

Universidade de Lisboa

Faculdade de Medicina de Lisboa



## **ESTADOS DEPRESSIVOS EM DIABETES TIPO 2**

Carlos José Fernandes da Conceição Góis

Orientador: Professor Doutor António Barbosa

Co-Orientador: Professora Doutora Isabel do Carmo

Doutoramento em Medicina, Especialidade de Psiquiatria e Saúde Mental

Todas as afirmações efectuadas no presente documento são da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina de Lisboa pelos conteúdos nela apresentados



**A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 19.03.2013**



*À São.*

*Ao Pedro.*

*À memória do meu pai,*

*à minha mãe.*

*Às pessoas com diabetes que tenho acompanhado.*



*Agradecimentos:*

*Ao Professor António Barbosa, pelo longo e estimulante apoio, que remonta à orientação do meu Mestrado e ao despertar do interesse pela investigação*

*À Professora Isabel do Carmo, pelo caloroso suporte manifestado antes e durante todo o desenvolvimento da tese*

*À Professora Maria Luísa Figueira, pela amizade e confiança depositada, acalentando o amadurecimento de uma permanente atitude científica*

*Ao Professor Daniel Sampaio, pelas experiências que me proporcionou para uma reflexão sobre hipóteses de investigação baseadas na clínica*

*Ao Professor Vasco Videira Dias, pela ajuda imprescindível nos trabalhos que sustentaram a construção da tese*

*À Professora Sílvia Ouakinin, pelo efeito catalisador fundamental para a discussão e partilha de ideias e conceitos integrados na tese*

*A Dr. Jorge Caldeira e à Dra. Odette André (póstumo) pela partilha clínica e afeto que sempre distribuíram ao longo do processo desta tese*

*Às Dras Ana Ferro, Ana Luísa Santos e Filomena Sousa, pela colaboração atenta e disponibilidade generosa para a realização deste trabalho*

*Ao Dr. José Manuel Boavida e ao Professor João Filipe Raposo, pelo incentivo e facilidades geradas em todo o processo de investigação*





A presente tese foi elaborada tendo em conta os seguintes artigos publicados em revistas internacionais indexadas:

Gois CJ, Ferro AC, Santos AL, Sousa FP, Ouakinin SR, Carmo I, Barbosa AF. Psychological adjustment to diabetes mellitus: highlighting self-integration and self-regulation. *Acta Diabetol* 2010;DOI 10.1007/s00592-010-0191-7

Gois C, Barbosa A, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. The role of affective temperaments in metabolic control in patients with type 2 diabetes. *J Affect Disord* 2011;134:52-58

Gois C, Dias VV, Raposo J, Carmo I, Barbosa A. Vulnerability to stress, anxiety and depressive symptoms and metabolic control in Type 2 diabetes. *BMC Research Notes* 2012;5:271

Gois C, Dias VV, Carmo I, Duarte R, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Barbosa A. Treatment response in type 2 diabetes patients with major depression. *Clin Psychol Psychother* 2012.DOI: 10.1002/cpp.1817

Gois C, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. Depressive temperament, distress, psychological adjustment and depressive symptoms in type 2 diabetes. *J Affect Disord* 2012;Dec 20; 143 (1-3): 1-4. doi: 10.1016/j.jad.2012.05.028

Gois C, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. The relationship between temperament, diabetes and depression. *J Affect Disord*. 2012 Oct;142 Suppl:S67-71. doi: 10.1016/S0165-0327(12)70010-1



Abreviaturas:

AAS – Adult Attachment Scale

ADA – American Diabetes Association

APDP – Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal

ATT– Psychological Adjustment to Diabetes

BDNF – Brain Derived Neurotrophic Factor

CID 10 – Classificação Estatística Internacional de Doenças

DP – Desvio Padrão

DSM-IV-TR - Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais

DDS – Diabetes Distress Scale

DSES – Diabetes Self-Efficacy Scale

HADS – Hospital Anxiety Depression Scale

HbA1c – Hemoglobina glicosilada A1c

IC – Intervalo de Confiança

IDF – International Diabetes Federation

IFN- $\alpha$  – Interferão  $\alpha$

IL - Interleucina

IMC – Índice Massa Corporal

IMPACT - Improving Mood Promoting Access to Collaborative Treatment

ISRS – Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina

ISRSN – Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina

LDL – Low Density Lipoprotein

MÄDRS – Montgomery Äsberg Rating Scale

MINI – The Mini-International Neuropsychiatric Interview

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR – Odds Ratio

PAID – Problem Areas In Diabetes

PROSPECT - Collaborative Trial (PROSPECT) Study

23QVS – Questionário de Vulnerabilidade ao Stress

SF36 – The Short Form-36

STARD\*D - Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression

TEMPS-A – Memphis, Pisa, Paris and San Diego-Autoquestionnaire

TNF-  $\alpha$  – Tumor Necrosis Factor  $\alpha$



## ÍNDICE

RESUMO.....	17
ABSTRACT.....	19
<b>I. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>21</b>
<b>II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E ENQUADRAMENTO TEÓRICO</b>	
II.1. DIABETES MELLITUS TIPO 2:	
DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E CLÍNICA.....	25
II.2. ESTADOS DEPRESSIVOS:	
DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E CLÍNICA.....	29
II.3. ESTADOS DEPRESSIVOS EM DIABETES TIPO 2:	
EPIDEMIOLOGIA, CLÍNICA E TERAPÊUTICA	
II.3.1 Prevalência.....	32
II.3.2 Fatores de risco.....	33
II.3.3 Diagnóstico.....	35
II.3.4 Impacto sobre o controlo metabólico.....	42
II.3.5 Impacto sobre evolução e prognóstico.....	45
II.3.6 Tratamento.....	47
II.3.6.1 <i>Interesse da psicoterapia interpessoal no tratamento da</i> <i>depressão em diabetes tipo 2.....</i>	<i>54</i>
II.4. ESTADOS DEPRESSIVOS E DIABETES TIPO 2:	
ASSOCIAÇÃO BIDIRECIONAL	
II.4.1 Diabetes tipo 2 preditiva de estados depressivos.....	57
II.4.2 Estados depressivos preditivos de diabetes tipo 2.....	61
II.4.3 Modelos fisiopatológicos da associação da diabetes tipo 2 e estados depressivos	

II.4.3.1 <i>Modelos fisiopatológicos dos estados depressivos</i> .....	69
II.4.3.2 <i>Obesidade, inflamação, diabetes tipo 2 e depressão</i> .....	71
II.5. ESTADOS DEPRESSIVOS EM DIABETES TIPO 2 E ADAPTAÇÃO PSICOLÓGICA À DIABETES, “DISTRESS” E ANSIEDADE.....	74
II.6. ESTADOS DEPRESSIVOS EM DIABETES TIPO 2 E TEMPERAMENTO.....	82
 <b>III. INVESTIGAÇÃO</b>	
III.1 OBJETIVOS.....	89
III.2 ESTUDOS	
III.2.1 ESTADOS DEPRESSIVOS:	
PREVALÊNCIA EM AMOSTRA CLÍNICA.....	91
III.2.2 ESTADOS DEPRESSIVOS E ADAPTAÇÃO PSICOLÓGICA À DIABETES.....	95
III.2.3 ESTADOS DEPRESSIVOS, TEMPERAMENTO AFETIVO E CONTROLO METABÓLICO EM DIABETES TIPO 2.....	107
III.2.4 ESTADOS DEPRESSIVOS, VULNERABILIDADE AO STRESS, ANSIEDADE E CONTROLO METABÓLICO EM DIABETES TIPO 2.....	119
III.2.5 ESTADOS DEPRESSIVOS EM DIABETES TIPO 2 E TRATAMENTO COM PSICOTERAPIA INTERPESSOAL VERSUS ANTIDEPRESSIVO (SERTRALINA).....	129
III.3 REVISÕES	
III.3.1 TEMPERAMENTO DEPRESSIVO, “DISTRESS”, ADAPTAÇÃO PSICOLÓGICA E SINTOMAS DEPRESSIVOS.....	145
III.3.2 TEMPERAMENTO, DIABETES E DEPRESSÃO.....	151

<b>IV. DISCUSSÃO.....</b>	<b>159</b>
<b>V. CONCLUSÕES.....</b>	<b>179</b>
<b>VI. INTERESSE PARA A PRÁTICA CLÍNICA, SUGESTÕES PARA O FUTURO E LIMITAÇÕES.....</b>	<b>181</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>185</b>
<b>VIII. ANEXOS</b>	
VIII.1 Trabalhos apresentados e publicados no âmbito da tese.....	223
VIII.2 Questionário ATT18.....	229





## RESUMO:

A diabetes tipo 2 e a depressão são duas patologias com incidência crescente. A comorbilidade diabetes tipo 2 e depressão tem sido amplamente investigada, nomeadamente num óptica de influência recíproca e de impacto da depressão sobre a evolução da diabetes.

O presente trabalho sobre estados depressivos em diabetes tipo 2 respondeu a perguntas em áreas carenciadas de estudos, nomeadamente na população portuguesa, ou contribuiu com perspetivas inovadoras com interesse clínico.

Os principais objetivos foram: a) determinar a prevalência da depressão numa amostra clínica portuguesa de 997 doentes com diabetes tipo 2; b) avaliar a associação dos estados depressivos com a adaptação psicológica à diabetes, nomeadamente a reestruturação cognitiva positiva em 121 doentes, maioritariamente com diabetes tipo 2; c) detetar a relação entre condições psicológicas de risco para incidência de estados depressivos e a deterioração do controlo glicémico em duas populações de doentes com diabetes tipo 2, numa de 90 doentes, e predominantemente deprimida, onde a condição de risco avaliada foi o temperamento afetivo, e noutra com 273 doentes e predominantemente não deprimida, onde a condição de risco estudada foi a vulnerabilidade ao “stress”; d) avaliar a resposta à terapêutica com psicoterapia interpessoal ou sertralina em 34 doentes com diabetes tipo 2 e depressão major num estudo prospetivo de 6 meses quanto à depressão e outras variáveis adicionais, nomeadamente o controlo metabólico.

A prevalência de depressão (detetada por questionário) foi de 25.4%. A depressão estava associada a menos aspetos positivos relacionados com a diabetes referidos pelos doentes. O temperamento depressivo excessivo

aumentava a probabilidade de deterioração do controlo metabólico, sendo este efeito mediado parcialmente pela adaptação à diabetes. A vulnerabilidade ao “stress” não aumentava a probabilidade de agravamento do controlo metabólico, mas a depressão sim. A intervenção psicoterapêutica interpessoal melhorou a depressão sem diferenças face à sertralina. O controlo metabólico melhorou em ambas as intervenções, mas não significativamente.

O nosso trabalho confirma o impacto negativo da depressão sobre parâmetros psicológicos e clínicos relacionados com a diabetes tipo 2 e sugere a importância de rastrear regularmente nas consultas específicas dado o valor alto da sua prevalência. Este pressuposto também pareceu válido nas condições temperamentais ou de vulnerabilidade ao “stress” associadas ao aumento de risco para depressão, sugerindo que nestas condições a depressão deva ser prevenida. A adaptação à diabetes constituiu um importante parâmetro de interesse clínico. A psicoterapia interpessoal conseguiu obter resultados comparáveis a um tratamento já validado.

Palavras-chave: diabetes tipo 2, estados depressivos, adaptação psicológica à diabetes, temperamento depressivo, vulnerabilidade ao “stress”, psicoterapia interpessoal

## ABSTRACT:

Type 2 diabetes and depression are two expanding diseases. The comorbidity of type 2 diabetes and depression has been subjected to intensive study, namely its reciprocal influence and the negative impact depression has on diabetes outcomes.

The present work on depressive states in type 2 diabetes patients answered questions on areas with less published results, as occurring with the Portuguese population, or contributing with innovation concerning the clinical practice.

Main goals were: a) to detect the prevalence of depression in a Portuguese clinical sample of 997 patients with type 2 diabetes, b) to evaluate the relationship between depressive states and the psychological adaptation to diabetes, namely the cognitive positive restructuration in 121 patients, mostly belonging to the type 2 diabetes; c) to detect the association between two psychological conditions, related to an increased risk for depression, and metabolic control worsening, in two samples of patients with type 2 diabetes, one with 90 mostly depressed patients, where affective temperament was the designed condition, and another with 273 patients, mostly not depressed, where the evaluated condition was vulnerability to stress; d) to investigate the improvement of depression and other variables, such as glycemic control, in a 6 months prospective study with 34 patients with type 2 diabetes and major depression, treated with interpersonal psychotherapy or sertraline.

The prevalence of depression was 25.4% (detected by questionnaire). Depression was related to less benefits with diabetes. Excessive depressive temperament increased the probability of worsening metabolic control. This

effect was partially mediated by psychological adjustment to diabetes. Vulnerability to stress was not predictive of poor metabolic control, but depressive symptoms were. Interpersonal psychotherapy improved depression without differences comparing to the treatment with sertraline. Metabolic control was better after both therapeutic interventions, but not significantly.

Our work underlines the negative impact of depression on psychological and clinical characteristics related with type 2 diabetes and points towards the need of a regular screening of depression in clinical practice.

This finding seemed valid with conditions associated with increased risk for depression, such as depressive temperament or vulnerability to stress, where a preventive attitude towards depression should be undertaken.

Psychological adaptation to diabetes seemed to be an useful clinical tool. Interpersonal psychotherapy was able to get similar results comparing with an already validated treatment such as sertraline.

Key-words: type 2 diabetes, depressive states, psychological adjustment to diabetes, depressive temperament, vulnerability to stress, interpersonal psychotherapy

## **I. INTRODUÇÃO**

É esperado que a doença crónica seja em 2020 a maior causa de morte e de incapacidade, contribuindo para cerca de dois terços do impacto global da doença nessa data. Doenças físicas como a diabetes e a doença cardiovascular, ou mentais como a depressão, ou ainda algumas doenças transmissíveis como a infeção pelo HIV são exemplos dessas doenças crónicas (Epping-Jordan et al, 2001). Contudo, o maior desafio da medicina neste século XXI é a comorbilidade, a condição clínica na qual duas ou mais doenças ocorrem simultaneamente na mesma pessoa, e nomeadamente a diabetes e a depressão. Num estudo sob a égide da Organização Mundial de Saúde (OMS) englobando 60 países com 245 404 participantes, e cujo objetivo era a determinação da contribuição da depressão para a diminuição do estado de saúde geral associado a condições somáticas crónicas, a comorbilidade destas doenças com a depressão fazia diminuir o estado de saúde geral desproporcionadamente. Concretamente a comorbilidade diabetes e depressão tinha uma repercussão na saúde que excedia francamente aquela que seria previsível tendo em conta o impacto que cada uma das doenças tinha em separado. Por outro lado, a comorbilidade diabetes e depressão foi aquela que maior agravamento produziu nesse índice geral de saúde em relação a outras comorbilidades, como a artrite, a asma ou a doença coronária e a depressão (Moussavi et al, 2007). A presença de comorbilidades atinge cerca de dois terços das pessoas com mais de 55 anos, e está associada a maior risco de interações medicamentosas, menos adesão terapêutica, mais incapacidade funcional e

mais mortalidade, sendo a comorbilidade diabetes e depressão um preocupante exemplo (Holt & Katon, 2012).

O trabalho ora apresentado deriva do investimento clínico que temos feito desde 1997 na área da psiquiatria de ligação em diabetes mellitus, nomeadamente no apoio à Consulta de Metabolismo, Diabetes e Nutrição do Hospital de Santa Maria do Centro Hospitalar Lisboa Norte e à Consulta da Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal (APDP). Neste âmbito conclui-se a Tese de Mestrado em 2000 pela Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa sobre a diabetes tipo 1 em adolescentes e cujos resultados foram publicados (Gois, 2002) e adaptou-se um instrumento, o ATT18, para avaliação da adaptação psicológica à diabetes, que deteta o “mal-estar, “peso”, o “distress” com a diabetes (Gois et al, 2006).

