



Artigo de revisão

Relação do diabetes mellitus com a depressão e seus mecanismos fisiopatológicos: uma revisão.

Diabetes mellitus associated with depression and their pathophysiological mechanisms: a review

Francisca Nayane Oliveira Cruz^a, Antonio Joaquim Bonfim^b.

^a Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires, Valparaíso de Goiás-GO, Brasil)

^b Centro Universitário Estácio de Brasília, Brasília-DF, Brasil

INFORMAÇÃO DO ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 00 Maio 00

Revisado em 00 Julho 00

Aceito em 00 Agosto 00

Palavras-chave: (3-5 palavras)

Diabetes, depressao, fisiopatologia

Keywords: (3-5 words)

Diabetes, depression, pathophysiology

RESUMO

A depressão está associada a um aumento nos custos médicos de doenças crônicas, como o diabetes mellitus e parece relacionar-se às alterações na progressão clínica da doença. Dificulta o enfrentamento e até mesmo o tratamento da diabetes. O objetivo deste estudo é realizar uma revisão integrativa da literatura compreender melhor sobre a relação da diabetes mellitus com a depressão. Foi realizada uma revisão bibliográfica, através das bases de dados Lilacs e Scielo, utilizando os descritores “diabetes mellitus” e “depressão” para artigos publicados entre 2000 e 2019. Existe uma importante relação entre o diabetes a e os sintomas depressivos. Pessoas do sexo feminino estão mais pré-dispostas a terem o diabetes acompanhado da depressão, pacientes solteiros, nível de baixa escolaridade, a não aceitação da doença também é um fator de alta influencia para tornar o paciente deprimido, pois não trata de maneira correta, a qualidade de vida posterior à doença, histórico familiar tanto do diabetes quanto de depressão, também pode ser uma grande arma para adquirir as doenças e um dos fatores relacionados porem em menor grau é a dificuldade financeira. Embora a exata natureza dessa relação ainda não seja tão especifica, é importante estar ciente desta relação, a fim de melhor ajudar pacientes. Além disso, alguns medicamentos antidepressivos podem causar o descontrole glicêmico.

ABSTRACT

Depression is associated with an increase in the medical costs of chronic diseases, such as diabetes mellitus and seems to be related to changes in the clinical progression of the disease. This makes it difficult to cope and even treat diabetes. The aim of this study is to conduct an integrative literature review to better understand the relationship between diabetes mellitus and depression. A bibliographic review was conducted using the Lilacs and Scielo databases, with the descriptors "diabetes mellitus" and "depression" for articles published between 2000 and 2019. There is an important relationship between diabetes and depressive symptoms. Female people are more willing to have diabetes accompanied by depression, single patients, low level of education, non-acceptance of the disease is also a factor of high influence to make the patient depressed, as it does not treat correctly, the quality of life after the disease, a family history of both diabetes and depression, can also be a great weapon to acquire diseases and one of the related factors, however, to a lesser extent is financial difficulty. Although the exact nature of this relationship is not yet as specific, it is important to be aware of this relationship in order to better help patients. In addition, some antidepressant medications can cause glycemic control.

* Antonio Joaquim Bonfim.
E-mail: antonio.bonfim@estacio.br



Introdução

Diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica não transmissível que afeta aproximadamente 7,5% da população brasileira^{1,2}. Dados apontam que a prevalência de DM nos países da América Central e do Sul em 2017 foi de 26 milhões de pessoas, estima-se que em 2045 serão 42 milhões de pessoas com DM, o que representa uma ameaça para o desenvolvimento global e um grande desafio para a saúde pública³.

A obesidade, histórico familiar de diabéticos e o envelhecimento populacional foram um dos principais fatores de risco para o aumento da prevalência do diabetes no Brasil⁴. Apesar do aumento dos casos entre homens, que em 2015 eram 6,2% e passou para 7,1% em 2019, ainda assim as mulheres apresentam maior prevalência da doença, sendo 7,8% destas^{1,5}.

