

Depressão e *diabetes mellitus*

Depression and *diabetes mellitus*

RENÉRIO FRÁGUAS¹, SIMONE MARIA DE SANTA RITA SOARES¹, MARCELO DELANO BRONSTEIN²

¹ Instituto e Departamento de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

² Serviço de Endocrinologia e Metabologia da Divisão de Clínica Médica 1 da Unidade de Neuroendocrinologia do HC-FMUSP.

Recebido: 9/12/2008 – Aceito: 20/2/2009

Resumo

O *diabetes mellitus* possui elevada prevalência, acometendo cerca de 7% da população brasileira. Em torno de 20% a 30% dos pacientes com diabetes apresentam depressão. A depressão pode atuar como um fator de risco para o desenvolvimento do diabetes, piorar seus sintomas e interferir com o autocuidado dos pacientes. Quando não tratada adequadamente, a depressão nesses pacientes tende a evoluir com elevada taxa de recorrência. Entre os tratamentos disponíveis, encontramos na literatura um benefício da psicoterapia, cognitiva ou cognitivo-comportamental, para melhora dos sintomas depressivos, mas sem evidência de um benefício no controle glicêmico. Os antidepressivos tricíclicos, em especial os com maior ação noradrenérgica, e os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) tendem a aumentar os níveis glicêmicos. A bupropiona não interfere na glicemia e há evidências de que os inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS) melhoram os níveis glicêmicos e podem reduzir a taxa de recaídas, mostrando-se boas opções de tratamento farmacológico. A eletroconvulsoterapia também é uma estratégia interessante para esses pacientes, recomendando-se, no entanto, monitorização da glicemia. Não foram encontrados estudos significativos sobre os demais antidepressivos disponíveis para comercialização.

Fráguas R, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2009;36(3):93-9

Palavras-chave: *Diabetes mellitus*, depressão, tratamento, antidepressivo, prevalência, prognóstico.

Abstract

Diabetes mellitus has an estimated prevalence of 7% among Brazilian population. Around 20% to 30% of these patients have a depressive disorder. Depression can work as risk factor to the development of diabetes, can worsen its symptoms and interfere with self-care. When not adequately treated, depressive disorder in these patients tends to have high rates of recurrence. Among the available treatments literature shows a benefit of psychotherapy, mainly cognitive or cognitive-behavioral, in ameliorating depressive symptoms, but without impact on glycaemic control. Tricyclic antidepressants, especially those with more noradrenergic profile, and monoamine oxidase inhibitors are associated with worsening of glycaemic control. Bupropion shows no action on glucose blood levels and there are evidences that serotonin selective reuptake inhibitors may improve the glycaemic levels and reduce the recurrence, being good choices to treat these patients. Electroconvulsive therapy is an interesting treatment to these patients, but monitoring of blood glucose is recommended. We did not find data about other antidepressants.

Fráguas R, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2009;36(3):93-9

Key-words: *Diabetes mellitus*, depression, treatment, antidepressant, prevalence, prognosis.

Introdução

O *diabetes mellitus* constitui um grupo heterogêneo de doenças que tem como denominador comum a hiperglicemia decorrente da resistência à ação da insulina, secreção insuficiente deste hormônio, ou ambos. É também associado a distúrbios do metabolismo lipídico e proteico. É distúrbio prevalente, acometendo cerca de 7% da população brasileira. Suas principais formas são o diabetes tipo 1, quando existe deficiência absoluta de insulina, e o diabetes tipo 2, caracterizado por resistência à insulina com insuficiente elevação compensatória da secreção desse hormônio. Mulheres que desenvolvem diabetes na gravidez são classificadas como tendo diabetes gestacional. Adicionalmente, o distúrbio pode ser ligado a defeitos genéticos específicos ou ser secundário a endocrinopatias, como síndrome de Cushing e acromegalia, drogas, pancreatites e infecções.