O nosso trabalho tem decorrido também das recomendações das organizações internacionais para o tratamento estandardizado da diabetes (International Diabetes Federation, IDF 2005a; American Diabetes Association, ADA 2012), onde claramente é expresso haver vantagem em integrar na equipa terapêutica multidisciplinar ou serem referenciáveis técnicos de saúde mental com interesse nesta área e que possam avaliar e tratar situações como perturbação de adaptação, depressão major, perturbação de ansiedade, perturbação do comportamento alimentar, perturbação da personalidade, adições e disfunção cognitiva. Ainda mais sugerem que o rastreio regular destas alterações se deva antecipar à necessidade de intervenção quando se tornam incontornavelmente evidentes.

Esta perspetiva introduz dois aspetos relevantes para a área em estudo neste

trabalho. O primeiro respeita à importância de haver instrumentos validados para a população portuguesa de detecção da depressão e fáceis de aplicar por técnicos não oriundos da saúde mental. O segundo realça o interesse no desenvolvimento de modelos organizados de colaboração entre profissionais que se têm revelado eficazes e económicos no tratamento de doenças crónicas como a diabetes tipo 2 e com depressão em comorbilidade (Katon et al, 2010a).

Pensamos que as intervenções que permitam prevenir, diagnosticar e tratar precocemente a comorbilidade da depressão em diabetes tipo 2 são de importância crescente.





## II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E ENQUADRAMENTO TEÓRICO

### II.1. DIABETES MELLITUS TIPO 2: DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E

#### CLÍNICA

A diabetes mellitus é uma doença complexa que representa uma síndrome heterogénea de tipos clínicos com uma característica patológica comum, a hiperglicemia crónica. A diabetes tipo 2 é a mais frequente, correspondendo a cerca de 90% dos casos de diabetes. Os outros tipos mais comuns são a diabetes tipo 1 e a diabetes gestacional, sendo outros menos usuais, mas específicos de doenças que lesam o pâncreas como a diabetes secundária a pancreatite.

A diabetes tipo 2 é uma doença da sociedade atual, a qual favorece o sedentarismo, a dieta de alto valor energético e o consequente desenvolvimento de obesidade. Em consequência, desenvolve-se insulinopenia relativa, com maior ou menor grau de insulino-resistência após período de hiperinsulinismo compensatório (Lisboa & Duarte, 2002). A sua morbilidade resulta da hiperglicemia crónica com complicações vasculares, micro e macro-angiopáticas, e complicações não vasculares, de que é exemplo a catarata. A microangiopatia diabética refere-se à lesão por stress oxidativo das células capilares endoteliais da retina (retinopatia), das células mesangiais do glomérulo renal (nefropatia) e células de Schwann dos nervos periféricos (neuropatia). A macroangiopatia pode representar uma aceleração do processo aterosclerótico, constituindo a hiperglicemia um factor de risco para a doença cardiovascular e nomeadamente coronariopatia (Stolar 2010). O chamado “pé diabético” resulta duma conjugação de lesões macro e

microvasculares com insuficiência circulatória e alteração da sensibilidade por neuropatia.

A diabetes mellitus independentemente do seu tipo representa a principal causa de cegueira adquirida e de amputação não traumática dos membros inferiores e é uma das mais frequentes causas de insuficiência renal crónica (Duarte, 2002). O controlo da hiperglicemia é determinado através da avaliação da glicemia capilar, imediata, ou pelo valor da glicohemoglobina A1c (HbA1c), que corresponde à fração glicosilada da hemoglobina, revelando um valor médio das glicemias durante o período correspondente à semivida do eritrocito, ou seja, a um período de 2 a 3 meses (Krishnamurti & Steffes, 2001). As metas terapêuticas para o valor da HbA1c determinadas pela Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation - IDF, 2005a) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA Standards of Medical Care in Diabetes, 2012) são 6.5% e 7% respectivamente. O United Kingdom Prospective Diabetes Study (Stratton et al, 2000) seguiu durante 10 anos uma amostra de 3 642 pessoas com diabetes tipo 2 recém diagnosticada e que foram randomizadas por terapêutica convencional ou terapêutica intensiva com sulfoniloreias ou insulina. Este estudo demonstrou que a redução de 1% no valor da HbA1c equivalia a uma diminuição em 37% das complicações microvasculares e em 43% das amputações ou morte por doença vascular periférica. Ao longo dos 10 anos de follow-up as complicações macrovasculares, como o acidente vascular cerebral ou enfarte do miocárdio, baixaram entre 12 e 14% por cada descida de 1 % na HbA1c média e o risco de morte relacionada com a diabetes tipo 2 diminuiu 21% (Stratton et al, 2000).

A pandemia da diabetes tipo 2 faz prever que existam a nível mundial cerca de 300 milhões de pessoas afetadas em 2025, fruto do aumento da obesidade e estilos de vida sedentários. Os casos de diabetes tipo 2 por diagnosticar podem aproximar-se dos casos diagnosticados (Zimmet, 2003). Em 2009, a prevalência pontual da diabetes tipo 2 em Portugal era 11.7% (95% CI 10.8 - 12.6%). A amostra (N = 5167) foi aleatória e representativa da população geral com idade compreendida entre 20 e 79 anos. Existia uma diferença significativa entre homens e mulheres [14.2% (95% CI 12.5 - 15.5%) e 9.5% (95% CI 8.5 to 10.6%), respectivamente]. A percentagem de diabetes tipo 2 que não estava diagnosticada foi de 43.6%, o que significa uma prevalência pontual parcial de 5.1%. Na diabetes tipo 2 diagnosticada os valores do controlo metabólico determinado por HbA1c foram 37% (HbA1c<6.5%), 69% (HbA1c <7%) e 15.4% (HbA1c >8%) (Gardete-Correia et al, 2010).

O tratamento da diabetes tipo 2 assenta em regras gerais dietéticas e prática regular de exercício físico, logrando alcançar perda de peso, e ainda monitorização regular do estado metabólico através da glicemia capilar digital e da HbA1c. A terapêutica farmacológica inicia-se por medicação antidiabética oral, e sendo esta e as medidas gerais insuficientes para manter o controlo metabólico, a insulina é introduzida. Esta alteração terapêutica comporta com frequência uma diminuição na qualidade de vida do doente com diabetes tipo 2, mas melhoria no controlo da hiperglicemia (Rubin & Peyrot, 1999; Delahanty et al, 2007). Independentemente da modalidade de tratamento da diabetes, deve sempre ser tido em conta a responsabilização máxima do doente obtida, se necessário, através de educação terapêutica,

convertendo-o num agente ativo e tendencialmente autónomo na adaptação diária à vida com diabetes (Anderson & Funnel, 2005).

## II.2. ESTADOS DEPRESSIVOS: DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E CLÍNICA

A depressão é uma doença mental comum, que atinge cerca de 121 milhões de indivíduos em todo o mundo. A sua principal complicação, o suicídio, origina a perda anual de 850 000 vidas, contudo menos de 25% dos deprimidos recebem tratamento adequado (World Health Organization, 2012). 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 (Williams et al, 2006).

No primeiro estudo epidemiológico nacional de saúde mental (N = 3 849) cujos resultados foram divulgados em 2010, a prevalência das perturbações depressivas em Portugal foi 7.9% (Caldas de Almeida - Estudo Nacional de Morbilidade Psiquiátrica). No National Comorbidity Survey Replication norte-americano a prevalência para depressão major foi menor, ou seja, de 6.6% (Kessler et al, 2003; Gusmão et al, 2005).

A depressão é mais homogénea clínica do que etiologicamente, sendo mais fácil descrevê-la do que explicá-la, pois não tem exames complementares de diagnóstico específicos e a etiopatogenia não está totalmente esclarecida (Winokur, 1997). As classificações internacionais em uso atualmente, a Secção das Perturbações Mentais e do Comportamento da Classificação Internacional das Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde – CID 10 (ICD, 1993) e o Manual norte-americano de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais 4ª edição revista (DSM-IV-TR, 2002), convergem na maioria dos sintomas, duração dos mesmos e sua relevância diagnóstica. Os estados depressivos detectam-se pela ocorrência de um número determinado de sintomas com uma duração temporal definida. Existem três principais

estados depressivos: a depressão major, a distimia depressiva e a perturbação de adaptação com humor depressivo. A depressão ainda ocorre na perturbação bipolar, mas iremos considerar unicamente os estados depressivos unipolares, ou seja, que não alternam com episódios hipomaníacos ou maníacos. Podem ainda aparecer sintomas depressivos que não chegam a configurar um diagnóstico por serem em número insuficiente ou com duração demasiado curta.

Pela classificação norte-americana DSM-IV-TR, 2002, a depressão major apresenta sintomas cardinais (humor depressivo ou anedonia - falta de prazer e interesse naquilo que habitualmente dava alegria e satisfação) e sintomas secundários agrupáveis em cognitivos (auto-desvalorização e culpa excessiva, dificuldades de concentração e memória, indecisão marcada, 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. A falta de energia na classificação da OMS, ICD-10, 1993, é considerada um fator cardinal, juntamente com o humor depressivo e a anedonia.

A distimia depressiva tem um carácter mais crónico e menos intenso. O humor depressivo prolonga-se pelo menos por dois anos (ou um nos adolescentes) com 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 reação a uma situação de “stress” originando disfunção ou sofrimento significativo. É a categoria diagnóstica mais próxima da normalidade e a remissão tipicamente ocorre em cerca de 6 meses. É de natureza residual, e portanto resulta da impossibilidade de ser feito um dos outros diagnósticos.

Os sintomas depressivos sub-clínicos são estados depressivos frequentes e estão associados a recorrências depressivas e a disfunção psicossocial (Judd et al, 1997; Sadek & Bona, 2000).

A depressão major é sem dúvida o tipo mais grave, embora com resposta terapêutica favorável em mais de 50% dos casos no primeiro episódio. Recorre com frequência e este risco aumenta a cada nova recorrência. A evolução é na maioria dos casos crónica (Judd et al, 1998; Kupfer 1991). A perturbação de adaptação é aquela que muitas vezes decorre da evolução natural da diabetes tipo 2, surgindo por exemplo após o diagnóstico ou quando aparece uma complicação tardia. Pode evoluir para depressão major ou distímia, ou ainda confundir-se com os sintomas sub-clínicos.

No presente trabalho a designação depressão é aplicada de modo abrangente aos estados depressivos, sendo especificamente referido se de um deles em particular se trata, sempre que tal seja necessário.

## II.3. ESTADOS DEPRESSIVOS EM DIABETES TIPO 2: EPIDEMIOLOGIA, CLÍNICA E TERAPÊUTICA

### I.3.1 Prevalência

Uma revisão de 20 estudos desde 1988, apontou para uma prevalência menor de depressão em diabetes quando havia população controle, quer quando avaliada por 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%) (Gavard et al, 1993). A meta-análise de Anderson et al, 2001, com 39 estudos sendo 18 controlados, 7 diagnosticados por entrevista clínica e 11 por questionário de autoavaliação, mostrou uma prevalência de depressão na diabetes tipo 2 de 10.9% se era usada entrevista clínica em relação a 32.9% se autoavaliada, diferença esta que se mantinha entre os estudos controlados e não controlados. Considerando os tipos 1 e 2 de diabetes, a prevalência da depressão foi semelhante em ambos os tipos, 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 autopreenchimento (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 e com antecedentes de depressão, um preditor de pior prognóstico na depressão major em população não diabética. A meta-análise de Ali et al, 2006 com 9 estudos com diabetes tipo 2, todos controlados e com diagnóstico de depressão, feito em 6 por autoavaliação e em 3 por entrevista clínica, revelou um aumento de 60% no risco para depressão (OR=1.60, CI=1.5-1.7) e uma prevalência global de 17.6%. Por



género, foi maior nas mulheres em relação aos homens (23.8% versus 12.8%,  $P < 0.0001$ ) na população com diabetes tipo 2 e versus a população sem diabetes tipo 2 (17.0% versus 8.1%,  $P < 0.0001$ ).

Outro estudo controlou factores confundentes associados a prevalência de depressão na avaliação do risco associado a diabetes tipo 2 e numa amostra de população geral ( $N=16180$ ). Os sujeitos com diabetes tipo 2 apresentaram 1.26 vezes maior prevalência de depressão (11.9% para 15%) controlando para idade, género, doença cardiovascular e índice de massa corporal (IMC). A diferença da prevalência da depressão entre géneros com e sem diabetes manteve-se semelhante à dos outros estudos e sensivelmente o dobro independentemente de serem homens ou mulheres (Nichols & Brown, 2003). Noutro estudo, a prevalência da depressão foi semelhante entre doentes com diabetes tipo 2 sem comorbilidades somáticas e pessoas sem diabetes, os factores associados à depressão em populações não diabéticas foram semelhantes às das populações com diabetes tipo 2, ou seja, menor educação, menos atividade física, mais doenças somáticas, mais queixas somáticas subjetivas e maior incapacidade física (Engum et al, 2005).

### II.3.2 Factores de risco

Estudos transversais detetaram factores de risco associados a depressão em diabetes tipo 2. Uns são inespecíficos e outros específicos (Lloyd et al, 2010). Os inespecíficos não diferem dos habituais riscos para depressão em indivíduos sem diabetes, ou seja, género feminino, falta de suporte social, baixo nível socioeconómico, menos idade, menor escolaridade,

acontecimentos de vida, ansiedade e hábitos tabágicos (Hermanns et al, 2005; Katon et al, 2004d; Talbot et al,1999; Peyrot & Rubin,1997).

Os específicos são relacionados com a diabetes, ou seja, ocorrência de complicações tardias (sobretudo a neuropatia), comorbilidades somáticas, persistência de mau controlo metabólico, tratamento com insulina, problemas com hipoglicemia, impacto funcional da diabetes e distress com a diabetes (Peyrot & Rubin, 1997; Talbot et al,1999; Nichols & Brown, 2003; Katon et al, 2004d; Egede 2005; Power et al, 2005; Hermanns et al, 2005; Aikens et al, 2009).

Estudos mais recentes de características prospectivas permitiram estabelecer causalidade entre preditores e depressão controlando para a depressão na linha de base. Um dos estudos confirmou a importância de ter menos anos de idade, menos educação, ser do género feminino, mais comorbilidades e pior controlo metabólico no agravamento do risco de apresentar depressão no final de 18 meses de seguimento (Fisher et al, 2008). Antecedentes depressivos, como sintomas depressivos e depressão major foram preditores de depressão futura, sugerindo a cronicidade e recorrência da depressão em diabetes tipo 2. Nos doentes com sintomas depressivos sub-clínicos, os acontecimentos de vida negativos, o peso excessivo e as dificuldades com o controlo metabólico também se associavam a risco de depressão (Naranjo et al, 2011).

O impacto das complicações tardias ficou claro num estudo que utilizou os dados do estudo epidemiológico norte-americano National Health Interview Survey de 1999, totalizando 1794 indivíduos com diabetes (Egede, 2005). Foi detetado um aumento gradual da prevalência de depressão major de 6,7 até

17% consoante o número de comorbilidades passasse de 1 para 3 ou mais. Estas comorbilidades 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%, e 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%. Esta associação reflete claramente o impacto que a diabetes tem na depressão sobretudo quando surgem as complicações tardias (Brown et al, 2006).