A doença é caracterizada por um transtorno metabólico resultante de problemas da ação da insulina e que leva a hiperglicemia. O DM possui diferentes causas e seu diagnóstico afeta o paciente de forma expressiva pois requer alterações em seu estilo de vida, com adoção de rotinas de vida mais restritiva, a necessidade de monitorização constante da glicemia e a prática de

exercícios físicos, por exemplo^{2,6}. O controle glicêmico é o principal desafio terapêutico em pacientes diabéticos e contribui para redução de complicação no quadro crônico do paciente, evitar hospitalizações e mortes por complicações relacionadas^{7,8}.

Outra situação clínica de interesse relevante é a depressão. Definida como transtorno depressivo, apresenta sinais clínicos com presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam de forma significativa a capacidade funcional do indivíduo⁹. A tristeza está relacionada a uma resposta humana às situações de perda, descontentamentos, entre outras situações. Os sintomas da depressão podem surgir em situações de estresse e pode ter relação com alterações hormonais, como a irritabilidade, tristeza, falta de prazer e alterações cognitivas. Depressão pode ser também caracterizada pela presença de sentimentos negativos, tristeza, fracasso, culpa, ansiedade, insatisfação entre vários outros¹⁰.

A depressão pode surgir de forma mais agressiva com a presença de doenças crônicas como o diabetes mellitus¹⁰. Estudos mostram que a associação do diabetes mellitus com os sintomas

* Antonio Joaquim Bonfim.
E-mail: antonio.bonfim@estacio.br

depressivos estão relacionados também com a qualidade de vida do homem ¹¹.

A etiologia da depressão não é completamente estabelecida, com característica de alguns fatores com influências biológicas, psicológicas e genéticas. Estudos apontam que esta condição clínica envolve um conjunto de redes neuronais, neurotransmissores, hormônios, enzimas, genes e inclusive fatores ambientais ^{12,13}. Em relação às possíveis causas neurobiológicas para a depressão, a primeira hipótese a ser considerada é deficiência funcional dos neurotransmissores monoaminérgicos, os quais são a serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA), estes neurotransmissores estão envolvidos na fisiopatologia da depressão ^{14_18}.

Atualmente, o sistema monoaminérgico tornou-se o principal sistema envolvido na neurobiologia da depressão e já existem alguns fármacos que atuam como antidepressivos cujo mecanismo de ação se baseia no aumento da serotonina (5-HT) na fenda sináptica ^{17,19,20}. Sabe-se que o efeito antidepressivo dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) não depende apenas da ação sobre as monoaminas, uma vez que a concentração destas monoaminas na fenda sináptica aumenta, se inicia o tratamento, porém, o seu efeito terapêutico surge semanas mais tarde ^{18,21}. O sistema serotoninérgico participa do desenvolvimento dos sistemas cerebrais envolvidos no ajuste emocional no

adulto. Alterações serotoninérgicas numa fase precoce do desenvolvimento podem ocasionar no surgimento de depressão ²². O aumento das monoaminas na fenda sináptica pode causar modificações na neuroplasticidade decorrentes das alterações na transcrição e translação. Este mecanismo pode ser entendido como a provável diferença de tempo entre a tomada do antidepressivo e o seu efeito ²³.

A neurotransmissão serotoninérgica participa tanto da neurobiologia de depressão quanto das alterações dos comportamentos de ansiedades, compulsividades, entre outros, além de participar das desordens neuropsiquiátricas, mudanças de personalidades, esquizofrenia, desordens alimentares, e também na neurobiologia da dor ^{24,25}. Estes pacientes portadores de depressão sofrem redução da síntese de 5-HT e o aumento da expressão da oxidase das monoaminas a MAO-A, que é a enzima que metaboliza as monoaminas ^{26,27}.