Diabetes tipo 1

Compreende cerca de 5% a 10% dos casos de diabetes, resultando da destruição autoimune das células beta-pancreáticas. Os principais marcadores imunológicos do comprometimento pancreático são os anticorpos anti-ilhota, anti-insulina e antidecarboxilase do ácido glutâmico e estão presentes em 90% dos pacientes por ocasião do diagnóstico. O diabetes tipo 1 ocorre habitualmente em crianças e adolescentes, mas pode manifestar-se também em adultos, geralmente de forma mais insidiosa. Pacientes como essa forma de diabetes necessariamente dependem da administração de insulina. Existe relação comprovada entre controle inadequado e tempo de evolução do diabetes tipo 1 com a assim chamada doença microvascular, caracterizada por retinopatia, nefropatia e neuropatia diabética.

Diabetes tipo 2

É a forma mais comum de diabetes, compreendendo cerca de 90% dos casos, dos quais 80% dos pacientes apresentam sobrepeso ou obesidade por ocasião do diagnóstico. É caracterizado por resistência à insulina e deficiência relativa da secreção do hormônio. Com o passar do tempo, principalmente nos casos malcontrolados, ocorre falência progressiva das células beta-pancreáticas, levando a insulino dependência. Raramente a insulinopenia pode estar presente ao diagnóstico. Muitos pacientes com diabetes tipo 2 apresentam obesidade centrípeta, que se associa ao aumento da gordura visceral, intimamente relacionada à resistência à insulina. Adicionalmente, esses indivíduos tendem a apresentar hipertensão arterial, dislipidemia caracterizada por triglicérides elevados e HDL-colesterol baixo, e elevação de fatores trombogênicos, caracterizando a chamada "síndrome metabólica". Em razão desses eventos, os pacientes com diabetes tipo 2 apresentam risco aumen-

tado de desenvolver complicações macrovasculares, que levam à doença coronariana e cerebrovascular. Essa forma de diabetes apresenta forte predisposição genética.

Quadro clínico

As manifestações clínicas do *diabetes mellitus* são divididas em agudas e crônicas. As manifestações agudas decorrem da hiperglicemia, que leva a poliúria, polidipsia, turvação visual, astenia, prurido vaginal e, dependendo do grau da deficiência insulínica, emagrecimento, cetoacidose diabética e coma hiperosmolar. Já as manifestações crônicas decorrem das micro e macroangiopatias, com retinopatia, proteinúria, insuficiência renal, neuropatia sensitiva e motora, neuropatia autonômica e quadros isquêmicos coronários, cerebrovasculares e de vasos periféricos, principalmente dos membros inferiores.

Diagnóstico laboratorial

Um paciente é considerado portador de *diabetes mellitus* quando apresenta glicemia randômica ≥ 200 mg/dL, glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL, ou glicemia ≥ 200 mg/dL duas horas após sobrecarga de glicose oral (75 g). Quando a glicemia em jejum encontra-se entre 100 e 125 mg/dL ou entre 140 e 199 mg/dL após sobrecarga de glicose, o indivíduo é rotulado como portador de tolerância à glicose alterada. A hemoglobina glicada, que reflete o controle glicêmico nos dois últimos meses, deve ser utilizada fundamentalmente para o seguimento da terapêutica e não para o diagnóstico do diabetes.

Tratamento

A dieta constitui a base do tratamento de qualquer forma de diabetes. Ela deve ser balanceada, contendo cerca de 50% a 60% de carboidratos, principalmente complexos e de baixo índice glicêmico, 30% de gorduras, com predomínio de mono e poliinsaturadas, e 10% a 20% de proteínas. Deve ser distribuída em pelo menos cinco refeições ao longo do dia, e seu valor calórico visa levar o diabético ao seu peso ideal. Pacientes com controle metabólico adequado se beneficiam de exercícios físicos.