### II.3.3 Diagnóstico

A depressão em pessoas com doença somática é habitualmente determinada através de três métodos, a saber, o questionário de autoavaliação, preenchido pelo próprio e com um valor da pontuação pré-definido a partir do qual se considera depressão clínica, a entrevista de heteroavaliação, diagnóstica, geralmente padronizada e com resultado de acordo com as classificações de estados depressivos aceites internacionalmente, e ainda o questionário de heteroavaliação, cuja aplicação é feita por um observador com treino específico e com a sua capacidade de cotação aferida e uniformizada em relação a outros notadores validados, seguindo a pontuação procedimento semelhante ao do questionário de autoavaliação (Creed & Dickens, 2007). A entrevista padronizada é considerada o “gold standard” para obter a sensibilidade e especificidade do questionário, ou seja, o método que define o “caso”, aquele que permite afirmar se um resultado acima de

uma determinada pontuação é um verdadeiro positivo (ponto de corte no questionário atingido e entrevista com diagnóstico de depressão) ou falso (ponto de corte no questionário atingido e entrevista sem itens suficientes para diagnóstico), e inversamente nos resultados abaixo do ponto de corte, verdadeiros negativos (ponto de corte no questionário não atingido e sem diagnóstico por entrevista) ou falsos (ponto de corte no questionário não atingido mas com diagnóstico por entrevista). A sensibilidade refere-se à proporção de positivos verdadeiros e a especificidade de negativos verdadeiros. A sensibilidade é mais útil como instrumento de rastreio para detetar os casos verdadeiros no maior número possível, e a especificidade tem interesse na clínica, por ser fundamental tentar diminuir a possibilidade de falsos negativos (Smith & Smith, 2003).

Instrumentos destes 3 tipos, ou seja, entrevista e questionários de auto e heteroavaliação, têm sido usados para avaliar a depressão em comorbidade com diabetes tipo 2 (Lloyd & Roy, 2013). A entrevista estruturada “The Mini-International Neuropsychiatric Interview” (MINI) ilustra o primeiro tipo citado de instrumento para avaliar estados depressivos e permite fazer o diagnóstico de acordo com a DSM IV (Sheehan et al, 1998). A escala “The Hospital Anxiety and Depression Scale” (HADS) é um exemplo de um questionário de autopreenchimento com pontos de corte que permitem determinar graus de gravidade da sintomatologia apurada tanto depressiva como de ansiedade. A ausência de sintomas somáticos torna-a particularmente indicada em populações com doença médica pois evita a sobreposição de sintomas comuns a ambas as doenças, mental e física (Zigmond & Snaith, 1983). A escala “Montgomery/Åsberg Depression Rating

Scale” (MADRS) é um exemplo do questionário de heteroavaliação com uma forma de cotação que também assenta em pontos de corte que definem níveis de gravidade. Necessita de aferição entre os entrevistadores para que os seus resultados sejam uniformizados e fiáveis (Montgomery & Asberg, 1979).

A depressão em diabetes, tal como a depressão em qualquer outro estado físico geral, pode decorrer de um efeito direto desse estado físico, ou seja, ser considerada uma consequência fisiológica, ou ser mediada pelo impacto da doença somática e seu tratamento, que assim adquire o valor de um acontecimento de vida desencadeante de depressão (DSM-IV-TR 2002; Talbot & Nowen, 2000). Na circunstância de ser um sintoma de um estado físico geral, ou seja, no caso presente, da diabetes tipo 2, o quadro clínico depressivo deveria refletir tal condição. Um quadro depressivo “atípico”, de preferência específico desta comorbilidade, ou uma associação temporal da depressão acompanhando a evolução (início, agravamento, melhoria) da diabetes apontaria mais para uma relação direta.

A segunda possibilidade, a de um efeito indireto, encara a associação da diabetes e depressão como reflexo de exigências colocadas pela doença somática crónica, nomeadamente pelo impacto representado pelas complicações tardias ou por tratamentos mais intrusivos.

Em relação à hipótese de uma possível “atipia” do quadro depressivo em diabetes, aquilo que se verificou foi uma alargada semelhança sintomatológica e de evolução entre deprimidos com e sem diabetes (Lustman et al, 1992, 1997a).

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 (Lustman et al, 1992). O curso da depressão em diabetes demonstrou 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 posteriores se a remissão do episódio índice fosse incompleta (Lustman et al, 1997a). 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 (Solomon et al, 2000) e sintomas residuais com valor preditivo de um pior prognóstico (Fava et al, 2002; Judd et al, 1998).

No estudo STAR\*D-Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression, um estudo multicêntrico com mais de 4 000 incluídos para estudar a resposta ao tratamento da depressão major mimetizando a prática clínica, os doentes com diabetes (sem discriminar tipo) deprimidos apresentavam mais sintomas somáticos, como aumento do apetite, astenia e lentificação motora, mas menor reatividade do humor e menos problemas com a concentração. O restante quadro clínico e a gravidade da depressão foram sobreponíveis (Bryan et al, 2008).

Esta forma de depressão mais somatizada aparece com frequência em doentes de cuidados primários, aparentemente sem qualquer outra patologia. Os sintomas somáticos associados a depressão, como dor lombar, cefaleias, tonturas, fadiga, dores nas extremidades, dores abdominais, dispneia, dor torácica ou sintomas génito-urinários, tornam mais difícil o diagnóstico correto da situação psicopatológica sugerindo amiúde 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 corretamente como uma nosologia psiquiátrica (Aragonès et al, 2005).

Num dos primeiros estudos em que se abordou esta questão em diabetes, os sintomas atribuíveis a mau controlo metabólico como sede, poliúria, fome, hipersudorese, dificuldade de concentração ou fadiga, estavam mais associados a depressão do que a valores da HbA1c. Nos doentes com diabetes a ocorrência simultânea de uma depressão coloca pois alguma incerteza na validade clínica e diagnóstica das queixas somáticas e dificuldade em lhes atribuir etiologia correta (Lustman et al, 1988). O doente pode associar os sintomas somáticos excessivos a suposta falta de autoeficácia quanto ao autocuidado com a diabetes, o que pode ser corroborado pelo médico, se não houver deteção de sintomas mais específicos da depressão, como o humor e anedonia e alterações cognitivas. O eventual desaparecimento das queixas somáticas com o tratamento eficaz da depressão poderá reforçar a concorrência da perturbação afetiva para o seu aparecimento (Ciechanowski, 2011).

Embora o diagnóstico da depressão em diabetes, possa ter dificuldades por sobreposição sintomotalógica ou apresentação somática excessiva, um estudo demonstrou que médicos não psiquiatras, nesse caso diabetologistas, conseguiram detectar corretamente 68% dos doentes diabéticos com depressão major utilizando somente os sintomas clínicos cardinais e os sintomas secundários cognitivos e comportamentais e evitando sintomas comuns tanto a depressão como a diabetes, como a astenia ou as alterações do apetite (Lustman & Harper, 1987). Num estudo recente, somente os dois sintomas cardinais, humor depressivo e anedonia, operacionalizados em 2 perguntas, “No último mês, estive frequentemente incomodado por se sentir em baixo, deprimido ou pessimista?” e “No último mês, estive frequentemente incomodado por ter pouco interesse ou prazer em fazer coisas?” (Whooley et al, 1997), permitiram detetar depressão major em doentes com diabetes tipo 2 com um valor preditivo positivo de 69 a 84% (Echeverry et al, 2009).

E se bem que os sintomas somáticos da diabetes possam ser confusos para o diagnóstico da depressão, por outro lado, a sua presença em excesso pode ajudar na detecção da mesma, como sugere um 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 (Ciechanowski et al, 2003).

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 diretamente 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 indicavam a gravidade da diabetes, como o valor da  $HbA1c$ , o número de complicações, a duração da diabetes e a intensidade do tratamento (Ludman et al, 2004).

A questão que remanesce é a possibilidade de nomear estes fenómenos de queixas somáticas através de outro constructo, como o de impacto da diabetes, ou “burden” ou “distress” da diabetes, e tratá-lo de modo diferenciado (Polonsky et al, 1995, 2005; Power et al, 2005; Rubin & Peyrot, 1999; Talbot et al, 1999). Assim, quando doentes com diabetes apresentam sintomas álgicos crónicos ou outros sintomas desproporcionados ao estado físico de base, ou seja, se o autorrelato subjetivo 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 (Rubin 2005). Será então aconselhável a pesquisa de uma depressão através dos sintomas depressivos não

somáticos e avaliar o impacto específico da diabetes tipo 2, o “distress” associado à diabetes (Rubin 2006, Polonsky et al, 1995, 2005).

Contudo mantém-se a dificuldade em diagnosticar a depressão major nos doentes com diabetes tipo 2, o que somente é conseguido em cerca de 50% dos doentes (Li et al, 2009; Katon et al, 2004a).

#### II.3.4 Impacto sobre o controlo metabólico

A comorbilidade da depressão com diabetes tipo 2 através de variáveis biológicas encontra uma expressão clinicamente muito significativa no possível agravamento do controlo metabólico.

Na meta-análise realizada por Lustman et al, 2000a, 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, com um “effect-size” estandardizado baixo a moderado embora significativo (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 autopreenchimento para determinar a depressão. Para os autores, um valor desta ordem contribui em cerca de 3% na variância do valor da glicohemoglobina e a proporção de pessoas com bom controlo metabólico aumentaria de 41 para 58%, se houvesse um eficaz tratamento da depressão.

Contudo, outros estudos não revelam esta associação. De Groot et al, 1999, numa amostra de 72 doentes com ambos os tipos de diabetes somente

encontrou uma associação significativa entre antecedentes de depressão 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. Engum et al, 2005 não detetou associação entre depressão e HbA1c num estudo transversal comunitário realizado com 958 sujeitos. Outro estudo reforçou este achado, e somente detectou associação entre depressão e pior controlo na diabetes tipo 2 quando o regime terapêutico decorria com insulina e com 3 ou mais injeções por dia. Os autores puseram como hipóteses para este resultado ser maior a possibilidade da depressão afetar a adesão ao tratamento se este for mais exigente ou então ser uma população de pessoas com diabetes tipo 2 com um reserva muito baixa de insulina endógena e portanto com menor tolerância metabólica a qualquer falha da administração da insulina (Surwitt et al, 2005).

Richardson et al, 2008, num estudo prospectivo, com 11525 doentes com diabetes tipo 2 seguidos com avaliações trimestrais durante 4.1 anos, mostrou haver uma associação mantida entre hiperglicemia e depressão e ajustando para vários factores (idade, género, complicações macrovasculares) com valores mantidos da HbA1c cerca de 0.13% ( $P=0.008$ ) maiores nos doentes com diabetes tipo 2 e depressão em relação aos que não estavam deprimidos.

Contudo, estudos prospectivos voltam a não encontrar associação entre depressão e controlo metabólico.

Georgiades et al, 2007, estudou esta relação num estudo clinico-experimental, com grupo de 90 doentes com diabetes, 28 do tipo 1 e 62 do

tipo 2, com sintomas depressivos na avaliação inicial e seguidos durante 1 ano trimestralmente. Os sintomas depressivos foram avaliados por questionário e somente 17 participantes tinham uma pontuação suficiente para se considerar existir depressão clínica. Os sujeitos foram submetidos a terapia cognitivo-comportamental em grupo e as variações dos sintomas depressivos e do controlo metabólico foram estudadas diferenciando os dois tipos de diabetes. Ao longo dos 12 meses, houve descida dos sintomas depressivos, mas não houve alteração no controlo metabólico (valor inicial total da HbA1c média=7.6, DP=1.6). Não se registaram também efeitos entre sintomas depressivos e controlo metabólico, nem diferenças entre os dois tipos de diabetes.

Noutro estudo com 506 doentes com diabetes tipo 2, seguidos durante 18 meses, em regime observacional, nem os sintomas depressivos, nem a depressão major estavam independentemente associados a HbA1c, transversal ou prospectivamente, mas o “distress” com diabetes tipo 2 estava positivamente associado a pior controlo em ambas as circunstâncias. Para os autores, os sintomas depressivos, e relativamente menos a própria depressão major, refletem a experiência negativa do “distress” associado à vida com diabetes tipo 2 mas sem alterações do controlo metabólico, ou seja os sintomas depressivos covariam com o distress da diabetes (0.48), mas provavelmente não naquelas facetas mais relacionadas com o controlo metabólico, as quais estão melhor englobadas no constructo do “distress” (Fisher et al, 2007). Segundo os autores, essa associação entre controlo glicémico e sintomas depressivos, ou depressão major, poderia ocorrer caso a duração fosse suficiente para perturbar o controlo da glicemia e decerto por

mecanismos diferentes daqueles que o “distress” desencadeia (Fisher et al, 2010). Dois outros estudos prospectivos não encontraram associação positiva entre depressão inicial e controlo glicémico no final do seguimento (Nakahara et al, 2006; Ismail et al, 2007). No entanto noutra estudo prospectivo e à semelhança do transversal de Surwitt et al, 2005, houve consequências negativas metabólicas da depressão em doentes com diabetes tipo 2 e tratados com insulina, controlando para a adesão terapêutica. Os autores colocaram a hipótese de mediação por mecanismo biológico semelhante ao descrito, reserva baixa de insulina endógena (Aikens et al, 2008).

### II.3.5 Impacto sobre evolução e prognóstico

A evolução da diabetes sofre influência negativa da depressão através de vários indicadores. Avaliações prospectivas colocaram a depressão como um factor de risco ou preditivo 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 e sintomas depressivos, mesmo de intensidade subclínica (abaixo do ponto de corte para depressão major) tiveram um acréscimo dramático de complicações macro e microvasculares, de disfunção nas atividades diárias de autocuidados (dieta, exercício e toma de medicação) e da mortalidade em relação àqueles que apresentavam alguma das duas condições mórbidas em separado (Black et al, 2003). 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) (Katon et al, 2005). Ainda pessoas maioritariamente com diabetes tipo 2 e com depressão major mostraram uma probabilidade 1.5 a 2 vezes maior de apresentarem 3 ou mais fatores de risco cardiovascular do que as que não estavam deprimidas (Katon et al, 2004c). Por outro lado, há correlação entre o aumento dos sintomas de depressão e a gravidade e número de complicações, como a retinopatia, nefropatia, neuropatia, disfunção sexual e doença macrovascular, sem diferenças entre os dois tipos de diabetes (de Groot et al, 2001). Num estudo longitudinal a associação da depressão major no início com o risco de aparecimento de complicações após 5 anos era 36% maior para as complicações microvasculares e 24% para as macrovasculares comparando com os não deprimidos. Este aumento mantinha-se após ajustamento de variáveis potencialmente mediadoras como os estilos de vida saudáveis ou a hiperglicemia (Lin et al, 2010).

Numa amostra comunitária de 4385 doentes na sua maioria com diabetes tipo 2 e com valor médio de HbA1c de 7,8% foram avaliados 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 (antidiabéticos orais, antihipertensores e hipolipemiantes). Não houve diferenças significativas em relação à monitorização da glicemia capilar e à vigilância dos pés (Lin et al, 2004). A depressão major foi associada a deficientes auto-cuidados em diabetes tipo 2, nomeadamente

adesão a dieta, exercício físico, auto-vigilância da glicemia capilar e terapêutica farmacológica. Esta associação estendia-se aos sintomas depressivos que também se relacionavam e de modo contínuo, da menor à maior gravidade, com uma diminuição crescente dos comportamentos de autocontrolo da diabetes tipo 2 (Gonzalez et al, 2007). 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 antidiabética, no exercício físico, e também na qualidade de vida e nos gastos totais em serviços de saúde ambulatoriais (Ciechanowski et al, 2000). Egede et al, 2002, numa avaliação de gastos com saúde em pessoas com diabetes, independentemente do tipo, detetou que aquelas que estavam deprimidas tinham mais consultas e prescrições médicas, e globalmente tinham um gasto com saúde 4.5 vezes superior às que não estavam deprimidas.

### II.3.6 Tratamento da depressão

O tratamento da depressão em DM2 tem como principal objetivo a remissão parcial ou total dos sintomas depressivos, e como objetivos secundários a melhoria de variáveis psicológicas específicas da diabetes, como o “distress” e a adaptação, variáveis comportamentais como a adesão terapêutica e ainda a variável biológica controlo metabólico. Outro objetivo acessório também procurado é a tentativa de esclarecer os possíveis fatores moderadores e mediadores deste efeito da intervenção experimental sobre o controlo metabólico. Recentemente algumas publicações de revisão e meta-

análise têm abordado esta área da terapêutica da depressão em diabetes (Herpertz & Petrak, 2009; Katon & van der Feltz-Cornelis, 2010b; van der Feltz-Cornelis et al, 2010; Markowitz et al, 2011).