Um dos motivos para o a resposta inadequada com relação ao tratamento com antidepressivos é a curta penetração dos fármacos no sistema nervoso central. A glicoproteína P é um condutor em forma ativa que está presente na barreira hematoencefálica e tem a função de conduzir as moléculas contra o gradiente de concentração dos neurotransmissores para o sangue ²⁸

A depressão é uma síndrome psiquiátrica com índice de prevalência de 3% a 5% na

população e está associada a um aumento de aproximadamente 50% nos custos médicos de doenças médicas crônicas²⁹.

O diagnóstico da depressão ainda é de difícil detecção imediata e as estimativas apontam que apenas cerca de 35% dos pacientes são diagnosticados e tratados de forma correta³⁰.

O tratamento farmacológico com antidepressivos é fundamental para melhoria da qualidade de vida e prevenção de complicações relacionadas à combinação destas condições crônicas. As ações de rastreamento e identificação precoce de sintomas depressivos em indivíduos com DM2, em especial nos idosos, com maior tempo de diagnóstico e com alteração do estado nutricional contribuem para a promoção da saúde nestes pacientes³¹.

As estratégias psicossociais de ação, como certas formas de psicoterapia também fazem parte do tratamento. Outro caso a ser destacado é que o próprio tratamento do diabetes mellitus parece interferir com a presença e a evolução de sintomas depressivos³².

Nesse cenário, o objetivo deste artigo é realizar um estudo para compreendermos melhor a influência da depressão em pacientes portadores do diabetes, sua relação entre os mecanismos fisiopatológicos relacionado à depressão e ao diabetes e os impactos do tratamento farmacológico da depressão para o controle glicêmico.

Métodos

Foi realizada uma revisão da literatura com uma busca nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Foram utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: “diabetes mellitus” e “depressão”. Os critérios de inclusão foram artigos de revisão publicados entre 2000 e 2019 (últimos 20 anos) e artigos completos disponíveis. Como critérios de exclusão foram desconsiderados os artigos que não apresentavam relação com o tema.

A análise dos estudos selecionados, em relação ao delineamento de pesquisa, pautou-se na análise descritiva quanto a síntese dos dados extraídos dos artigos em que foram descritos e classificar os dados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão.

Resultados

A amostra final desta revisão foi constituída por 08 artigos de revisão, selecionados pelos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Foram identificados 03 artigos em comum em ambas as bases, restando 05 artigos para análise. Destes, três artigos foram encontrados na base de dados SciELO e dois na Lilacs. O quadro 1 representa as especificações de cada um dos artigos.

Tabela 1. Artigos identificados nas bases de dados elegíveis

| Procedência | Título do artigo | Periódico | Considerações temática |
|-------------|--|---|--|
| SciELO | Cardiovascular risk in individuals with depression | Revista da Associação Médica Brasileira, Jun 2013, Volume 59 N° 3 Páginas 298 - 304 | Define que o risco de doenças cardiovasculares é maior em pacientes com depressão, essa relação pode ser explicada por menor acesso a adesão aos tratamentos, serviços de saúde reduzidos, alterações biológicas, uso de medicamentos controlados, isto torna os pacientes mais vulneráveis. |
| SciELO | Depressão e diabetes mellitus | Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo), 2009, Volume 36 Páginas 93 - 99. | Este artigo concluiu que, o tratamento farmacológico ou psicoterápico da depressão associada ao diabetes é eficaz. Recomenda-se monitorização da glicemia para o possível efeito dos antidepressivos. |
| SciELO | Diabetes mellitus e depressão: uma revisão sistemática | Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, Fev 2003, Volume 47 N° 1 Páginas 19 – 29. | Conclui-se que a adesão ao tratamento da depressão contribui para a melhora dos níveis glicêmicos, melhorando assim, diversos sintomas relacionados ao Diabetes Mellitus. |
| Lilacs | Educación terapéutica en pacientes con diabetes y trastornos emocionales / Therapeutic education in patients with diabetes and emotional disorders | Revista Digital de Postgrado;9(1):e202, 2020. | Este artigo concluiu que a educação terapêutica e essencial no tratamento do diabetes, principalmente quando associado aos sintomas depressivos, melhoram o perfil metabólico, dieta e exercícios físicos. |
| Lilacs | Relationship between depression and diabetes Mellitus / Relação entre depressão e diabetes Mellitus | Rev. ciênc. méd., (Campinas);23(2):91-99, maio-ago. 2014. Tab. | Este artigo concluiu que existe sim uma relação bidirecional entre diabetes e depressão, e a natureza dessa relação permanece desconhecida. |