Tratamento medicamentoso

Insulina

É a base do tratamento do diabetes tipo 1, sendo empregada no tipo 2 de forma transitória em situações especiais como na não resposta aos agentes orais por toxicidade à glicose ou em procedimentos cirúrgicos, e de forma definitiva quando ocorre falência das células-beta. As insulinas humanas utilizadas são obtidas pela técnica do DNA recombinante e, do ponto de vista de

duração da ação, classificadas como ultrarrápidas, rápidas, intermediárias e de efeito prolongado. A estratégia da insulinização se baseia em mimetizar ao máximo a secreção fisiológica do hormônio e, para tanto, podem ser empregados vários esquemas com diferentes combinações entre os tipos de insulinas.

Antidiabéticos orais

Dividem-se em sensibilizadores da ação da insulina (metformina e glitazonas) e secretagogos da insulina (sulfonilureias e glinidas). Adicionalmente temos drogas que reduzem a degradação do amido em glicose (acarbose), reduzindo a oferta prandial do monossacáride. A monoterapia ou a combinação de duas ou mais dessas drogas dependerão do estágio e do componente fisiopatológico da doença (se maior o componente de resistência à insulina ou de insulopenia). Recentemente, foram desenvolvidas drogas capazes de mimetizar as incretinas direta (exenatide) ou indiretamente (inibidores da enzima DPP-4). As incretinas são hormônios intestinais que estimulam a secreção de insulina e inibem a do hormônio hiperglicemiante glucagon. O atraente mecanismo de ação dessas drogas constitui grande avanço no tratamento medicamentoso do diabetes tipo 2.

Tratamentos especiais

Pacientes com diabetes tipo 1 de difícil controle podem ser submetidos à transplante pancreático, principalmente quando, em consequência da uremia, têm indicação de transplante renal. O transplante de ilhotas pancreáticas isoladas é promissor, mais ainda em evolução. No diabetes tipo 2 sem resposta adequada aos tratamentos convencionais, tem sido empregada cirurgia de *by-pass* intestinal, visando ao aumento da secreção endógena de incretinas.

Prognóstico

A evolução das complicações do *diabetes mellitus* está estreitamente relacionada ao grau do controle glicêmico e também da dislipidemia, hipertensão e outros distúrbios associados. Felizmente dispomos de arsenal terapêutico adequado para atingirmos essas metas, mas, como em toda doença crônica, a colaboração e a motivação do paciente são imprescindíveis.

Prevalência

Estudos sobre prevalência de depressão costumam apresentar grande variação de resultados em função de diferenças metodológicas. Entre outros, os fatores que comumente contribuem para a discrepância nas taxas de prevalência são: utilização de entrevistas ou escalas, avaliação realizada por um entrevistador especializado e treinado ou autoavaliação, utilização de critérios diag-

nósticos internacionalmente reconhecidos ou apenas o estabelecimento da presença de sintomas depressivos. No caso específico do diabetes, outros fatores podem interferir na prevalência de depressão. Entre esses, cabe citar a inclusão de pacientes com diabetes tipo 1 e/ou tipo 2, a gravidade do diabetes, o tempo de história do diabetes, bem como o controle clínico do diabetes¹.

Anderson *et al.* realizaram uma metanálise de 42 estudos sobre a prevalência de depressão em pacientes com diabetes, dos quais 20 estudos incluíram um grupo controle sem diabetes. Nos estudos controlados, a prevalência de depressão com entrevista estruturada foi de 9%. A depressão na população com diabetes foi mais frequente em mulheres (28%) do que em homens (18%), nos estudos sem grupo controle (30%) do que nos estudos que incluíram um grupo sem diabetes como controle (21%), em pacientes provenientes de serviços de saúde (32%) do que em pacientes da comunidade (20%) e quando a avaliação foi realizada por instrumentos de autoavaliação (31%) do que quando feita com entrevistas padronizadas (11%). Não houve diferença na prevalência de depressão entre o diabetes tipo 1 e tipo 2².