Os estudos experimentais controlados e randomizados na depressão em diabetes tipo 2 são de 3 tipos, psicossocial, psicofarmacológico e colaboração em Cuidados Primários.

O tipo psicossocial mais utilizado tem sido a psicoterapia cognitivo-comportamental. Um ensaio durante um período de 10 semanas, em 51 doentes com diabetes tipo 2, revelou uma remissão da depressão dos doentes tratados com psicoterapia cognitivo-comportamental e educação terapêutica (85% versus 27,3% do grupo controlo somente com educação terapêutica). O valor da glicohemoglobina não era diferente no fim da intervenção terapêutica entre os dois grupos, mas ao fim de 6 meses de seguimento tinha diminuído e era significativamente mais baixo no grupo experimental, conquanto o valor final da glicohemoglobina permanecesse alto, ou seja 9.9%. Paradoxalmente, o autocontrolo da glicemia capilar, diminuía no grupo da psicoterapia durante as 10 semanas da intervenção (Lustman et al, 1998). No estudo de Georgiades et al, 2007, houve melhoria dos sintomas depressivos com psicoterapia cognitivo-comportamental em formato de grupo com 16 sessões, mas sem qualquer impacto no controlo da glicemia, que permaneceu inalterado. Ainda nas intervenções psicossociais, a psicoterapia de suporte de modelo psicodinâmico foi empregue num estudo experimental piloto em 30 doentes com diabetes de ambos os tipos e internados por complicações do pé diabético e que também apresentavam sintomas depressivos. Houve melhoria destes sintomas e do “distress” com



diabetes no grupo experimental. A variação do controlo metabólico não foi avaliada (Simson et al, 2008).

A psicoterapia interpessoal foi apenas uma vez aplicada em pacientes idosos deprimidos com diabetes tipo 2, mas como alternativa a um antidepressivo. No entanto, foi associada a diminuição da mortalidade (Bogner et al, 2007). Voltaremos a abordar a psicoterapia interpessoal mais adiante.

Numa revisão sistemática e meta-análise, os “effect-size” do tratamento das intervenções psicoterapêuticas publicadas foram moderados a grandes para a melhoria dos sintomas depressivos e moderados a grandes para a melhoria do controlo metabólico (Katon & van der Feltz-Cornelis, 2010b).

Nas intervenções psicofarmacológicas com desenho randomizado e controlado, o primeiro estudo com avaliação de eficácia utilizou um antidepressivo tricíclico, a nortriptilina, durante 8 semanas, numa amostra de 68 doentes com ambos os tipos de diabetes dos quais 28 tinham depressão major. 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 não explicável pelo aumento do peso (Lustman et al, 1997b). Dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), a fluoxetina entrou num estudo randomizado com 8 semanas envolvendo 60 doentes com ambos os tipos de diabetes. Houve redução dos sintomas depressivos, maior remissão da depressão, mas com melhoria não significativa do controlo metabólico nos doentes tratados com fluoxetina

(Lustman et al, 2000b). Outro ISRS, a sertralina, foi usada no tratamento de depressão em fase aguda e na prevenção de recorrências. Numa amostra de 89 doentes com diabetes tipo 2 e deprimidos tratados durante 6 meses, a sertralina não demonstrou ser melhor que o placebo na redução dos sintomas depressivos. Contudo, a HbA1c diminuiu mais no grupo da sertralina (Echeverry et al, 2009). Outro estudo randomizado e controlado a 12 meses em diabetes tipo 2, a sertralina, após um tratamento de fase aguda de depressão major (estudo aberto durante 4 meses) 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 alterações (Lustman et al, 2006). Um estudo piloto com paroxetina em 15 doentes em pós-menopausa e diabetes tipo 2 com depressão ligeira não demonstrou diferença entre o fármaco e o placebo na melhoria da depressão. O controlo metabólico melhorou mais com a paroxetina mas sem significado estatístico (Paile-Hyvarinen et al, 2003).

Dois estudos abertos, sem randomização ou controlo, testaram bupropião (antidepressivo noradrenérgico e dopaminérgico) e escitalopram. O estudo com bupropião foi delineado em duas fases, uma de intervenção aguda de 10 semanas e outra de seguimento por 24 semanas. Verificou-se uma remissão mantida da depressão e da melhoria do controlo metabólico, com redução do IMC, da massa gorda total e ainda maior adesão aos autocuidados. Na fase aguda inicial, a diminuição da HbA1c foi predita pelo IMC e pela intensidade da depressão. Na fase seguinte de manutenção, a resposta inicial de

diminuição da depressão foi preditiva da melhoria do controlo. A adesão aumentou mas não foi preditiva do controlo metabólico, o que colocou a hipótese de outro processo não detectado justificar a variação no controlo metabólico (Lustman et al, 2007). O escitalopram melhorou os sintomas depressivos sem alteração significativa do valor da glicohemoglobina numa amostra de doentes com diabetes de ambos os tipos (Lustman et al, 2000b). Em resumo, tendo em conta sobretudo os estudos com ISRS, os “effect-size” do tratamento psicofarmacológico foram moderados para a melhoria dos sintomas depressivos e pequenos em relação ao controlo metabólico (Katon & van der Feltz-Cornelis, 2010b).

Por último, os tratamentos baseados no modelo de colaboração em Cuidados Primários, têm revelado resultados animadores. O Pathways Study recrutou 329 doentes com diabetes de ambos os tipos deprimidos de nove Centros de Cuidados Primários que foram randomizados para intervenção em cuidados em colaboração ou tratamento usual. Os cuidados em colaboração eram prestados por enfermeiras em colaboração com o médico de Medicina Geral e Familiar e o psiquiatra. Os doentes randomizados para o tratamento do Pathways Study podiam optar inicialmente por antidepressivo ou formação em Resolução de Problemas e prosseguir com o mesmo ou mudar consoante a resposta durante 12 meses. Houve melhoria da depressão no grupo experimental em relação ao usual, sem alteração significativa do controlo metabólico. A adesão ao exercício físico, dieta, antidiabéticos orais e a redução do consumo tabágico não foram globalmente melhorados ao longo da intervenção (Katon et al, 2004b; Lin et al, 2006). O estudo Improving Mood Promoting Access to Collaborative Treatment (IMPACT) foi realizado numa

população com mais 60 anos num modelo semelhante ao descrito para o Pathways Study e com 18 centros de cuidados primários envolvidos. Quatrocentos e dezoito doentes com diabetes de ambos os tipos e deprimidos entraram no estudo. Os resultados foram semelhantes aos do estudo anterior, ou seja, melhoria nos sintomas depressivos sem alteração do controlo glicémico e ausência de resposta nos autocuidados da diabetes (Williams et al, 2004). Outro estudo em colaboração (PROSPECT) e com população idosa (idade média = 70.3 anos) permitiu detetar 123 doentes com diabetes que participaram no estudo. O passo inicial consistia na administração de citalopram e em alternativa ser submetido a terapia interpessoal. O seguimento foi de 5 anos. Os doentes com diabetes deprimidos que entraram no estudo tiveram menor taxa de mortalidade (Bogner et al, 2007). Num recente estudo em colaboração, com seguimento de 12 meses de um grupo experimental e de outro com tratamento usual em que participaram 14 Centros de Cuidados Primários foi possível demonstrar a melhoria dos sintomas depressivos e de fatores de risco para as duas doenças crónicas alvo, a diabetes tipo 2 e a doença coronária. Os doentes do grupo experimental, que funcionou em moldes semelhantes ao do Pathway Study (Katon et al, 2004b), apresentou melhores resultados no valor da glicohemoglobina, LDL colesterol e pressão arterial sistólica, bem como menos sintomas depressivos, maior adesão terapêutica e melhor qualidade de vida (Katon et al, 2010a).

Em conclusão, a terapêutica da depressão major em doentes com diabetes tipo 2 realça dois aspetos fundamentais. Por um lado, confirma a resposta eficaz e efetiva em relação à depressão nesta população de doentes

somáticos em estudos bem controlados randomizados com tamanhos de efeitos moderados a grandes. Por outro lado, a melhoria esperada do controlo metabólico na sequência da diminuição da depressão não aconteceu na maioria das intervenções, embora menos nas psicossociais, e acentuadamente no mais recente estudo em colaboração (Katon et al, 2010a). No estudo apresentado por Lustman et al, 1998 com psicoterapia cognitivo-comportamental, o pior valor da HbA1c à partida pode ter justificado a melhoria com a intervenção, mas nos restantes não se verificou este dado. Algumas variáveis potencialmente mediadoras como a adesão terapêutica ou o manejo da diabetes e dos estilos de vida chegaram a variar no sentido inverso ao pressuposto (Lustman et al, 1998). De facto, a adesão às recomendações sobre dieta e exercício físico somente são cumpridas em menos de 40% dos doentes (Rubin 2006) e o tratamento da depressão pode não se refletir diretamente numa alteração comportamental mais adaptada (Markowitz 2011). O alívio do humor depressivo pode originar uma avaliação menos negativa da diabetes e suas consequências e maior despreocupação com os autocuidados (Detweiler-Bedell et al, 2008).

Recentemente, têm surgido tentativas de tratamento integrado da depressão e da adesão aos autocuidados. Um exemplo foi efetuado numa amostra piloto de 5 doentes com diabetes tipo 2 através da aplicação de terapia cognitivo-comportamental modificada para abordar questões específicas da adesão. Houve melhoria da depressão em todos os doentes, três reduziram significativamente a HbA1c e a maioria dos índices da adesão (Gonzalez et al, 2010).

### II.3.6.1 *Interesse da psicoterapia interpessoal no tratamento da depressão em diabetes tipo 2*

A terapia interpessoal foi desenvolvida como um tratamento para a depressão, de duração breve e limitada (12 a 16 semanas), tendo como objectivos tratar os sintomas depressivos e melhorar o funcionamento interpessoal interrompido ou perturbado por problemas com mortes, conflitos, mudanças ou ainda dificuldades interpessoais mantidas com isolamento social. Esta tipologia de 4 áreas, chamadas áreas problema, vai determinar a estrutura específica da intervenção. A área das relações interpessoais é fundamental na terapia interpessoal, porque se procura a mudança relacional através da melhoria da comunicação ou das alterações nas expectativas face aos relacionamentos. Os alvos de intervenção da psicoterapia interpessoal são de dois tipos principais. Os conflitos, transições e perdas nas interações interpessoais dos doentes são o primeiro tipo. O segundo é o suporte social do doente (Stuart, 2008). Por exemplo, um diagnóstico de diabetes mellitus que desencadeasse uma depressão caberia na área problema identificada como transição de papel, ou seja, passar de saudável a doente. Esta escolha por uma área problema específica necessita do envolvimento ativo do doente com escolha e aceitação da opção. O trabalho a fazer em psicoterapia teria de se focar nos ganhos e perdas, afetos associados, mudanças interpessoais, eventuais mudanças nas expectativas em relação aos outros, clarificação da comunicação procurando saber o que espera dos outros e os outros de si e ser capaz de o dizer claramente.

Nesta sequência é também objectivo da psicoterapia interpessoal apoiar o doente no desenvolvimento de uma rede de suporte social mais alargada ou

saber aproveitar melhor aquela que possa existir (Markowitz & Weissman, 2012).

O primeiro ensaio da terapia interpessoal para tratamento agudo da depressão, controlado e randomizado foi realizado em 1979 (Weissman et al, 1979) e não houve diferenças entre a melhoria obtida pela terapia interpessoal e pela amitriptilina sendo que a terapêutica combinada das duas foi melhor que qualquer delas isoladamente. No estudo do National Institute of Mental Health – Treatment of Depression Collaborative Research Program (Elkin et al, 1989), também para o tratamento agudo da depressão major (não psicótica e não bipolar), multicêntrico (N=250), controlado e randomizado, às 16 semanas as formas ativas de intervenção (terapia interpessoal, terapia cognitivo-comportamental ou imipramina) produziram melhoria semelhante dos sintomas e do funcionamento global (acima de 50% de remissões).

Em 1993 a terapia interpessoal é integrada nas guidelines da American Psychiatric Association e do Department of Health and Human Services para o tratamento agudo da depressão major de intensidade ligeira a moderada.

Um estudo meta-analítico recente (Cuijpers et al, 2011) com 38 estudos incluídos e um total de 4 356 doentes demonstrou que a terapia interpessoal é eficaz no tratamento da depressão (Cohen's  $d = 0.63$ ) e não significativamente diferente de outras terapias psicológicas. A farmacoterapia parece ser mais eficaz que a terapia interpessoal e não foi possível averiguar se o tratamento combinado será melhor por número insuficiente de estudos. Dois estudos prospectivos realizados com doentes deprimidos e doenças somáticas crônicas, a saber, doentes sero-positivos (Markowitz et al, 1998) e doentes com doença coronária (Lespérance et al, 2007), os resultados de

eficácia no tratamento da depressão foram significativos unicamente no primeiro. Nos doentes com doença coronária a TIP não foi melhor que os cuidados habituais e inferior em relação ao tratamento farmacológico com citalopram.

Em doentes com diabetes tipo 2, o sentimento de conforto em confiar e sentir apoio nos outros melhora com a diminuição dos sintomas depressivos (Ciechanowski et al, 2005). O afastamento dos outros pode dificultar o regime de autocuidado complexo da diabetes, que muitas vezes exige negociação e colaboração com a família e os profissionais de saúde, de modo a controlar glicémia (Ciechanowski et al, 2001). A terapia interpessoal diminuiu a ansiedade e evitamento a par da melhoria da depressão em doentes sem diabetes (Ravitz et al, 2008), e, portanto, pode ser útil em doentes com diabetes tipo 2 e deprimidos.



## II.4. ESTADOS DEPRESSIVOS EM DIABETES TIPO 2: ASSOCIAÇÃO

### BIDIRECIONAL

#### II.4.1 Diabetes tipo 2 preditiva de estados depressivos

Vários estudos têm abordado a incidência de depressão em diabetes tipo 2 e quais os fatores associados.

A associação temporal entre a data índice para diabetes tipo 2 e o aparecimento de qualquer tipo de depressão, 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 (Brown et al, 2006). 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. De facto, os estudos em amostras comunitárias, contrariamente àquilo que se passa nos estudos com amostras clínicas, demonstraram uma qualidade de vida relativamente alta nas pessoas com diabetes tipo 2 (Manuel & Schulz, 2004; Maddigan et al, 2005). Esta associação aponta no sentido do desenvolvimento da depressão a par do aparecimento de complicações tardias, as quais, se correlacionam, tanto em quantidade como em intensidade, com o aumento dos sintomas de depressão (De Groot et al, 2001; Lin et al, 2010). Golden et al, 2008, num estudo prospectivo encontraram aumento de 64% na incidência de sintomas depressivos em

doentes com diabetes tipo 2 inicial, mas unicamente nos doentes tratados. A associação entre glicemia em jejum alterada e diabetes não tratada com estados depressivos foi inversa. Em qualquer destes resultados foram controlados os fatores sociodemográficos, biométricos, socioeconómicos e de gravidade da diabetes. Os autores sugerem o distress com a diabetes tipo 2 e seu tratamento como um fator que pode causar depressão dos doentes com diabetes tipo 2, embora não a explique totalmente. As covariáveis não incluíam as complicações crónicas macro e microvasculares. Pan et al, 2010 encontraram prospectivamente numa população comunitária exclusivamente feminina (enfermeiras), e após 10 anos de seguimento, um aumento de risco para depressão de 44%, que diminuía para 29% após controlo de comorbilidades, como a hipertensão, hipercolesterolemia, doença coronária ou cancro. Quando estratificaram a amostra por três tipos de tratamento da diabetes tipo 2, ou seja, sem tratamento farmacológico, tratamento com antidiabéticos orais e tratamento com insulina, a associação com depressão era máxima com esta última modalidade de intervenção terapêutica, com um aumento do risco em 53%, controlando para as covariáveis acima.