Os resultados apontam ainda que pessoas

Os artigos investigados apontam que os aspectos epidemiológicos da depressão com o diabetes mellitus são bastante relevantes. Verifica-se ainda que os diversos estudos apresentam diferentes instrumentos aplicados para a detecção das doenças e para avaliar a relação entre elas.

do sexo feminino estão mais pré-dispostas a terem o diabetes acompanhado da depressão, principalmente mulheres no período pré-menopausa. Pacientes solteiros e com nível de baixa escolaridade, o que dificulta a atenção médico-paciente, e a não aceitação da doença também são fatores de alta influencia para tornar

o paciente deprimido. A qualidade de vida posterior à doença e a existência de histórico familiar tanto do diabetes quanto de depressão também foram apresentados como fatores relacionados à depressão em pacientes diabéticos. Em menor grau a dificuldade financeira. A literatura não apresenta diferença na prevalência de depressão entre os pacientes com DM do tipo I e tipo II³³. O quadro 2 apresenta o resumo dos principais fatores que influenciam o surgimento da depressão em pacientes diabéticos.

Tabela 2. Fatores relacionados à depressão associada ao diabetes mellitus.

| | |
|----|--|
| 1º | Mulheres/pré-menopausa ³³ |
| 2º | Viver sozinho(a) ³³ |
| 3º | Baixo nível de escolaridade ^{33,34} |
| 4º | Não aceitação do diagnóstico ³⁴ |
| 5º | Qualidade de vida ^{35,36} |
| 6º | Histórico familiar ³⁷ |
| 7º | Renda ³⁵ |

Discussão

RELAÇÃO DO DIABETES MELLITUS COM A DEPRESSÃO

Estudos mostram que há uma relação frequente entre diabetes mellitus e sintomas depressivos³⁸⁻⁴⁰. Considera-se que o DM pode causar depressão devido ao grande impacto sobre a vida das pessoas, mas também porque pacientes com depressão também sofrem um risco maior de adquirir o diabetes^{41,42}. Verificou-se que existe uma importante relação entre o diabetes e os sintomas depressivos e que os pacientes

portadores do diabetes possuem maior risco de desenvolver a depressão. Revisões sistemáticas apontam que um em cada três pacientes diabéticos tem depressão e uma parte destes pode ainda não estar diagnosticados^{37,42-44}.

A presença de depressão em pacientes com diabetes amplifica os sintomas da doença, pois os pacientes deprimidos sentem mais os sintomas do que os não deprimidos mesmo com a doença controlada⁴⁵. Os mecanismos biológicos da associação entre o diabetes e a depressão ainda não estão bem claros. Alguns estudos mostram que a hipercortisona, o aumento da ativação do processo imuno inflamatório, além das alterações hormonais poderiam explicar um risco maior de pacientes diabéticos e deprimidos. Além disso, as alterações do transporte de glicose em áreas específicas do cérebro pode desencadear a depressão no diabético⁴⁶.

Um estudo realizado sobre a prevalência da depressão em mulheres com diabetes na pós-menopausa em um hospital no RS apontou que mulheres com DM tinham um prevalência 2,4 vezes maior de depressão comparando com as não diabéticas¹⁷. Os fatores psicossociais também foram identificados com um papel importante na prevalência de sintomas depressivos no DM.