Características clínicas

Diagnóstico da depressão no diabetes

O diagnóstico da depressão em pacientes com outras condições médicas sempre é acompanhado do problema da semelhança entre sintomas somáticos da depressão e sintomas da condição médica em questão, no caso o diabetes. Nesse sentido, sintomas como perda de peso e de apetite, hipersonia, diminuição da libido e retardo psicomotor têm sido citados como podendo decorrer do diabetes independente da depressão. Entretanto, a prática tem mostrado que o diagnóstico da depressão no diabetes não é tão controverso como em outras condições médicas como, por exemplo, o câncer. Uma estratégia recomendada na literatura é a utilização de outros sintomas depressivos que não esses possivelmente decorrentes do diabetes³.

Evolução da depressão associada ao diabetes

Pouco se sabe sobre o curso da depressão associada ao diabetes. O estudo de Lustman *et al.* (1997) evidenciou que a depressão associada ao diabetes tende a recorrer ao longo dos anos. Realizando uma avaliação cinco anos após um ensaio terapêutico para depressão em 25 pacientes com diabetes, Lustman *et al.* encontraram persistência ou recorrência da depressão em 23 (92%) dos pacientes, com uma média de 4,8 episódios depressivos durante os cinco anos. Durante o primeiro ano após o tratamento, 58,3% dos pacientes que apresentaram remissão ficaram novamente deprimidos. No momento da avaliação, 16 pacientes (64%) apresentavam depressão e, nesses, a hemoglobina glicosilada estava

significativamente mais elevada (gHb: 13,3% +/- 2,6% vs. 11,1% +/- 1.9%, $p = 0,03$).

Depressão como fator de risco para o diabetes

Pelo menos três grandes estudos prospectivos sugerem que a depressão aumenta o risco para a ocorrência do diabetes tipo 2. O primeiro estudo desenvolvido por Eaton *et al.* avaliou 1.715 homens e mulheres, e treze anos após aqueles com depressão apresentaram risco relativo de 2,3 para a ocorrência do diagnóstico de diabetes, risco que praticamente se manteve mesmo controlando idade, raça, sexo, estado socioeconômico, educação uso de serviços de saúde, outros transtornos psiquiátricos e massa corporal. Cabe salientar, entretanto, que a importância desse risco foi marginalmente significativa, ou seja, o p foi de 0,08⁴. Outro estudo prospectivo desenvolvido no Japão por Kawakami *et al.* com 2.764 homens encontrou risco de 2,3 ($p < 0,05$) para a ocorrência do diagnóstico de diabetes tipo 2 em um período de oito anos, após controlar para os diversos fatores de risco para o diabetes⁵. Em um terceiro estudo prospectivo desenvolvido por Everson-Rose *et al.*, com 2.662 mulheres, a depressão foi fator preditivo para a ocorrência do diagnóstico de diabetes ao longo de três anos, mas essa associação era mediada pela adiposidade central^{6,7}. Em um estudo desenvolvido na Noruega, com 27.291 indivíduos na avaliação inicial, a depressão em conjunto com a ansiedade foi preditora de diagnóstico de diabetes tipo 2 em um período de dez anos independente de outros fatores de risco, chamando a atenção para que a comorbidade entre depressão e a ansiedade seja relevante para o aumento de risco para o diabetes⁸.

Recentemente, o Multi-Ethnic Study on Atherosclerosis investigou a incidência de diabetes tipo 2 em 5.201 indivíduos durante um período de 3,2 anos. Pacientes com elevada pontuação na escala CES-D na avaliação basal apresentaram risco 1,42 vez maior para a ocorrência de diabetes tipo 2. Para cada aumento de 5 pontos na escala de CES-D, o risco para a ocorrência de diabetes tipo 2 aumentava em 10%. O ajuste estatístico para possíveis confundidores mostrou que a depressão aumenta o risco para o diabetes pelo menos em parte via fatores ligados ao estilo de vida, como hábitos alimentares, sedentarismo e tabagismo⁹.

