a Cambridge cohort. *Psychol Med* 2003;33(5):827-838.
 43. Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, et al. Depression and risk for onset of type II diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:1097-1102.
 44. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 1999;22:1071-1076.
 45. Arroyo C, Frank B, Ryan L, Kawachi I, et al. Depressive symptoms and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004;27:129-133.
 46. Carnethon MR, Kinder LS, Fair JM, Stafford RS, et al. Symptoms of depression as a risk factor for incidence diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiology* 2003;158(5): 416-423.
 47. Knol MJ, Twist JW, Beekam AT, Heine RJ, et al. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 2006;49:837-845.
 48. Carnethon MR, Biggs ML, Barzilay JL, Smith NL, et al. Longitudinal association between depressive symptoms and incident type 2 diabetes mellitus. *Arc Intern Med* 2007;167:802-807.
 49. Brown LC, Majumdar SR, Newman SC, Johnson JA. Type 2 diabetes does not increase risk of depression. *CMAJ* 2006;175:42-46.
 50. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE. Depression in adults with diabetes. Results of 5-yr follow-up study. *Diabetes Care* 1988;11:605-612.
 51. Kramer JR, Ledolter J, Manos GN, Bayless ML. Stress and metabolic control in diabetes mellitus: methodological issues and an illustrative analysis. *Ann Behav Med* 2000;22:17-28.
 52. Talbot F, Nowen A, Gings J, Bélanger, et al. Relations of diabetes intrusiveness and personal control to symptoms of depression among adults with diabetes. *Health Psychol* 1999;18(5):537-542.
 53. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, et al. Depression and Poor Glycemic Control. A meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000a;23:934-942.
 54. De Groot M, Jacobson AM, Samson JA, Welch G. Glycemic control and major depression in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *J Psychosom Res* 1999;46(5):425-435.
 55. Miranda AL, Tilburg V, McCaskill CC, Lane JD, et al. Depressed mood is a factor in glycemic control in type 1 diabetes. *Psychosom Med* 2001;63:551-555.
 56. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Freedland KE, et al. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 1997;59:241-250.
 57. Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, Clouse RE. Fluoxetine for Depression in Diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:618-623.
 58. Paile-Hyvarinen M, Wahlbeck K, Eriksson JG. 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 Fam Pract* 2003;4:7. Published online 2003 May 14.
 59. Amsterdam JD, Shults J, Rutherford N, Schwartz S. Safety and efficacy of s-citalopram in patients with co-morbid major depression and Diabetes Mellitus. *Neuropsychobiology* 2006;54: 208-214.
 60. Lustman PJ, Clouse RE, Nix BD, Freedland KE, et al. Sertraline for prevention of depression recurrence in Diabetes Mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:521-529.
 61. Lustman PJ, Williams MM, Sayuk GS, Nix BD, et al. Factors influencing glycemic control in type 2 diabetes during acute- and maintenance-phase treatment of major depressive disorder with bupropion. *Diabetes Care* 2007;30:459-466.
 62. Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, et al. Cognitive behavioural therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 129(8):613-21.
 63. Surwit RS, Van Tilburg MA, Parekh PI, Lane JD, et al. Treatment regimen determines the relationship between depression and glycemic. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;69:78-80.
 64. Keller MB, Shapiro RW. "Double depression": superimposition of acute depressive episodes on chronic depressive disorders. *Am J Psychiatry* 1982;139(4):438-442.
 65. Katon WJ, Von Korff M, Lin EH, Simom G, et al. The Pathways Study: A randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004b;61:1042-1049.
 66. Reza M, Taylor CD, Towse K, Ward JD, et al. Insulin improves well-being for selected elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;55(3):201-207.
 67. Lustman PJ, Clouse RE. Depression in Diabetic Patients. The relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* 2005;19(2):113-122.
 68. Rose M, Fliege H, Hildebrandt M, Schirop T, et al. The Network of Psychological Variables in Patients With Diabetes and Their Importance for Quality of Life and Metabolic Control. *Diabetes Care* 2002;25:35-42.
 69. Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord* 2002;72:227-236.
 70. Barth J, Scumaker M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66(6):802-813.
 71. Cuijpers P, Schoevers RA. Increased mortality in depressive disorders: a review. *Curr Psychiatry Rep* 2004;6(6):430-437.
 72. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak M, Sherwood A, et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: Evidence, mechanisms and treatment. *Psychosom Med* 2004;66:305-315.
 73. Kinder LS, Kamarck TW, Baum A, Orchard TJ. Depressive symptomatology and coronary heart disease in Type 1 Diabetes Mellitus: a study of possible mechanisms. *Health Psychol* 2002;21(6):542-552.
 74. Clouse RE, Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, et al. Depression and Coronary Heart Disease in Women With Diabetes. *Psychosom Med* 2003;65:376-383.
 75. Duarte R. Epidemiologia da Diabetes. In: Duarte R. (coordenador). *Diabetologia Clínica. 3ª Edição.* Lidel, edições técnicas, lda: 2002. p.43-56.