Em relação ao tratamento farmacológico, verificou-se que em dois estudos, puderam observar a eficácia da nortriptilina e fluoxetina na ação antidepressiva, sendo que a nortriptilina apresentou um aumento do controle glicêmico, e

a fluoxetina apresentou uma melhora não muito significativa no controle glicêmico^{47,48}. A terapia cognitiva para a depressão foi apresentada como eficaz, porém observou-se aumento do controle glicêmico⁴⁹.

Algumas das explicações para uma ligação entre diabetes e depressão incluem: alterações na monoaminas (serotonina e noradrenalina) que levam ao aumento na liberação de cortisol pelo eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), além dos agentes tróficos como o BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) e através da inibição do glicogênio sintase quinase-3, que constituem algumas das anormalidades documentadas em pacientes diabéticos e nos modelos animais estudados⁵⁰.

OS IMPACTOS DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DEPRESSÃO.

O uso de antidepressivos triciclos, como a nortriptilina, tem sido associado com aumento do apetite e ganho de peso em pacientes diabéticos, o que pode estar associado com alterações no controle glicêmico destes pacientes. Estudos clínicos verificaram a diminuição dos valores da hemoglobina glicada observada em pacientes diabéticos, o que sugere que o tratamento dos sintomas depressivos pode levar a uma melhora indireta do controle metabólico. Lustman e cols. optaram pela idéia de que a diminuição da

glicemia possa ter sido relacionada ao efeito direto da nortriptilina nos sintomas depressivos⁵¹⁻⁵³.

A sertralina foi o primeiro dos inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS) a ser inserido no tratamento da depressão em pacientes com diabetes mellitus, sendo observado uma melhora relevante dos sintomas depressivos e uma maior adesão às orientações dietéticas⁵².

O uso de fluoxetina também associado, a uma melhora dos sintomas depressivos assim como não esteve relacionado a alterações significativas nos valores de hemoglobina glicada⁴⁸.

É difícil estabelecer uma relação, sem risco de viés, que assegure que a melhora dos sintomas depressivos foi consequência direta pela diminuição da glicemia, sendo que as orientações nutricionais decorrentes de um melhor controle glicêmico pode ter resultado na redução nos níveis de hemoglobina glicosada o que dificulta a avaliação da contribuição que a redução dos sintomas depressivos podem estabelecer no indivíduo⁵².

Apesar das várias teorias usadas para explicar a relação entre diabetes e depressão, estas hipóteses necessitam de mais confirmações. A realização de estudos primários de base populacional podem verificar a existência de uma relação fisiopatológica ou psicossocial dos sintomas depressivos em pacientes diabéticos.

Desta forma, é necessário chamar a

atenção dos profissionais para a avaliação do estado psicológico de pacientes diabéticos e o tratamento de pacientes deprimidos com triagem para o tratamento de diabetes. O diagnóstico precoce e o tratamento são estratégias que reduzem o risco e o surgimento das complicações associadas à comorbidade do diabetes mellitus e da depressão.

Nesse cenário o papel do nível primário do sistema de atenção à saúde é fundamental, na relação entre o profissional de saúde com o paciente.

Conclusões

Este estudo observou essa relação bidirecional entre o diabetes e a depressão, embora sem estabelecer uma relação direta dessa associação. As alterações fisiológicas associadas com diabetes e sobrecarga psicossocial de uma doença foram evidenciadas nos estudos revisados. O risco de pacientes diabéticos desenvolverem a depressão está relacionado principalmente com as mudanças no estilo de vida, a aceitação e adaptação da doença para que o tratamento seja feito de forma correta, a aplicação diária de insulina, a necessidade de prática de exercícios físicos, mudanças alimentícias e complicações relacionadas à doença. A depressão se dá por alterações neuroquímicas e hormonais que podem causar distúrbios nos níveis glicêmicos. Além disso, o diabetes mellitus pode levar a efeitos

neuroquímicos em centrais serotoninérgicas, noradrenérgicas e dopaminérgicas, o que poderia desencadear na diminuição da função destas monoaminas. Além disso, alguns medicamentos antidepressivos podem causar o descontrole glicêmico.