Um estudo prospectivo realizado durante o Programa de Prevenção à Diabetes (DPP), uma coorte racial e etnicamente diversa, composta por 3.187 indivíduos com sobrepeso com glicemia de jejum elevada e baixa tolerância à glicose, observou a associação entre sintomas depressivos e uso de antidepressivos ao desenvolvimento de diabetes durante aproximadamente 3,2 anos. Os participantes foram divididos em três braços, um com utilização de metformina (MET), o segundo com introdução de placebo (PLB) e o terceiro com orientações de mudança profunda no estilo de vida

(ILS). A Beck Depression Inventory (BDI) foi usada para acessar sintomas depressivos. Altos escores na BDI não se correlacionaram a desenvolvimento de diabetes em nenhum momento do estudo. Entretanto, o uso de antidepressivos associou-se a diabetes nos grupos PLB e ILS, tanto no início como no decorrer do estudo. A significância manteve-se após controle dos fatores de confusão. Já no grupo MET não houve associação significativa¹⁰.

Impacto da depressão no diabetes

A depressão no paciente com diabetes tende a comprometer os vários domínios da qualidade de vida, incluindo saúde física, saúde psicológica, relacionamento social, domínio ambiental e de pressão social, relacionada à saúde geral¹¹.

A presença de depressão em pacientes com diabetes foi associada a uma amplificação da sintomatologia, ou seja, aqueles com depressão apresentavam mais sintomas do que aqueles sem depressão, mesmo quando realizado ajuste estatístico para a gravidade do diabetes¹².

Etiopatogenia

Estudos com neuroimagem têm investigado a possibilidade de a depressão decorrer de um comprometimento cerebral do diabetes. De acordo com o estudo de Kumar *et al.* (2008), pacientes com diabetes tipo 2 ($n = 52$) apresentaram menor volume de substância cinzenta em região frontal e do cíngulo anterior quando comparados com controles normais ($n = 26$). Entretanto, considerando apenas os pacientes com diabetes, não se constatou diferença entre pacientes com ($n = 26$) e sem ($n = 26$) depressão¹³.

Outro possível mecanismo para explicar a associação entre depressão e diabetes é pelo aumento de catecolaminas na depressão. O aumento de catecolaminas tem sido associado a aumento da glicemia via diminuição de síntese de insulina ou aumento de resistência periférica à ação da insulina¹⁴.

Tratamento

Psicoterapia

A terapia cognitiva e a terapia cognitivo-comportamental (TCC) possuem reconhecida eficácia para o transtorno depressivo maior primário, ou seja, não associado a condições médicas^{15,16}. Lustman *et al.* investigaram, de modo randômico, a eficácia da terapia cognitivo-comportamental para a depressão maior comparando com ausência de tratamento específico para a depressão em 51 pacientes com diabetes tipo 2. Após 10 semanas de intervenção, a remissão da depressão foi obtida em 85% dos que receberam TCC e em 27,3% dos que não receberam tratamento específico para a depressão. Após

seis meses de seguimento, 70% dos pacientes no grupo que recebeu psicoterapia permaneceram em remissão comparados a 33% daqueles que não receberam. No pós-tratamento imediato, os níveis de hemoglobina glicosilada nos dois grupos não foram diferentes¹⁷. A presença de complicações do diabetes e de baixa aderência ao controle da glicemia foi preditor de pior resposta à TCC¹⁸. Embora esses resultados sejam favoráveis, a literatura carece de mais estudos investigando a eficácia da terapia cognitiva e cognitivo-comportamental para a depressão associada ao diabetes.