O modelo da diabetes tipo 2 como causa de depressão assenta ainda em estudos como os de Palinkas et al, 1991, 2004. No primeiro estudo, com adultos  $\geq 50$  anos, os autores encontraram maior prevalência de sintomas depressivos em doentes com diabetes tipo 2 já diagnosticada em relação aos doentes que desconheciam ter diabetes (Palinkas et al, 1991). No estudo prospetivo que se seguiu ao transversal, os sintomas depressivos foram preditores de alterações da glicemia e da incidência de diabetes tipo 2, mas nem as alterações da glicemia, nem a diabetes tipo 2 diagnosticada na

avaliação inicial se associaram à incidência de sintomas depressivos cerca de 8 anos mais tarde (Palinkas et al, 2004).

Duas hipóteses são habitualmente consideradas para explicar a associação entre diabetes tipo 2 e depressão. A disfunção metabólica que originaria sintomas depressivos, ou o “distress” da diabetes. A segunda hipótese parece adequar-se mais a estudos como o de Palinkas et al, 2004, no qual fica sugerido que é o conhecimento do diagnóstico da diabetes que desencadeia sofrimento psicológico e risco para depressão. Resultado afirmativo foi encontrado no estudo transversal de Knol et al, 2007, no qual foram comparados quanto à prevalência de sintomas depressivos quatro grupos de participantes, com glicemia normal em jejum, com glicemia alterada em jejum, com diabetes tipo 2 que desconheciam o seu diagnóstico e com diabetes tipo 2 e conhecimento do diagnóstico. Comparando com o grupo dos que tinham glicemia normal, os que tinham glicemia em jejum alterada e os que não sabiam ter diabetes não apresentaram sintomas depressivos. Nos que sabiam ter diabetes a probabilidade de apresentar sintomas depressivos foi 1.2 vezes mais elevada. Quando as comorbidades entravam no modelo de regressão esta associação deixava de ser significativa ( Knol et al, 2007). O “distress” com a diabetes tipo 2 desencadearia depressão pelo conhecimento do diagnóstico, pelo tratamento ou ainda quando se desenvolviam complicações sintomáticas.

Numa revisão sistemática e meta-análise com 11 estudos prospectivos, Nowen et al, 2010, confirmou o aumento em 25% do risco de incidência da depressão em diabetes tipo 2, sendo a probabilidade maior quando o estado

depressivo correspondia a diagnóstico de depressão do que quando eram detetados sintomas depressivos.

Mais tarde os mesmos autores procuraram responder, através de uma meta-análise com 13 estudos de tipo transversal e maioritariamente comunitários, à pergunta sobre a prevalência da depressão em condições diversas de metabolismo da glicose, nomeadamente, glicemia normal, glicemia em jejum alterada, diabetes tipo 2 não diagnosticada e diabetes diagnosticada. A conclusão foi que as pessoas com glicemia em jejum alterada e diabetes tipo 2 não diagnosticada não tem risco aumentado de prevalência da depressão em relação às pessoas com metabolismo normal da glicose ou à população geral. Quando comparadas com pessoas com diabetes tipo 2, os sujeitos com glicemia em jejum alterada ou diabetes não diagnosticada têm significativamente menor risco de ter sintomas depressivos (Nowen et al, 2011). A hipótese do “peso” psicológico da diabetes parece ser a mais demonstrada como mediadora para a diabetes como causa de depressão (Talbot & Nouwen, 2000).

Contudo, noutros estudos, a associação entre estados ou sintomas depressivos, não somente se verifica com pessoas com diabetes tipo 2, mas engloba outras condições de metabolismo alterado da glicemia. Integrado no “The Hoorn Study” holandês, um estudo de coorte, comunitário, numa população idosa (média=69.5; DP=6.3 anos), detetou associação entre sintomas depressivos e dois estados metabólicos patológicos, glicemia de jejum alterada e diabetes mellitus. Contudo esta associação somente se verificava para o género feminino. O género masculino não mostrou diferenças significativas entre sintomas depressivos presentes em pessoas

com glicemia normal, alteração da glicemia em jejum e diabetes. Contudo, controlando para as comorbilidades, nomeadamente as cardiovasculares, e os sintomas da diabetes a associação referida diminuía (Adriaanse et al, 2008). Outro estudo transversal com 4293 homens, veteranos americanos, detetou, em relação ao participantes com euglicemia, uma probabilidade de prevalência de depressão maior de 1.67 vezes maior na diabetes não diagnosticada e de 3.82 vezes na diabetes diagnosticada, após controlo das variáveis socioeconómicas. Os homens com glicemia de jejum alterada, ou seja, glicemia em jejum  $\geq 100 < 126$  mg/dl, tinham uma probabilidade ligeiramente acima daqueles com euglicemia (Gale et al, 2010).

Outras explicações podem portanto existir, nomeadamente mecanismos fisiológicos ainda não esclarecidos.

#### II.4.2 Estados depressivos preditivos de diabetes tipo 2

A depressão em diabetes tipo 2 foi naturalmente encarada como consequência desta doença somática. Contudo em 1996 é publicado o primeiro estudo prospectivo respondendo à hipótese inversa, ou seja, a diabetes tipo 2 ser consequência da depressão. Com este estudo, a hipótese de uma associação temporal entre depressão e diabetes tipo 2 foi claramente admitida, embora já em 1684, Thomas Willis, um médico inglês, tivesse escrito sobre a diabetes: “Sadness, or long sorrow...and other depressions and disorders of the animal spirits, are used to generate or foment this morbid disposition” (citado em Eaton et al, 1996). O diagnóstico de depressão major parecia ser independente e ocorrer anos antes do diagnóstico da diabetes tipo 2, pelo que foi considerado um factor de risco para o aparecimento desta

última. O estudo prospectivo epidemiológico e com um seguimento durante 13 anos de 1715 indivíduos, detectou 7.9% novos casos de diabetes tipo 2 nos participantes que apresentavam depressão major no início no seguimento, contra 5% no grupo que não estava deprimido à partida. O aumento do risco para desenvolver diabetes era de 2,2 vezes maior nos que tinham um diagnóstico de depressão major na avaliação inicial, mas não qualquer outro quadro depressivo menos grave [IC 95% 0.90-5.55 (P<0.1)] (Eaton et al, 1996). Noutro estudo prospectivo comunitário com 2764 indivíduos do género masculino seguidos durante 8 anos, os resultados foram semelhantes, com um aumento do risco de 2,8 vezes para os participantes com um valor moderado a grave de sintomas depressivos controlando para variáveis confundentes tais como IMC, hábitos tabágicos, consumo de álcool, comorbilidades ou antecedentes familiares de diabetes tipo 2 (Kawakami et al, 1999). Um estudo prospectivo com 72178 enfermeiras ao longo de 4 anos encontrou também um aumento do risco de 2,2 vezes quando havia sintomas depressivos à partida e controlando também para covariáveis múltiplas como sedentarismo e antecedentes familiares de diabetes (Arroyo et al, 2004). Carnethon et al, 2003a, 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, os antecedentes familiares

de diabetes e o sedentarismo. Golden et al, 2004, replicou o estudo anterior, também realizado numa população comunitária com 11 615 participantes. Os indivíduos com sintomas depressivos que atingiam o valor correspondente ao quartil superior da escala na avaliação inicial apresentaram um aumento de 31% no risco de incidência de diabetes tipo 2 após seguimento de 6 anos, controlando para fatores sociodemográficos, metabólicos e comportamentais. Outro estudo epidemiológico de coorte longitudinal num período de cerca de 10 anos, 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), controlando para factores de risco habituais e ainda proteína C reativa e antidepressivos. Os sintomas depressivos associadas à maior incidência de diabetes foram divididos de acordo com 3 possibilidades, ou seja, elevado número à partida, aumento ao longo do estudo ou manutenção em níveis significativos durante o seguimento. Os riscos relativos foram de 1.6 para sintomas elevados inicialmente, 1.5 para aumento dos sintomas durante o seguimento e 1.5 para nível elevado e mantido de sintomas depressivos, e mesmo ajustando para variáveis sociodemográficas, biométricas, comportamentos saudáveis, proteína C reativa e valor da glicohemoglobina inicial, a associação manteve-se significativa, embora mais atenuada. Estes resultados sugerem outro mecanismo não comportamental responsável pela incidência aumentada da diabetes tipo 2. Os antidepressivos não se associaram a maior desenvolvimento de diabetes (Carnethon et al, 2007). Engum et al, 2007, encontraram um risco aumentado para diabetes tipo 2 de 51% ao fim de 10 anos em 37 291 doentes com ansiedade e depressão iniciais, e embora o

controlo de covariáveis sociodemográficas, hábitos de vida, metabólicas e clínicas reduzissem o valor de risco aumentado, não impediam que continuasse significativo. Outro estudo prospetivo epidemiológico realizado durante 23 anos encontrou um risco relativo de 1.62 para a incidência de diabetes tipo 2 em pessoas que apresentavam previamente depressão. Este aumento de 62% era independente dos efeitos dos dados sociodemográficos, IMC, estilos de vida não saudáveis, características da rede social ou antecedentes familiares de diabetes tipo 2. O risco de associação entre depressão e diabetes aumentava quatro vezes nos participantes com menor escolaridade, enquanto que a maior escolaridade anulava o referido risco. Antidepressivos não estavam associados a aumento do risco para diabetes. Neste estudo manteve-se a questão do mecanismo responsável de relação entre depressão e diabetes tipo 2, embora fosse sugerido que a integração social fosse um mecanismo protetor (Mezuk et al, 2008b). Também num estudo retrospectivo, caso-controlo, com duração de 8 anos, o aumento do risco para diabetes tipo 2 foi de 23% na faixa etária 20-50 anos, ajustando para género e frequência de consultas ao médico generalista no ano anterior à data índice (Brown et al, 2005).

Golden et al, 2008, num estudo em que avaliou o efeito bidirecional entre depressão e diabetes tipo 2 numa mesma amostra comunitária seguida ao longo de cerca de 3 anos, demonstrou o aumento do risco de 21% na incidência de diabetes tipo 2 nos participantes com sintomas depressivos à partida. Covariáveis sociodemográficas, biométricas (IMC), metabólicas (lipidemia, pressão arterial, insulinemia), inflamatórias (interleucina 6 e proteína C reativa) e socioeconómicas (escolaridade, rendimento anual) não



explicaram esta associação. Contudo a associação deixou de ser significativa quando o modelo incluiu os hábitos não saudáveis de vida (hábitos tabágicos e alcoólicos, calorias diárias ingeridas, atividade física). Esta associação foi independente de covariáveis como marcadores inflamatórios, a interleucina 6 e a proteína C reativa, que contudo estavam positivamente associados a depressão na linha de base. 6111 indivíduos com 50 ou mais anos foram seguidos durante quase 4 anos num estudo comunitário. O risco relativo de surgir diabetes após detecção de sintomas depressivos foi 1.62, controlando para dados sociodemográficos, nível socioeconómico, comorbilidades, IMC e comportamentos saudáveis. Os antidepressivos não explicaram esta associação. O efeito dos sintomas depressivos na diabetes tipo 2 foi comparável, embora menos, ao do exercício físico. Mais uma vez os autores voltaram-se para mecanismos como o baixo peso ou biológicos para tentar explicar a associação (Demakakos et al, 2010). Campayo et al, 2010 num estudo prospetivo comunitário de 5 anos em população idosa ( $\geq 55$  anos) encontrou um aumento da incidência de diabetes tipo 2 associado a depressão ligeira (risco relativo = 1.66), a depressão não tratada (risco relativo = 1.83) e depressão persistente (risco relativo = 2.09). O tratamento com antidepressivos não se associou com risco de maior incidência de diabetes. O aumento da incidência da diabetes tipo 2 também se verificou numa amostra de enfermeiras seguidas durante 10 anos que apresentaram sintomas depressivos com maior intensidade, diminuindo o valor desta associação de 42 % para 17% quando eram controlados os hábitos saudáveis, nomeadamente o exercício físico, e o IMC. Contudo, a permanência desta associação aponta para um efeito direto da depressão na

incidência da diabetes tipo 2 independente da adiposidade e da atividade. A análise deste efeito estratificando a amostra por participantes com sintomas depressivos, com depressão diagnosticada por médico mas não medicada e com depressão medicada com antidepressivos, encontrou um aumento da incidência de diabetes tipo 2 unicamente nesta última condição clínica. Os antidepressivos inibidores da recaptação seletiva da serotonina ISRS estavam associados a 19% de aumento de risco para aparecimento de diabetes tipo 2, enquanto que os outros antidepressivos (nomeadamente os tricíclicos) apresentavam um valor de 25%. Esta associação deixava de ser significativa quando se introduzia o efeito do IMC, sugerindo a possibilidade de mediação através da adiposidade (Pan et al, 2010).

Uma exceção à tendência que tem vindo a ser descrita ocorreu num estudo prospetivo realizado por Saydah et al, 2003, durante 9 anos numa amostra comunitária com 8870 participantes. À partida, comparando com os indivíduos sem sintomas depressivos, o risco relativo de incidência de diabetes tipo 2 era significativamente maior naqueles que tinham um nível alto e médio de sintomas depressivos, respetivamente 39 e 22%. Contudo, controlando para os fatores sociodemográficos, idade e género, esta associação deixava de ser significativa, o que ainda mais se acentuava quando a educação, o IMC e o exercício físico entravam no modelo preditivo. Estes resultados mantinham-se mesmo estratificando para o peso normal, pré-obesidade e obesidade (Saydah et al, 2003).

Em resumo, vários estudos prospetivos encontram associação entre depressão inicial e incidência de diabetes tipo 2 posteriormente. Alguns controlaram para IMC e comportamentos saudáveis (tabaco, álcool, exercício

físico, dieta), não encontraram mediação entre depressão e diabetes tipo 2, e portanto não explicaram essa associação (Carnethon et al, 2003a; Golden et al, 2004; Arroyo et al, 2004; Engum 2007; Carnethon et al, 2007; Mezuk et al, 2008a). Outros estudos verificaram algum tipo de efeito. Golden et al, 2008 encontrou mediação parcial da associação depressão diabetes através dos estilos de vida saudáveis, Everson-Rose et al, 2004 encontra uma mediação pelo perímetro abdominal numa amostra somente com género feminino e Saydah et al, 2003 reproduz estes resultados com fatores sociodemográficos, biométricos e exercício físico. Em qualquer destes estudos o risco entre depressão e diabetes tipo 2 deixou de ser significativo. O nível socioeconómico tem sido associado a aumento da incidência destas duas doenças, depressão e diabetes tipo 2 em populações comunitárias e em estudos prospetivos (Kosidou et al, 2011; Dinca-Panaitescu et al, 2012), mesmo controlando para comportamentos de risco (ausência de atividade física e obesidade). Não será de admirar que Carnethon et al, 2003a, tenha demonstrado o efeito protetor do nível socioeconómico mais elevado na diminuição da incidência da diabetes após depressão.