Conflitos de interesse ou Conflict of interest

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. *Vigitel Brasil 2019 : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019* [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [cited 2020 Jun 18]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf
2. Flor LS, Campos MR. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2017 Mar [cited 2020 Jun 19];20(1):16–29. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2017000100016&lng=pt&tlng=pt
3. International Diabetes Federation. *Atlas IDF 2017 - Diabetes no Brasil* [Internet]. 2018 [cited 2020 Jun 19]. Available from: www.diabetes.org.br/irhojeparadamanha!www.diabetes.org.br/www.diamun

- dialdodiabetes.org.br
4. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. *Diabetes Care*. 1992 Nov 1;15(11):1509–16.
 5. Saúde Ministério da Saúde. *Vigitel Brasil 2015: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2015* [Internet]. Brasília; 2016 [cited 2020 Jun 19]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2015.pdf
 6. Nandhini LP, Kamalanathan S, Sahoo J. Definition, Diagnostic Criteria, Screening, Diagnosis, and Classification of Diabetes and Categories of Glucose Intolerance. In: *The Diabetes Textbook*. Springer International Publishing; 2019. p. 71–85.
 7. Fonseca KP, Rached CDA. Complicações do diabetes mellitus. *Int J Heal Manag Rev*. 2019;5(1):1–13.
 8. Amaral LM, do Amaral GR, Monte LKS do, Silva GL de O e, Trindade KVC da, Gadêlha JT de S, et al. Associação entre o controle glicêmico em pacientes diabéticos e a redução no risco de demência: uma revisão de literatura. *Brazilian J Heal Rev*. 2020;3(21):2231–42.
 9. American Psychiatric Assosiation. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Washington, USA: American Psychiatric Association; 2013.
 10. Coelho MP, Chianca TCM, Soares SM. Depression in diabetic people - unveiling the hidden enemy. *Reme Rev Min Enferm*. 2013;17(4):771–91.
 11. Derakhshanpour F, Vakili MA, Farsinia M, Mirkarimi K. Depression and quality of life in patients with type 2 diabetes. *Iran Red Crescent Med J*. 2015 May 1;17(5).
 12. Park SC, Lee HY, Lee DW, Hahn SW, Park SH, Kim YJ, et al. Screening for depressive disorder in elderly patients with chronic physical diseases using the patient health questionnaire-9. *Psychiatry Investig*. 2017;14(3):306–13.
 13. Kumar S, Chong I. Correlation analysis to identify the effective data in machine learning: Prediction of depressive disorder and emotion states. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Dec 19;15(12).
 14. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. Vol. 122, *The American journal of psychiatry*. American Psychiatric Publishing; 1965. p. 509–22.
 15. Coppen A. Indoleamines and affective disorders. *J Psychiatr Res*. 1972 Sep 1;9(3):163–71.
 16. Schildkraut JJ, Draskoczy PR, Gershon ES, Reich P, Grab EL. Catecholamine metabolism in affective disorders -IV. Preliminary studies of norepinephrine metabolism in depressed patients treated with amitriptyline. *J Psychiatr Res*. 1972;9(3):173–85.
 17. Huang C, Li J, Lu L, Ren X, Li Y, Huang Q, et al. Interaction between serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) and job-related stress in insomnia: A cross-sectional study in Sichuan, China. *Sleep Med*. 2014;15(10):1269–75.
 18. Obata T, Egashira T. Effect of imipramine on 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced hydroxyl radical generation in rat striatum. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2002 Nov 20;1588(2):173–8.
 19. Gray DS, Fujioka K, Devine W, Bray GA. A randomized double-blind clinical trial of fluoxetine in obese diabetics. *Int J Obes Relat Metab Disord* [Internet]. 1992 Dec [cited 2015 Nov 4];16 Suppl 4:S67-72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/133>