Intervenções integradas

Dois grandes estudos avaliaram o tratamento da depressão associada ao diabetes. Em um desses estudos, a eficácia de um tratamento otimizado para a depressão foi avaliada em uma subamostra de 417 (23,1%) pacientes com *diabetes mellitus* e depressão do *Improving Mood-Promoting Access to Collaborative Treatment (IMPACT)*¹⁹. O IMPACT foi realizado em 18 centros clínicos diferentes com mais de 1.800 pacientes com depressão. A intervenção foi constituída por terapia baseada na resolução de problemas (*problem solving therapy*), programa educativo e orientação para os clínicos utilizarem antidepressivos e o controle foi o tratamento usual (*usual care*). A intervenção foi realizada pelo médico de atenção primária orientado por um gestor de tratamento. Os pacientes foram avaliados para depressão, prejuízos funcionais e capacidade de cuidar do diabetes em 3, 6 e 12 meses por intermédio de avaliações cegas independentes. O acompanhamento da glicemia foi feito por meio de níveis sanguíneos de hemoglobina glicosilada. Após doze meses, os pacientes que receberam a intervenção apresentaram menor intensidade da sintomatologia depressiva, melhor funcionamento global e maior frequência de atividades físicas semanais. Apesar das melhoras obtidas, a glicemia não foi afetada pela abordagem terapêutica¹⁹. O outro estudo foi realizado por Katon *et al.*, randomizado controlado em que se avaliaram 329 pacientes com diabetes e comorbidade com depressão e distímia. Os participantes foram divididos em dois grupos: o grupo controle que recebeu os cuidados usuais e o grupo que recebeu a intervenção que consistia em enfermeiros treinados para resolução de problemas em depressão na atenção primária, sob supervisão de psiquiatra, psicólogo e médico de família. Para o grupo com intervenção, foi oferecida terapia orientada para resolução de problemas ou antidepressivos, tratamento que foi reavaliado no decorrer do estudo e alterado conforme necessidade. No grupo intervenção, houve maior adequação da dosagem dos antidepressivos, menor gravidade da depressão, melhor funcionamento global e maior satisfação com o tratamento durante todo o estudo. No entanto, não houve diferença nos níveis de hemoglobina glicosilada²⁰.

Ambos os estudos, bem desenhados e metodologicamente bem feitos, apontaram para melhora significativa da depressão nos grupos que receberam a intervenção, caracterizada por acompanhamento mais sistemático e tratamento adequado para a depressão. Entretanto, nos dois grupos a intervenção não mostrou benefícios significativos para melhora dos níveis glicêmicos. Uma das possíveis explicações é que todos os participantes apresentaram bons controles glicêmicos na entrada.

Antidepressivos

Alguns antidepressivos possuem efeitos sobre a glicemia e requerem atenção especial quando utilizados em pacientes com diabetes. Antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos, particularmente aqueles com ação predominantemente noradrenérgica como a imipramina, nortriptilina e maprotilina, podem inibir a liberação de insulina pelo pâncreas e causar aumento da glicemia.

Os tricíclicos possuem atividade anticolinérgica e anti-histamínica e podem causar hipotensão postural e sintomas cardiovasculares, o que possibilita amplificar sintomas da diabetes. Ainda podem causar aumento do peso e do desejo por ingestão de carboidratos e, no início do tratamento, há descrição de causarem hipoglicemia²¹. Por todas essas evidências, essa classe de antidepressivos não deve ser considerada como primeira escolha. Já a bupropiona, apesar de compartilhar da ação predominantemente noradrenérgica, não alterou a liberação de insulina nem os níveis de hemoglobina glicosilada em um estudo realizado com homens com diabetes e disfunção erétil²².

Os inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS) têm sido associados a uma redução dos níveis de glicemia. Estudos com utilização de fluoxetina foram associados à redução da necessidade de insulina possivelmente via aumento da sensibilidade periférica desta. Esses estudos ainda mostraram redução significativa no peso, glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada, colesterol total e a fração LDL e triglicérides.

Em um estudo duplo-cego, controlado com placebo, uma dose máxima de 40 mg/dia de fluoxetina foi utilizada em 60 pacientes por oito semanas. Houve redução significativa nos escores da Hamilton e Beck e melhora nos níveis de hemoglobina glicosilada, porém não significativa, possivelmente pela curta duração do estudo²³.