Por outro lado, sobre a mediação pelos antidepressivos na incidência da diabetes tipo 2, vários autores não encontraram resultados afirmativos (Everson-Rose et al, 2004; Carnethon et al, 2007; Mezuk et al, 2008b; Campaio et al, 2010). No entanto, no estudo de Pan et al, 2010, houve aumento da incidência de diabetes tipo 2 nos participantes com depressão e tratados com antidepressivos, mas que se anulava com o efeito do IMC. Anderson et al, 2009, encontraram também associação entre uso prolongado (>2 anos) de antidepressivos em doses moderadas a altas e incidência de

diabetes tipo 2, mas num estudo retrospectivo. O aumento do risco foi significativo na amitriptilina, fluvoxamina, paroxetina e venlafaxina. Noutro estudo, desta vez prospectivo com 2.3 anos em média por doente, numa população composta por 3187 participantes obesos e com glicemia de jejum alterada, os sintomas depressivos na linha de base não foram associados a maior incidência de diabetes tipo 2, mas antidepressivos como os ISRS e os ISRSN foram associados, independentemente do aumento de peso. Dos três braços do estudo, ou seja, alteração do estilos de vida e 850 mg de metformina, alteração de hábitos de vida e placebo, e somente alteração de estilos de vida, a metformina revelou ter um efeito protetor sobre o efeito dos antidepressivos (Rubin et al, 2008).

Por fim referir as duas meta-análises realizadas. Knol et al, 2006, numa meta-análise envolvendo 9 estudos prospectivos que decorreram até 2005, concluíram que os adultos deprimidos ou com sintomas depressivos severos 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. Mezuk et al, 2008a, 18 estudos prospectivos foram avaliados, 13 determinando o risco de ocorrer diabetes tipo 2 em relação à depressão com um risco relativo global de 60% [1.6 (IC 95% 1.37 -1.88)] e 7 estudos investigando o risco de aparecer depressão em doentes com diabetes tipo 2 e que correspondeu a risco relativo global de 15% [1.15 (IC 95% 1.02-1.30)].

## II.4.3 Modelos fisiopatológicos da associação Diabetes tipo 2 e Estados

### Depressivos

#### II.4.3.1 *Modelos fisiopatológicos dos estados depressivos*

O processo fisiopatológico da depressão tem sido estudado através de alguns modelos e mediadores que interagem e se completam entre si.

O sistema neuroendócrino, sistema nervoso autónomo e o sistema imunitário são mediadores da adaptação às dificuldades quotidianas. Este processo chama-se alostase, ou seja, manter o equilíbrio através da mudança. Se este processo se prolonga para além da recuperação do equilíbrio, pode originar consequências por desgaste. Chama-se sobrecarga alostática, traduz o preço do excesso adaptativo e está associado ao envelhecimento (McEwen 2003). A etiopatogenia da depressão major está associada à resposta do “stress”, e portanto à alostase e à sobrecarga alostática. Também a diabetes tipo 2 pode relacionar-se com a sobrecarga alostática. Por exemplo, o número de acontecimentos de vida nos últimos 5 anos foi positivamente relacionado com a prevalência de diabetes tipo 2 recém diagnosticada (Mooy et al, 2000).

Uma breve descrição dos mecanismos biológicos relativos à comorbilidade depressão e diabetes tipo 2 é descrita abaixo.

O modelo das monoaminas (serotonina, noradrenalina e dopamina) é sobretudo conhecido por via indireta pelas respostas clínicas à atuação dos fármacos cuja dinâmica é conhecida previamente quanto aos neurotransmissores envolvidos. Contudo a efetividade dos antidepressivos é somente de 60-65% e a resposta ao placebo de 40% (Henn & Vollmayr,

2004). Uma via de metabolismo do triptofano (precursor da serotonina) cerebral tem sido apontada como citotóxica pela produção de ácido quinolínico, agonista dos receptores glutamatérgicos do tipo NMDA (N-metil D-Aspartato), na microglia e diminuição da serotonina disponível com efeito depressivo. Esta via é ativada pelas citocinas inflamatórias através do enzima indoleamina 2,3 dioxigenase – IDO (Dantzer et al, 2011). Face à associação das citocinas com a diabetes tipo 2, nomeadamente através da obesidade, o mecanismo descrito é um candidato para a explicação da comorbilidade depressão e diabetes.

O modelo neuroendócrino assenta no achado frequente (cerca de 60%) de hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal com resistência à retroação negativa da hipercortisolémia na depressão (Kaestner et al, 2005; Gillespie & Nemeroff, 2005). As citocinas podem influenciar a resposta do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal através da inibição da ação dos receptores glucocorticoides e interferindo com a resposta de retroação negativa deste eixo (Miller et al, 2009). Esta alteração contribui para a insulinoresistência e disfunção das células beta pancreáticas (Björntorp et al, 1998; Musselman et al, 2003, 2007). Em dois estudos, realizados em doentes com depressão sem diabetes, a sensibilidade à insulina aumentou após terapêutica farmacológica bem sucedida da depressão major (Okamura et al, 2000; Weber-Hamann et al, 2006), mas noutro, com uma amostra somente do género masculino, tal associação não se verificou (Lawlor et al, 2005). Em doentes com diabetes tipo 2 não foi detetada correlação ( $r_s = 0.007$ ,  $p < 0.942$ ) entre sintomas depressivos e insulino-resistência numa amostra com

541 participantes e sem diferenças entre homens e mulheres (Adriaanse et al, 2006).

O modelo estrutural tem sido estudado diretamente através de imagiologia estática e funcional com demonstração de hiperactividade da amígdala, hipotrofia do hipocampo e hipofunção do córtex pré-frontal. Indirectamente as funções atingidas podem ser detetadas por testes neuropsicológicos (memória, atenção/concentração e função executiva) (Gallagher et al, 2007; Porter et al, 2003). Ao nível celular verifica-se perda de sinapses e atrofia de dendritos por modulação da neuroplasticidade neuronal com vários mecanismos possíveis, ou seja, hipercortisolémia mantida, excesso de citotoxicidade por produção de glutamato ou ainda diminuição da neurogénese por falta de neurotrofinas como o Brain Derived Neurotrophic Factor - BDNF (Pittenger & Duman, 2007; Krabbe et al, 2007).

A disfunção do sistema nervoso autónomo avaliada através da frequência cardíaca elevada e da variabilidade da frequência baixa foi associada prospetivamente à incidência de diabetes tipo 2 em 8.3 anos do estudo (Carnethon et al, 2003b). A disfunção autonómica e a inflamação são mediadores do aumento de risco de morte por doença cardio-vascular associado à depressão numa população idosa ao longo de 15 anos (Kop et al, 2010).

#### II.4.3.2 *Obesidade, inflamação, diabetes tipo 2 e depressão*

O modelo inflamatório decorre do estudo de situações como a maior prevalência de depressão na doença física crónica, sobretudo se está presente o componente inflamatório. Está descrita a melhoria da depressão

comórbida com doenças inflamatórias com tratamento com anti-inflamatórios como o etanercept (Tyring et al, 2006), antagonista da citocina TNF-  $\alpha$  (ou ainda pela indução de sintomas sobreponíveis à depressão (“sickness behaviour”) por administração terapêutica de citocinas pró-inflamatórias (ex<sup>o</sup> interferão alfa IFN- $\alpha$ ). (Lotrich et al, 2007). Os sintomas do “sickness behaviour” como falta de prazer, anorexia, alterações cognitivas, menor libido, fadiga, inibição psico-motora, alterações do sono ou aumento das queixas dolorosas, sobrepõem-se parcialmente aos da depressão (Capuron & Dantzer, 2003). O “sickness behaviour” surge em situações infecciosas, tumorais, auto-imunes e de destruição tecidual, e ainda se associa a baixo-peso no nascimento, envelhecimento, hábitos tabágicos, inatividade ou acontecimentos de vida, obesidade ou processo aterosclerótico (Pickup 2004).

As citocinas são componentes do sistema imunitário inato e podem ser pró-inflamatórias (interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) ou anti-inflamatórias (IL-1Ra, IL-4) com uma ação central e periférica (Schiepers et al, 2005). As citocinas são indutoras de insulino-resistência, aumento da permeabilidade capilar, dislipidemia, hipercortisolemia, aumento da obesidade visceral e do estado de coagulação.

É difícil apartar o modelo etiopatogénico da diabetes tipo 2 do constructo do síndrome metabólico e do seu descritor major, a obesidade central, operacionalizado através da medição do perímetro abdominal (International Diabetes Federation, 2005b). O modelo inflamatório neste contexto pode bem corresponder a um processo comum que liga obesidade, inflamação, diabetes tipo 2 e depressão.



Nas pessoas obesas, o tecido adiposo visceral sofre um processo de inflamação de mecanismo ainda não completamente claro, o qual após iniciado é potenciado por diversas células do tecido adiposo e hepático, como os macrófagos, estendendo-se depois ao músculo esquelético. Este estado pró-inflamatório desencadeado pelas citocinas/adipoquinas, sobretudo a IL-6 (Pradham et al, 2007), será responsável pela indução de insulino-resistência e compromisso da transdução celular do sinal da insulina, diminuindo a ação desta hormona (Maury & Brichard, 2010). O estado de hiperglicemia e hiperinsulinismo consequentes contribuem para a continuação da potenciação desse estado pró-inflamatório e do processo oxidativo celular entretanto posto em movimento e que aumenta a apoptose das células  $\beta$  pancreáticas. O desenvolvimento para diabetes tipo 2 mantém este estado pró-inflamatório com formação de produtos oxidativos mitocondriais ativos (Stuart & Baune, 2012). Este estado pro-inflamatório também tem sido descrito para a depressão (Capuron & Dantzer, 2003; Schiepers et al, 2005) e a associação entre estados depressivos e obesidade está bem demonstrada. Numa meta-análise recente com 18 estudos prospetivos, a obesidade aumentou o risco de incidência de depressão em 55% e, por sua vez, a depressão em 58% a probabilidade de aparecimento de obesidade (Luppino et al, 2010). A Síndrome Metabólica apresenta uma associação bidirecional com a depressão em ambos os géneros e em amostras comunitárias e clínicas sugerindo uma sobreposição de mediadores fisiopatológicos (McIntyre et al, 2007, 2009).

## II.5. ESTADOS DEPRESSIVOS EM DIABETES TIPO 2 E RELAÇÃO COM ADAPTAÇÃO PSICOLÓGICA, “DISTRESS” E ANSIEDADE

A adaptação à doença crónica compreende elementos emocionais, cognitivos e comportamentais. A regulação da afetividade negativa e positiva, o desempenho contingente a exigências colocadas pelo tratamento, a manutenção da funcionalidade quotidiana individual, laboral e social, a reformulação de crenças sobre saúde e doença, a gestão de expectativas sobre si próprio, sobre os outros e sobre o sentido da vida, são questões colocadas a alguém com doença crónica (de Ridder et al, 2008; Sharpe & Curran, 2006; Stanton et al, 2007; Fisher et al, 2001).

Em diabetes tipo 2, as emoções negativas ocorrem com uma prevalência superior àquela que se verifica em populações sem diabetes. Numa amostra de 1029 doentes, com uma duração da diabetes de 11 anos, 66% a fazer insulina e um controlo razoável (HbA1c média=7%), foram avaliadas as atitudes e as reações a vários aspetos relacionados com a doença. O impacto da doença era maior em doentes com doença mais prolongada, pior controlo metabólico, do género feminino e a fazer insulina. O início da insulina representava um ponto de mudança com maior adoção de comportamentos saudáveis e reconhecimento da maior gravidade da diabetes. O momento do diagnóstico motivou ansiedade em 30%, medo em 13%, zanga em 4% e sentimento de injustiça em 12% (Mosnier-Pudar et al, 2009). No entanto, estas reações de adaptação, e nomeadamente aquelas com ansiedade, tem uma duração limitada no tempo e desvanecendo-se com a melhoria clínica obtida pelo tratamento da diabetes (Adriaanse et al, 2004;

Power, 2009). As emoções negativas associadas ao traço, nomeadamente a afetividade negativa, conceptualmente afim à ansiedade e ao neuroticismo (Martin, 2005), foram associadas em diabetes tipo 2 a pior controlo metabólico (Lustman et al, 1991). Contudo, nem sempre as emoções negativas relacionadas com o traço se associam a consequências negativas para os doentes com diabetes tipo 2. Por exemplo, a ansiedade pode ter consequências positivas ou negativas para um doente com diabetes tipo 2 consoante o estado da doença. Antes do diagnóstico facilita a sua detecção mais precocemente, pela maior procura de cuidados médicos motivados pela preocupação e aumento da possibilidade de detecção da doença (Hall et al, 2008). Após o diagnóstico está associado a pior qualidade de vida (Hall et al, 2009). A relação da ansiedade com o agravamento do controlo glicémico foi detetada sobretudo quando a ansiedade se torna clínica (Anderson et al, 2002).

O neuroticismo pode ser prejudicial ou protetor em relação à saúde. Pessoas pessimistas e angustiadas, com tendência ao ressentimento, podem ter menor adesão terapêutica, mais perturbações homeostáticas, menos suporte social e maior risco de desenvolverem estilos de vida prejudiciais. Pelo contrário, noutras pessoas o neuroticismo torna-as mais vigilantes e cumpridoras de regras e de práticas de vida saudável (Friedman, 2008; Lane et al, 2000).

O peso (“distress”) com a diabetes é um importante componente da qualidade de vida de um doente com diabetes tipo 2 (Rubin & Peyrot, 1999) e representa uma avaliação de “distress” emocional específico. O “distress” com diabetes corresponde ao impacto da diabetes na dimensão emocional,

relação com o médico, adaptação ao tratamento e relacionamento interpessoal geral. Instrumentos como os questionários Problems Areas in Diabetes Survey – PAID (Polonsky et al, 1995), Distress Diabetes Scale – DDS (Polonsky et al, 2005), Diabetes Symptom Checklist-Revised (Grootenhuis et al, 1994; Arbuckle et al, 2009) e ATT39 Psychological Adjustment to Diabetes (Dunn et al, 1986) têm sido usados na avaliação do “distress” com a diabetes. O questionário ATT39 original permitiu a obtenção de seis subescalas, a saber, “stress” com a diabetes, “coping”, alienação-cooperação (técnico de saúde e pessoa com diabetes), convicção mórbida e tolerância à ambiguidade (Dunn et al, 1986). O ATT39 demonstrou ter capacidade preditora do controlo metabólico, em particular a sua subescala do “coping” disfuncional. Um questionário mais reduzido de 19 itens foi extraído do original e denominado “Integração da diabetes” reunindo num único fator o núcleo de questões com mais “peso” nesse conceito adaptativo (Welch et al, 1996). A covariância entre os valores de “distress” com a diabetes detetados por estes instrumentos é a regra. Por exemplo, a adaptação psicológica à diabetes medida pela ATT19 partilha com o “distress” da diabetes medido com a PAID uma sobreposição considerável. Explicou 48% da variância desta última num estudo feito numa população com diabetes de ambos os tipos (Welch et al, 1997). Por análise factorial do questionário ATT39 (versão portuguesa) aplicado numa amostra de doentes com diabetes de ambos os tipos, obtivemos um questionário de 18 itens que tinha 15 itens do ATT19 e também replicava em larga medida o núcleo central do ATT39 (Gois et al, 2006). O valor do alfa de Cronbach foi de 0.82 e

correlacionou-se com o controlo metabólico (coeficiente de Pearson =  $-.205$ ;  $p < 0.05$ ).

Uma integração satisfatória da diabetes reflete-se, por exemplo, na esperança de ter uma vida normal, não sentir que houve mudanças na personalidade por ter diabetes, não encarar a diabetes como o pior que lhe aconteceu na vida ou não sentir uma condenação a ter de viver com uma doença crónica (Gois et al, 2006). Por outro lado, as dimensões relacionadas com “distress” específico da diabetes associam-se naturalmente ao “distress” não específico e nomeadamente aos sintomas depressivos sub-clínicos e à própria depressão clínica (Pouwer et al, 2005; Gois et al, 2010). A correlação entre “distress” específico da diabetes tipo 2 e sintomas depressivos e depressão clínica foi significativa e respetivamente de 0.48 e 0.16 (Fisher et al, 2007). Embora “distress” com diabetes, sintomas depressivos e depressão clínica abranjam fenómenos afins, há diferenças qualitativas que são visíveis na associação com variáveis de adesão terapêutica e metabólicas na diabetes tipo 2.