- 8389
20. Stockmeier CA, Shapiro LA, Dilley GE, Kolli TN, Friedman L, Rajkowska G. Increase in Serotonin-1A Autoreceptors in the Midbrain of Suicide Victims with Major Depression---Postmortem Evidence for Decreased Serotonin Activity. *J Neurosci* [Internet]. 1998 Sep 15 [cited 2016 Feb 25];18(18):7394–401. Available from: <http://www.jneurosci.org/content/18/18/7394.full>
21. Ghaeli P, Shahsavand E, Mesbahi M, Kamkar M-Z, Sadeghi M, Dashti-Khavidaki S. Comparing the effects of 8-week treatment with fluoxetine and imipramine on fasting blood glucose of patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2004 Aug [cited 2015 Oct 26];24(4):386–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15232329>
22. Frokjaer VG, Vinberg M, Erritzoe D, Svarer C, Baaré W, Budtz-Joergensen E, et al. High familial risk for mood disorder is associated with low dorsolateral prefrontal cortex serotonin transporter binding. *Neuroimage*. 2009 Jun 1;46(2):360–6.
23. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. Vol. 455, *Nature*. Nature Publishing Group; 2008. p. 894–902.
24. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* [Internet]. 2002 Mar 28 [cited 2015 Sep 23];34(1):13–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11931738>
25. Frokjaer VG, Mortensen EL, Nielsen FÅ, Haugbol S, Pinborg LH, Adams KH, et al. Frontolimbic Serotonin 2A Receptor Binding in Healthy Subjects Is Associated with Personality Risk Factors for Affective Disorder. *Biol Psychiatry*. 2008 Mar 15;63(6):569–76.
26. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of depression: An integrated view of key findings. Vol. 61, *International Journal of Clinical Practice*. John Wiley & Sons, Ltd; 2007. p. 2030–40.
27. Frodl T, Reinhold E, Koutsouleris N, Donohoe G, Bondy B, Reiser M, et al. Childhood stress, serotonin transporter Gene and Brain structures in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2010 May 10;35(6):1383–90.
28. Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, Ripke S, Lucae S, Ising M, et al. Polymorphisms in the Drug Transporter Gene ABCB1 Predict Antidepressant Treatment Response in Depression. *Neuron*. 2008 Jan 24;57(2):203–9.
29. Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. Vol. 54, *Biological Psychiatry*. Elsevier Inc.; 2003. p. 216–26.
30. Hirschfeld RMA. The National Depressive and Manic-Depressive Association Consensus Statement on the Undertreatment of Depression. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1997 Jan 22 [cited 2020 Jun 19];277(4):333. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1997.03540280071036>
31. Luana Cristina Bellini, Marcon SS, Evangelista FF, Teston EF, Back IR, Batista VC, et al. Prevalência e fatores relacionados a sintomas depressivos em pessoas com Diabetes mellitus tipo 2. *Rev Eletrônica Enferm* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 19];21:1–6. Available from: <https://www.revistas.ufg.br/fen/article/view/55083/34557>
32. Bonfim AJ, Audi EA. Associação entre a presença de diabetes mellitus tipo 2 e sintomas depressivos : estudo observacional sobre o tratamento com antidepressivos e as alterações metabólicas [Internet]. Maringá; 2016 [cited 2020 Jun 19]. Available from:

- <http://nou-rau.uem.br/nou-rau/document/?code=vtls000223641>
33. Moreira RO, Papelbaum M, Appolinario JC, Matos AG, Coutinho WF, Meirelles RMR, et al. Diabetes mellitus e depressão: uma revisão sistemática. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2003 Feb [cited 2020 Jun 25];47(1):19–29. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
34. Piñate S, Diaz L, Contreras F. Educación terapéutica en pacientes con diabetes y trastornos emocionales. 2020 [cited 2020 Jun 25]; Available from: <https://doi.org/10.37910/RDP.2020.9.1.e202>
35. Bivanco-Lima D, De Souza Santos I, Vannucchi AMC, De Almeida Ribeiro MCS. Cardiovascular risk in individuals with depression [Internet]. Vol. 59, *Revista da Associação Médica Brasileira*. Elsevier Editora Ltda; 2013 [cited 2020 Jun 25]. p. 298–304. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302013000300019&lng=en&nrm=iso&tlng=en
36. Fráguas R, De Santa Rita Soares SM, Delano Bronstein M. Depressão e diabetes mellitus [Internet]. Vol. 36, *Revista de Psiquiatria Clínica*. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2009 [cited 2020 Jun 25]. p. 93–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832009000900005&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
37. Dalzochio T, Bonho L, Feksa LR, Berlese DB. Relationship between depression and diabetes Mellitus. *Rev Ciências Médicas*. 2014 Oct 24;23(2):91.
38. Snoek FJ, Bremmer MA, Hermanns N. Constructs of depression and distress in diabetes: Time for an appraisal. Vol. 3, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Lancet Publishing Group; 2015. p. 450–60.
39. Doyle T, Halaris A, Rao M. Shared Neurobiological Pathways Between Type 2 Diabetes and Depressive Symptoms: a Review of Morphological and Neurocognitive Findings. *Curr Diab Rep*. 2014 Oct 26;14(12):1–12.
40. Antero Constantino-Cerna¹, Milagros Bocanegra- Malca¹, Franco León-Jiménez¹, Cristian Díaz-Vélez. Frecuencia de depresión y ansiedad en pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en un hospital general de Chiclayo. *Rev Medica Hered* [Internet]. 2014 Oct [cited 2020 Jun 19];25(4). Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2014000400003
41. Golden SH, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, Diez Roux A V, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA* [Internet]. 2008 Jun 18 [cited 2015 Sep 4];299(23):2751–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2648841&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
42. Fráguas R, De Santa Rita Soares SM, Delano Bronstein M. Depressão e diabetes mellitus. Vol. 36, *Revista de Psiquiatria Clínica*. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2009. p. 93–9.
43. Talbot F, Nouwen A. A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link? *Diabetes Care* [Internet]. 2000 Oct [cited 2015 Nov 3];23(10):1556–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11023152>
44. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: A systematic review. *J Affect Disord* [Internet]. 2012;142(SUPPL.):S8–21. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327\(12\)70004-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327(12)70004-6)

45. 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 Jul 1;25(4):246–52.
46. Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: Epidemiology, biology, and treatment. Vol. 54, *Biological Psychiatry*. Elsevier Inc.; 2003. p. 317–29.
47. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Freedland KE, Eisen SA, Rubin EH, et al. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med [Internet]*. 1997 [cited 2020 Jun 19];59(3):241–50. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006842-199705000-00007>
48. Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, Clouse RE. Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care [Internet]*. 2000 May [cited 2015 Oct 9];23(5):618–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10834419>
49. Young AH. Cortisol in Mood Disorders. *Stress [Internet]*. 2009 Jul 7 [cited 2015 Oct 15]; Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10253890500069189>
50. J I Castillo-Quan, D J Barrera-Buenfil, J M. Pérez-Osorio, F J. Álvarez-Cervera. Depresión y diabetes:: de la epidemiología a la neurobiología - Dialnet. *Rev Neurol [Internet]*. 2010 [cited 2020 Jun 19];51(6):347–59. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4500902>
51. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Freedland KE, Eisen SA, Rubin EH, et al. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med [Internet]*. 1997 Jan [cited 2015 Oct 12];59(3):241–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9178335>
52. Goodnick PJ, Kumar A, Henry JH, Buki VM, Goldberg RB. Sertraline in coexisting major depression and diabetes mellitus. *Psychopharmacol Bull [Internet]*. 1997 Jan [cited 2015 Nov 12];33(2):261–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9230640>
53. 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.