A tendência à melhora dos níveis de hemoglobina glicosilada com o uso da fluoxetina foi confirmada por outros estudos, mas não foi verificada com o uso de paroxetina em pelo menos dois estudos^{24,25}.

Em um estudo randomizado duplo-cego, controlado com placebo, a sertralina mostrou ser eficaz para prevenir recaídas²⁶. Durante um acompanhamento de 52 semanas ou até a vigência de uma recaída, o tempo para a ocorrência da recaída em um terço da amostra aumentou de 57 dias (em 73 pacientes que receberam placebo) para 226 dias (em 79 pacientes que receberam sertralina).

A taxa de recaída foi significativamente menor no grupo com sertralina, com uma *hazard ratio* de 0,51. Durante o período em que os pacientes permaneceram em remissão da depressão, a taxa de hemoglobina glicosilada permaneceu significativamente inferior àquela do período da depressão, sem, entretanto, apresentar diferença entre os grupos placebo e sertralina²⁶.

O estudo de Derijks *et al.*²⁷ avaliou a correlação entre o uso de antidepressivos em pacientes diabéticos e a taxa de internação por hipoglicemia nestes. Não foi observado aumento de risco para hipoglicemia com antidepressivos. No entanto, houve uma tendência maior em pacientes que fizeram uso de medicações com maior afinidade serotoninérgica e, naqueles que usaram por mais de três anos, o risco para internação por hipoglicemia foi três vezes maior.

Os IMAOs podem causar hipoglicemia por diminuir o substrato para a gluconeogênese. A maioria dos autores afirma que sua associação com hipoglicemiantes orais pode causar um risco significativo de hipoglicemia, que, associado ao seu potencial de aumento do peso e às limitações dietéticas impostas, dificulta seu uso em diabéticos¹⁴.

A interferência da duloxetina no controle glicêmico foi avaliada em estudo voltado para tratamento de neuropatia diabética²⁵. Os pacientes que utilizaram duloxetina tiveram discreto aumento da glicemia de jejum a curto e longo prazos, sem aumento da hemoglobina glicosilada.

Não encontramos em nossa revisão dados significativos sobre os demais antidepressivos disponíveis para comercialização.

Há poucas referências nos estudos ao tratamento com eletroconvulsoterapia (ECT), sabidamente eficaz para depressão. Há relatos de melhora da glicemia em pacientes com diabetes de menor gravidade, possivelmente pela diminuição dos níveis de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol que podem estar elevados na depressão. Já em pacientes com um quadro mais severo de diabetes, a glicemia pode aumentar, o que pode estar relacionado à reversão da anorexia pela melhora da depressão. Portanto, nos pacientes diabéticos submetidos à ECT deve ser realizado monitoramento cuidadoso da glicemia²⁸.

O *diabetes mellitus* é uma doença crônica grave, com diversas complicações sistêmicas e elevada associação com a depressão. Há evidências de que a depressão é um fator de risco para desenvolvimento de diabetes e que os pacientes diabéticos têm maior incidência de depressão. Já os pacientes diabéticos com depressão apresentam maior sintomatologia diabética do que os sem depressão. Os tratamentos disponíveis para depressão melhoram os sintomas depressivos, mas a terapia cognitivo-comportamental e as abordagens de intervenção integrada não têm sido associadas à redução dos níveis glicêmicos. Os ISRS são boas opções para o tratamento da depressão em pacientes diabéticos por apresentarem

poucos efeitos anticolinérgicos, cardiovasculares e de hipotensão postural, não aumentarem o peso e tenderem a reduzir os níveis glicêmicos, embora não haja estudos que comprovem isso com significância estatística²¹. Por outro lado, os antidepressivos tricíclicos, embora eficazes em tratar a depressão, foram associados a aumento da glicemia. Concluindo, o tratamento farmacológico ou psicoterápico da depressão associada ao diabetes é eficaz. Recomenda-se atenção para o possível efeito dos antidepressivos sobre o controle glicêmico.