O “distress” com diabetes tem sido a dimensão psicológica mais associada a marcadores comportamentais e biológicos, nomeadamente, autocontrolo, adesão terapêutica, dieta, exercício físico (Fisher et al, 2007; Delahanty et al, 2007; Welch et al, 1997; Polonsky et al, 1995) e controlo glicémico (Fisher et al, 2010; Nichols et al, 2000; Delahanty et al, 2007; Polonsky et al, 1995). Por regime terapêutico, o “distress” é mais elevado nos doentes com diabetes tipo 2 a fazer insulina em relação aos que fazem antidiabéticos orais ou somente dieta (Delahanty et al, 2007). Como vimos acima, a terapêutica com insulina associou-se a depressão tanto transversal como prospetivamente

(Power et al, 2005; Pan et al, 2010). No estudo prospetivo durante 18 meses realizado por Fisher et al, 2008 em 506 doentes com diabetes tipo 2, o “distress” com diabetes e os sintomas depressivos tiveram um aumento de prevalência inicial, respetivamente de 18% e 22.6%, para 29.2% e 34.4%, no final dos 18 meses, o que equivaletu a um aumento de mais de 60%. Ao longo do seguimento, tanto o “distress” com a diabetes como os sintomas depressivos foram 60% e 110% mais persistentes que a depressão maior. A associação com a hiperglicemia existia transversalmente como o “distress” e os sintomas depressivos, mas não com a depressão maior. Contudo prospetivamente somente o “distress” predisse a variação da glicohemoglobina ao longo do tempo (Fisher et al, 2010). O peso emocional das complicações tardias, acontecimentos de vida negativos, “stress” quotidiano crónico, as dificuldades no manejo da dieta e do exercício físico e antecedentes recentes de depressão são preditores do “distress” específico da diabetes (Fisher et al, 2009). Ou seja, também o stress derivado da ocorrência de acontecimentos de vida negativos sem relação com diabetes aumenta o desgaste provocado pelo mau controlo metabólico e pelas complicações crónicas com aumento do “distress” específico (Fisher et al, 2009). Existe uma provável bidirecionalidade entre “distress” com diabetes e o controlo metabólico, ou seja, quando um doente tem mau controlo desencadeia “distress” e quando este aumenta reflete-se na deterioração do controlo da glicemia, persistindo a associação entre ambos longitudinalmente.

Os sintomas depressivos sub-clínicos podem ser encarados como medida de “distress” geral covariando com o “distress” específico da diabetes (Fisher et

al, 2007). A sua associação com depressão clínica é também parcial, mesmo quando se utiliza um ponto de corte nos questionários para considerar existir depressão major. Ou seja, nem todos os indivíduos com depressão major por questionário tem depressão major por entrevista clínica. Em doentes sem diabetes, somente cerca de dois terços dos doentes diagnosticados por questionário de autopreenchimento com ponto de corte suficiente atingiam o diagnóstico por entrevista clínica (Fechner-Bates et al, 1994). Em doentes com diabetes tipo 2 esta proporção diminuiu para menos de um terço de doentes com diagnóstico sobreponível (Fisher et al, 2007). Tendo em conta que a entrevista clínica é o “gold standard”, há cerca de 30% de falsos positivos na determinação da depressão major por questionário em sujeitos sem diabetes e cerca de 60% de falsos positivos nos doentes com diabetes tipo 2.

Os doentes com diabetes tipo 2 podem ter “distress” inespecífico correspondendo a sintomas depressivos sub-clínicos e podem não corresponder àquilo que conceptual e empiricamente é considerado depressão. Tendo em conta que este distress inespecífico, a sintomatologia depressiva subclínica, covaria com o “distress” específico da diabetes, compreende-se que esteja associada, embora menos, a marcadores comportamentais da diabetes tipo 2, como adesão terapêutica (Chiechanowski et al, 2000; Black et al, 2003; Fisher et al, 2007; Gonzalez et al, 2007, 2008) ou mesmo mortalidade (Black et al, 2003), mas nem sempre diretamente a marcadores biológicos como o controlo metabólico (Nakahara et al, 2006; Engum et al, 2005; Chiechanowski et al, 2000; Katon et al, 2005; Fisher et al, 2007, 2010). Os sintomas depressivos em doentes com

depressão clínica correspondem a queixas como o humor depressivo, a anedonia ou a ideação suicida. Mas sem depressão clínica, em vez desses sintomas depressivos surgem nos mesmos doentes mais os receios hipocondríacos e a insónia, ou os sintomas somáticos sobreponíveis aos da diabetes que passam a ser mais detetáveis, como astenia, alterações do apetite, lentificação (Fisher et al, 2007; Bryan et al, 2008; Esbitt et al, 2013). E se bem que os questionários de autopreenchimento têm habitualmente grande sensibilidade com falsos positivos frequentes para depressão major sobretudo em doentes com diabetes, contudo também há doentes deprimidos diagnosticados por entrevista clínica que obtêm uma pontuação abaixo do ponto de corte para depressão nos questionários. Nestes casos são falsos negativos e que podem chegar aos 30% (Fisher et al, 2007), o que baixa também a especificidade e coloca a necessidade de ponderação nas recolhas de amostras para o estudo da depressão com base em rastreio por questionário (Coyne, 1994).

Apesar de tudo, a determinação da depressão por entrevista diagnóstica continua ser a exceção e não a regra nos estudos consultados (Eaton et al, 1996; Campayo et al, 2010; Black et al, 2003; Fisher et al, 2007). A heterogeneidade etiopatogénica da depressão major e as diferenças parciais nas populações de doentes com diabetes tipo 2 correspondentes a distress com diabetes, sintomas depressivos sub-clínicos e diagnóstico de depressão major decerto contribuem para diferenças nos resultados (Winokur 1997, Gonzalez et al, 2011; Fisher et al, 2010). De fato, os critérios para diagnosticar a depressão major tornaram-se exclusivamente descritivos, ateoréticos, nas classificações atuais, com o correspondente aumento da



fidelidade na sua aplicação tanto clínica como epidemiológica em qualquer parte do mundo, o que tem permitido comparar universalmente resultados de investigações (Horowitz & Wakefield, 2007). Por outro lado, a necessidade de fidelidade diagnóstica, descontextualizou a depressão de acontecimentos de vida e relegou a categoria reativa para um diagnóstico residual. Alguma “tristeza adaptativa” pode ser considerada patológica fruto desta necessidade descritiva não etiológica, mas reduzindo a possibilidade de intervenção clínica na sua abordagem mais complexa e orientada, e permitindo a “psiquiatrização” excessiva (Horowitz & Wakefield, 2007). A tendência atual procura valorizar na clínica o “distress” com a diabetes enquanto factor preditor de depressão em diabetes tipo 2 e determinante clínico a ter em conta nos tratamentos da depressão, para evitar tratar a depressão descontextualizada da diabetes (Gonzalez et al, 2010; Fisher et al, 2010; Esbitt et al, 2013). A investigação clínica pode tentar obter relação entre subpopulações de doentes com características de traço ou modos de expressão sintomática depressiva e “distress” com a diabetes, e tentar otimizar os resultados da intervenção terapêutica tornada mais dirigida.

## II.6. ESTADOS DEPRESSIVOS EM DIABETES TIPO 2 E TEMPERAMENTO

A noção de temperamento corresponde a um dos conceitos usados para definir características duradouras dos indivíduos, genericamente conhecidas como traços. Traços traduzem modos de ser em contraposição ao modo de estar, ou seja ao estado, cujo nome deriva desta condição de transitoriedade. São exemplo desta acepção, o temperamento depressivo e os estados depressivos. O temperamento pode definir-se como um núcleo biológico e temporalmente estável, assente num património genético e constitucional, associado aos níveis de atividade, ritmos endógenos e tendências do humor do indivíduo (Akiskal et al, 1983). Outros 2 conceitos que também identificam condições estáveis são o carácter e a personalidade. O carácter está mais associado às competências adquiridas pelo indivíduo ao longo do seu crescimento, nomeadamente características interpessoais originadas na adaptação entre tendências constitucionais inatas e contexto familiar e social envolvente. A personalidade é um constructo fenotípico mais lato e que abrange temperamento e carácter e ainda traços psicológicos e comportamentais (Akiskal et al, 1983; Akiskal, 1996). Kraepelin quando descreve os estados afetivos maníaco-depressivos a que chamou fundamentais incorporou alterações que surgem nos intervalos livres entre os episódios afetivos clínicos de mania e/ou depressão. São disposições temperamentais subclínicas em que está ausente o desenvolvimento completo da doença afetiva, adquirindo um valor prodrómico ou residual específico em relação a esta (Kraepelin, trad. 2006 ). Kraepelin descreveu 4 constituições afetivas dentro desta concepção temperamental: depressiva,

maníaca, irritável e ciclotímica. Akiskal e colegas desenvolveram esta noção de espectro entre predisposições temperamentais fundamentais enquanto expressão de formas atenuadas de doenças afetivas e as doenças clinicamente evidentes. Há uma gradação de gravidade e incapacidade pautando a manifestação de um processo no qual fatores genéticos, do desenvolvimento e de género originam uma desregulação sub-afetiva temperamental, a qual por sua vez vai criar as alterações biológicas e as condições de vida que despoletam os episódios clínicos (Akiskal, 1995). Posteriormente, um quinto temperamento, o temperamento ansioso, foi considerado, enquanto predisposição para a perturbação de ansiedade generalizada (Akiskal, 1998).

No que concerne o presente trabalho sobre estados depressivos e diabetes tipo 2, o temperamento com maior interesse é o temperamento depressivo e em seguida o temperamento ansioso, tendo em conta a ocorrência simultânea de estados depressivos e ansiosos. Num estudo prospectivo em doentes com diabetes tipo 2, 30% dos doentes com depressão major e 50% com perturbação de ansiedade generalizada apresentavam critérios para um duplo diagnóstico de ambas as situações (Fisher et al, 2008). O indivíduo com temperamento depressivo demonstra uma atitude pouco afirmativa e tímida, com desempenho diário ligado a rotinas e tensão emocional crónica tristonha. O temperamento ansioso apresenta uma tendência exagerada para a preocupação. Conceitos como o neuroticismo ou afetividade negativa, que refletem uma tendência para a vulnerabilidade ao stress com indecisão, sensibilidade à frustração, escrupulosidade, baixa auto-estima, apresentam sobreposição parcial com estes dois tipos de temperamento em pessoas sem

diabetes (Rozsa et al, 2008). O neuroticismo tem sido estudado tanto em populações clínicas, onde revela um aumento transitório durante as situações de estado depressivo (Ormel et al, 2004), como em populações comunitárias, enquanto fator de risco para o desenvolvimento de estados depressivos ou ansiosos, as chamadas “distress disorders” (Clark et al, 1994; Kendler et al, 1993). Num estudo prospectivo comunitário com mais de 25 anos de duração e 20 692 participantes o neuroticismo foi fortemente preditivo do aparecimento e duração de depressão major. Esta associação entre neuroticismo e depressão major foi explicada parcialmente por fatores genéticos comuns partilhados com um grau de correlação entre 0.46 a 0.47 (Kendler et al, 2006).

Em diabetes tipo 2 há poucos estudos sobre características duradouras dos doentes e estados depressivos. Contudo, alguns têm sido publicados avaliando variáveis interpessoais, comportamentais e biológicas.

Um dos conceitos que aborda uma característica tendencialmente estável, é o conceito de vinculação. A vinculação refere-se a um sistema comportamental proposto por Bowlby (1973, 1980) de procura pela criança de uma figura securizante em momentos de stress, perigo ou situações desconhecidas. Esse sistema também funcionaria permanentemente num nível mínimo. O reconhecimento da existência de diferenças individuais na vinculação permitiu ainda desenvolver um modelo onde as diferentes experiências de interação infantil com a figura de vinculação influenciariam a organização futura do tipo predominante de vinculação, conferindo-lhe alguma especificidade e plasticidade.

A vinculação no adulto surge assim conceptualizada em 3 formas distintas: 1) vinculação como estado, por exemplo perante situações de stress; 2) vinculação como traço, com tendência a fazer relações de vinculação similares ao longo da vida; 3) vinculação enquanto processo de interação no contexto de uma ligação específica (Canavarro et al, 2006). Baseando-se nas representações que o indivíduo tem sobre si próprio e sobre os outros, Bartholomew & Horowitz, 1991, propuseram um modelo classificativo da vinculação no adulto com 4 possibilidades: 1) vinculação segura, com experiência positiva persistente com a figura cuidadora infantil, sentindo-se confortável consigo próprio e dependendo dos outros, que facilmente o tranquilizam; 2) vinculação ansiosa, com inconsistência nos cuidados prestados durante a infância, com baixa auto-estima e necessitando da aprovação sistemática dos outros; 3) vinculação evitante-desligada, com figura cuidadora emocionalmente distante, tendente a desenvolver estratégias de auto-suficiência e não acreditando que consigam corresponder às suas necessidades; 4) evitante-receoso, com possível experiência vinculativa infantil rejeitante, e desejo de estar com outros, mas simultaneamente medo de rejeição.

O estilo de vinculação evitante-desligado, onde predomina o sentimento de invulnerabilidade do próprio e a desvalorização dos cuidados e competências dos outros, tem sido associado a falta de adesão ao tratamento com antidiabéticos orais, dieta, exercício físico, cuidados com os pés e mudança de hábitos tabágicos, embora estes resultados melhorem quando a relação médico-doente é mais satisfatória (Ciechanowski et al, 2001, 2004). A vinculação ansiosa associou-se a menor risco de pior controlo metabólico,

provavelmente por estes doentes terem maior tendência para dependerem dos outros tentando cumprir conscienciosamente o que esperam deles (Ciechanowski et al, 2004). Noutro estudo de observação longitudinal, a diminuição da depressão ao longo de 10 meses associou-se a aumento da capacidade para os doentes dependerem de outras pessoas, enquanto que o aumento da depressão relacionou-se diretamente com o sentimento acrescido de não se sentirem dignos de atenção por parte das outras pessoas (Ciechanowski et al, 2005).

O temperamento ansioso relacionou-se inversamente com a HbA1c, ou seja associou-se a melhor controlo metabólico, numa amostra de pessoas com diabetes tipo 2 recém-diagnosticada (Hall et al, 2008). Este efeito era mais evidente em doentes mais jovens, ou seja, neste grupo o valor da HbA1c era mais baixo naqueles que apresentavam maior temperamento ansioso. Nas pessoas mais jovens a tendência para apresentarem maior deterioração metabólica era impedida pela presença de temperamento ansioso (Hall et al, 2008). Este resultado sugere que o temperamento ansioso pode facilitar o rastreio mais precoce da diabetes tipo 2 em pessoas com maior tendência para a preocupação e possível maior valorização de sintomas somáticos ou procura de cuidados com aumento da probabilidade de diagnóstico accidental. No entanto, 6 meses após o diagnóstico a pré-disposição constitucional para a ansiedade não se associou a melhoria comportamental, como mudança na dieta e antes pelo contrário, os indivíduos com excessivo temperamento ansioso apresentaram pior adesão ao exercício físico e índice mais baixo de qualidade de vida (Hall et al, 2009).

Dois outros estudos, conduzidos em pessoas com diabetes tipo 2 sem depressão produziram resultados contraditórios quanto ao controle metabólico. Uma associação prospectiva entre neuroticismo e melhor controle metabólico (Lane et al, 2000) e outra negativa entre pessoas com traços de timidez e menor resiliência (Lustman et al, 1991) revelam uma área não totalmente esclarecida. No estudo de Lane et al, 2000, também os participantes com mais altruísmo revelaram pior controle da glicemia após o seguimento. Para os autores algum egoísmo pode ser benéfico para uma maior motivação e atividade para cumprir com a exigência colocada pela diabetes e seu tratamento.

A concepção dos estados fundamentais depressivos e ansiosos aplicada aos estados depressivos e ansiosos em diabetes tipo 2 pode contribuir para detetar características clínicas mais associáveis a variáveis comportamentais e metabólicas da diabetes.