Referências

1. Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):317-29.
2. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2001;24(6):1069-78.
3. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE. Depression in adults with diabetes. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1997;2(1):15-23.
4. Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care*. 1996;19(10):1097-102.
5. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1071-6.
6. Everson-Rose SA, Meyer PM, Powell LH, Pandey D, Torrens JI, Kravitz HM, et al. Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2856-62.
7. Pouwer F, de Jonge P. Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife: response to Everson-Rose et al. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1265-6; author reply 1266.
8. Engum A. The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study. *J Psychosom Res*. 2007;62(1):31-8.
9. Golden SH, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, Roux AV, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA*. 2008;299(23):2751-9.
10. Rubin RR, Ma Y, Marrero DG, Peyrot M, Barrett-Connor EL, Kahn SE, et al. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care*. 2008;31(3):420-6.
11. Eren I, Erdi O, Sahin M. The effect of depression on quality of life of patients with type II diabetes mellitus. *Depress Anxiety*. 2008;25(2):98-106.
12. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE, Hirsch IB. The relationship of depressive symptoms to symptom reporting, self-care and glucose control in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25(4):246-52.
13. Kumar A, Haroon E, Darwin C, Pham D, Ajilore O, Rodriguez G, et al. Gray matter prefrontal changes in type 2 diabetes detected using MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(1):14-9.
14. Goodnick PJ. Use of antidepressants in treatment of comorbid diabetes mellitus and depression as well as in diabetic neuropathy. *Ann Clin Psychiatry*. 2001;13(1):31-41.
15. Gloaguen V, Cottraux J, Cucherat M, Blackburn IM. A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affect Disord*. 1998;49(1):59-72.
16. DeRubeis RJ, Gelfand LA, Tang TZ, Simons AD. Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: mega-analysis of four randomized comparisons. *Am J Psychiatry*. 1999;156(7):1007-13.
17. Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Kissel SS, Clouse RE. Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;129(8):613-21.
18. Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, Clouse RE. Predicting response to cognitive behavior therapy of depression in type 2 diabetes. *Gen Hosp Psychiatry*. 1998;20(5):302-6.

19. Williams JW Jr, Katon W, Lin EH, Noel PH, Worchel J, Cornell J, et al. The effectiveness of depression care management on diabetes-related outcomes in older patients. *Ann Intern Med.* 2004; 140(12): 1015-24.
20. Katon WJ, Von Korff M, Lin EH, Simon G, Ludman E, Russo J, et al. The Pathways Study: a randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2004; 61(10):1042-9.
21. Carney C. Diabetes mellitus and major depressive disorder: an overview of prevalence, complications, and treatment. *Depress Anxiety.* 1998; 7(4):149-57.
22. Rowland DL, Myers L, Culver A, Davidson JM. Bupropion and sexual function: a placebo-controlled prospective study on diabetic men with erectile dysfunction. *J Clin Psychopharmacol.* 1997;17(5):350-7.
23. Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, Clouse RE. Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2000;23(5):618-23.
24. Paile-Hyvarinen M, Wahlbeck K, Eriksson JG. Quality of life and metabolic status in mildly depressed patients with type 2 diabetes treated with paroxetine: a double-blind randomised placebo controlled 6-month trial. *BMC Fam Pract.* 2007;8:34.
25. Hardy T, Sachson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJ. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycaemic control? *Diabetes Care.* 2007;30(1):21-6.
26. Lustman PJ, Clouse RE, Nix BD, Freedland KE, Rubin EH, McGill JB, et al. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(5):521-9.
27. Derijks HJ, Heerdink ER, De Koning FH, Janknegt R, Klungel OH, Egberts AC. The association between antidepressant use and hypoglycaemia in diabetic patients: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(4):336-44.
28. Weiner RD, Sibert TE. Use of ECT in treatment of depression in patients with diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry.* 1996;57(3):138.