### **III. INVESTIGAÇÃO**

#### **III.1 OBJETIVOS**

O objetivo geral do presente trabalho incidiu no estudo dos estados depressivos em diabetes tipo 2, e de modo mais particular em quatro áreas, a saber: a) prevalência em amostra clínica portuguesa dos estados depressivos e fatores associados; b) consequência dos estados depressivos sobre a adaptação psicológica à diabetes; c) consequência de condições psicossociais de risco para incidência de estados depressivos sobre o controlo glicémico; d) resposta à terapêutica com psicoterapia interpessoal versus sertralina em estados depressivos.

Os objetivos foram estudados em amostras clínicas recolhidas em 3 consultas especializadas no tratamento da diabetes: Consulta de Metabolismo, Diabetes e Nutrição do Hospital de Santa Maria, Consulta de Diabetes da Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal e Consulta de Diabetes do Centro de Saúde de Alfoanelos (Brandoa-Amadora).

A prevalência dos estados depressivos em amostra clínica foi obtida através de um rastreio abrangendo 997 doentes com diabetes tipo 2.

Três estudos transversais, observacionais, com 121, 90 e 273 doentes, permitiram determinar a consequência dos estados depressivos sobre a adaptação psicológica à diabetes e de condições psicossociais de risco para incidência de estados depressivos sobre o controlo glicémico.

O estudo de tipo clínico-experimental, permitiu avaliar a resposta à terapêutica com psicoterapia interpessoal versus sertralina em estados depressivos.

Houve sobreposição de amostras entre a amostra de prevalência (n=997) e a do estudo transversal sobre estados depressivos, vulnerabilidade ao stress, ansiedade e controlo metabólico (n=273) e a do estudo sobre estados depressivos e tratamento da depressão major com psicoterapia interpessoal versus com antidepressivo (sertralina) (n=34).

Os outros 2 estudos sobre estados depressivos, temperamento afetivo e controlo metabólico (n=90) e estados depressivos e adaptação psicológica à diabetes (n=121) foram efetuados com amostras independentes.

## III.2 ESTUDOS

### III.2.1 ESTADOS DEPRESSIVOS - PREVALÊNCIA EM AMOSTRA CLÍNICA

**Introdução:** Em Portugal existe atualmente mais de um milhão de pessoas com diabetes tipo 2 (Gardete-Correia et al, 2010). A depressão é cerca de uma vez e meia mais frequente entre essas pessoas do que naquelas sem doenças crónicas (Anderson et al, 2001). O tratamento da depressão em diabetes traduz-se numa melhoria clínica da depressão e num melhor prognóstico da diabetes (Katon & van der Feltz-Cornelis, 2010b). A detecção da depressão em populações clínicas com diabetes diagnosticada permite caracterizar a prevalência desta comorbilidade e intervir mais precocemente. A ausência de estudos deste tipo em Portugal acentua a necessidade destas intervenções. Sendo a ansiedade uma coocorrência frequente com depressão (Fisher et al, 2008) e um fator de risco para esta última (Hermanns et al, 2005; Katon et al, 2004d), procurámos responder à pergunta sobre qual o valor da prevalência pontual da depressão e também da ansiedade consideradas patológicas numa amostra clínica portuguesa de pessoas com diabetes tipo 2 e quais os preditores sociodemográficos independentemente associados.

**Metodologia:** O estudo observacional transversal foi realizado com uma amostra constituída por 997 doentes com diabetes tipo 2 oriundos de 3 consultas especializadas – Consulta de Metabolismo, Diabetes e Nutrição do

Hospital de Santa Maria, Consulta de Diabetes da Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal, Consulta de Diabetes do Centro de Saúde de Alfovelos (Brandoa-Amadora). A amostra foi recolhida convidando pessoas com diabetes tipo 2 que esperavam pela sua vez para serem atendidas na sua consulta regular de diabetes. Após explicação do objetivo da sua participação, 997 aceitaram sendo possível o preenchimento dos dados sociodemográficos e a aplicação da versão portuguesa da escala HADS – Hospital Anxiety Depression Scale (Zigmond & Snaith, 1983; Pais-Ribeiro et al, 2007).

**Resultados e Discussão:** A prevalência pontual da depressão medida por este questionário, ou seja correspondente à proporção de participantes que apresentaram um ponto de corte igual ou superior a valor de 8, considerado o limiar da patologia, foi de 25.4% na amostra total. Este valor confirma valores obtidos por outros autores quando a determinação se faz por questionários de autopreenchimento (Gavard et al, 1993; Anderson et al, 2001; Fisher et al, 2007). Não é significativa a diferença entre os três grupos onde se fez a recolha da amostra ( $P = 0.251$ ), o que atesta bem da uniformidade e generalização desta situação em comorbilidade com a diabetes tipo 2, embora seja esperada uma maior prevalência por se tratarem de populações em consultas especializadas e com diabetes mais grave (Quadro 1).

Quadro 1. Características sociodemográficas, depressão e ansiedade patológicas e análise das diferenças entre os participantes dos três grupos da amostra

	<b>Total</b> <i>n</i> = 997	<b>H S Maria</b> <i>n</i> = 307	<b>A P D P</b> <i>n</i> = 628	<b>C Saúde</b> <b>Alfornelos</b> <i>n</i> = 62	<b>P</b>
Idade (anos)	57.37 (6.02)	58.87 (6.79)	57.72 (5.51)	56.30 (6.35)	0.301
Género (♂)	519 (52.1%)	159 (51.8%)	329 (52.4%)	31 (50.0%)	0.932
Escolaridade (anos)	6.29 (3.70)	5.99 (3.47)	6.57 (3.90)	4.85 (1.89)	<b>0.006</b>
HADS depressão	5.26 (3.92)	5.32 (3.94)	5.12 (3.91)	5.84 (3.78)	0.251
HADS depressão ≥ 8	253 (25.4%)	83 (27.0%)	153 (24.4%)	17 (27.4%)	0.630
HADS ansiedade	5.26 (3.92)	6.89 (4.28)	7.73 (4.06)	6.85 (3.52)	<b>0.003</b>
HADS ansiedade ≥ 8	435 (43.6%)	120 (39.1%)	290 (46.2%)	25 (40.3%)	0.105

*Resultados: média (desvio-padrão) ou n (%); P obtido por teste Kruskal-Wallis ou qui-quadrado  $X^2$*

A associação independente da menor escolaridade com a depressão também se encontra descrita (Katon et al, 2004d), tal como a maior prevalência no género feminino (Nichols & Brown, 2003) constituindo fatores inespecíficos associados a depressão sem ou com diabetes. Por outro lado, a prevalência simultânea de depressão e ansiedade tem sido descrita (Fisher et al, 2008). Nesse estudo cerca de um terço dos doentes com depressão major e cerca de 50% dos que tinham o diagnóstico de perturbação de ansiedade generalizada (um estado de ansiedade crónico) tinham critérios para um duplo diagnóstico de ansiedade e depressão. Também nós encontramos uma associação independente entre depressão e ansiedade no nosso estudo de prevalência (Quadro 2).

Quadro 2. Factores associados à depressão e ansiedade patológicas ajustando para as outras variáveis por regressão logística

	HADS depressão ≥ 8	HADS ansiedade ≥ 8
Idade	1.00 (0.97-1.03); 0.861	0.99 (0.97-1.02); 0.654
Género (♂ =1)	0.56 (0.40-0.78); <b>0.001</b>	0.32 (0.24-0.42); <b>&lt;0.001</b>
Escolaridade	0.94 (0.89-0.98); <b>0.017</b>	0.98 (0.94-1.02); 0.268
HADS ansiedade (≥ 8 =1)	5.91 (4.18-8.35); <b>&lt;0.001</b>	-

Resultados: Odds Ratio (IC 95%); P

### III.2.2 ESTADOS DEPRESSIVOS E ADAPTAÇÃO PSICOLÓGICA À DIABETES

#### **Resumo do artigo**

**Introdução:** A adaptação psicológica a qualquer doença crónica, como por exemplo à diabetes mellitus, requer um processo dinâmico de transação assente numa reestruturação da experiência subjetiva da doença. São importantes conceitos como o sentimento de afastamento ou proximidade sentido pelo próprio entre si mesmo e a doença e a valoração do “peso” desta última sobre a saúde e bem estar geral vivenciado pelo doente.

Uma melhor adaptação psicológica à doença crónica foi descrita se houver separação entre o sujeito e doença, ou seja, no caso da diabetes, se esta se tornar um desafio objectivo e não uma ameaça com a qual a pessoa se identifica e conflui. A pessoa consideraria a diabetes como mais uma coisa que tem para resolver para além de muitas outras, não se referindo a si própria como uma pessoa diabética, mas antes como alguém que tem algo objectivo a que chama diabetes. Esta noção subjetiva de afastamento da doença em relação ao si próprio poderia reforçar a adaptação psicológica e comportamental à diabetes e ao seu tratamento. Todavia, a presença de depressão ou de dor pode aumentar a noção subjetiva de sofrimento e de proximidade ou mesmo intrusividade da doença em relação ao próprio, como acontece por exemplo em doenças inflamatórias agudizadas.

Uma melhor adaptação à doença crónica pode ainda conduzir a um processo de reformulação positiva, com reconhecimento pelo próprio de competências

e capacidades adquiridas ao longo dessa adaptação ou da redefinição de valores e prioridades de acordo com limitações impostas pela doença, com aumento da percepção de controlo sobre a doença e maior valorização pessoal. Esta reformulação, permite "ver o lado positivo" da sua condição de doente e encarar a doença como promotora de crescimento pessoal.

Embora se prefira atualmente utilizar a designação de pessoa com diabetes em vez de pessoa diabética, para realçar a importância da pessoa que vive com esta doença crónica, tal aspeto não se encontra totalmente estudado do ponto de vista da associação com a adaptação à diabetes. Tal como não se conhece o impacto que a depressão possa ter nesta associação, nem na reestruturação positiva relacionada com a diabetes e respetivo processo adaptativo.

O estudo que realizámos procurou responder à questão sobre a associação entre sintomas depressivos, adaptação psicológica à diabetes e representações relacionadas com a doença (proximidade / afastamento em relação ao próprio e ganhos / perdas com a diabetes). A associação com as representações foi analisada em separado e agrupando proximidade e distância com ganhos e perdas em quatro grupos (proximidade com ganhos, proximidade com perdas, afastamento com ganhos, afastamento com perdas).

### **Metodologia:**

O estudo foi de tipo observacional transversal e a amostra utilizada foi composta por 121 doentes adultos maioritariamente com diabetes tipo 2 (66.1%) seguidos na Consulta de Diabetes, Metabolismo e Nutrição do Hospital de Santa Maria. Os doentes foram avaliados quanto às



características sociodemográficas e clínicas, adaptação psicológica à diabetes e sintomatologia depressiva e ansiosa. A adaptação psicológica à diabetes foi determinada através da aplicação de escala por nós adaptada, a “ATT18” (Dunn et al, 1986; Gois et al, 2006). A sintomatologia depressiva e ansiosa foi detetada com a versão portuguesa da escala “Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS” (Zigmond & Snaith, 1983; Pais Ribeiro et al, 2007). Comparações bivariadas foram feitas entre os grupos que referiram serem diabéticos e terem diabetes, terem ou não ganhos com a diabetes e terem ou não perdas com a diabetes. O estudo da associação independente dos sintomas depressivos com as representações ter diabetes / ser diabético, ganhos / perdas e os grupos compostos por estas variáveis duas a duas, ajustando para as restantes variáveis sociodemográficas, clínicas e psicológicas, foi obtido através da aplicação de regressões logísticas.

**Resultados:** Não havia mais sintomas depressivos nos doentes que diziam ser diabéticos em relação aos que diziam ter diabetes. Também não havia diferenças quanto a sintomas depressivos entre os doentes que referiam perdas com a diabetes e os que afirmaram não as terem. No entanto, os doentes que revelavam ter algum ganho com a diabetes tinham menos sintomas depressivos que aqueles que referiam não o ter. Em regressão logística os sintomas depressivos aumentavam a probabilidade de ausência de utilidade associada à diabetes sem ajustamento para outras covariáveis. No modelo global deixava de ser significativa tal associação. A correlação entre os sintomas depressivos e a adaptação psicológica à diabetes era significativa e inversa, ou seja, quanto mais sintomas depressivos, menor adaptação.

**Discussão e conclusões:** Os resultados deste estudo apontam para uma ausência de ligação entre o estado afetivo depressivo e a escolha pela autodefinição de ser diabético ou ter diabetes. Não parece pois haver uma regulação emocional associada a esta escolha. Pode derivar mais de questões de identidade ou agência ligadas ao tipo de diabetes como se verificou entre diabetes tipo 1 e a autodefinição de ser diabético. Os doentes que afirmaram ter mais perdas com a diabetes não tinham significativamente mais sintomas depressivos em relação aos que diziam não as ter. As perdas com a diabetes foram reportadas em 84.3% dos doentes, contra 15.7% dos que disseram ter ganhos. Os resultados sugeriram que as perdas foram transversais e generalizadas, e não era preciso estar deprimido para as reportar. Já no respeitante aos aspetos positivos com a diabetes foi significativa a maior presença de sintomas depressivos entre os que referiram não os terem. Este achado sugere maior dificuldade na reestruturação positiva entre as pessoas em estado mais depressivo, no qual o pessimismo deve impedir tirar algum proveito duma situação crónica como a diabetes. A associação inversa entre adaptação psicológica e sintomas depressivos reforça o achado anterior, ou seja quem tinha mais sintomas depressivos estava menos adaptado à diabetes. O facto da associação independente entre sintomas depressivos e falta de alguma utilidade com a diabetes se tornar não significativa quando se ajusta para outras variáveis sugere mediação doutras variáveis naquela associação. Por exemplo, nas pessoas com diabetes e depressão a fraca adaptação à diabetes pode mediar e dificultar a reformulação positiva de algum ganho com a sua condição de doença crónica.

Gois CJ, Ferro AC, Santos AL, Sousa FP, Ouakinin SR, Carmo I, Barbosa AF. Psychological adjustment to diabetes mellitus: highlighting self-integration and self-regulation. *Acta Diabetol* 2010;DOI 10.1007/s00592-010-0191-7

Gois CJ, Ferro AC, Santos AL, Sousa FP, Ouakinin SR, Carmo I, Barbosa AF. Psychological adjustment to diabetes mellitus: highlighting self-integration and self-regulation. *Acta Diabetol* 2010;DOI 10.1007/s00592-010-0191-7

Gois CJ, Ferro AC, Santos AL, Sousa FP, Ouakinin SR, Carmo I, Barbosa AF. Psychological adjustment to diabetes mellitus: highlighting self-integration and self-regulation. *Acta Diabetol* 2010;DOI 10.1007/s00592-010-0191-7

Gois CJ, Ferro AC, Santos AL, Sousa FP, Ouakinin SR, Carmo I, Barbosa AF. Psychological adjustment to diabetes mellitus: highlighting self-integration and self-regulation. *Acta Diabetol* 2010;DOI 10.1007/s00592-010-0191-7

Gois CJ, Ferro AC, Santos AL, Sousa FP, Ouakinin SR, Carmo I, Barbosa AF. Psychological adjustment to diabetes mellitus: highlighting self-integration and self-regulation. *Acta Diabetol* 2010;DOI 10.1007/s00592-010-0191-7

Gois CJ, Ferro AC, Santos AL, Sousa FP, Ouakinin SR, Carmo I, Barbosa AF. Psychological adjustment to diabetes mellitus: highlighting self-integration and self-regulation. *Acta Diabetol* 2010;DOI 10.1007/s00592-010-0191-7



Gois CJ, Ferro AC, Santos AL, Sousa FP, Ouakinin SR, Carmo I, Barbosa AF. Psychological adjustment to diabetes mellitus: highlighting self-integration and self-regulation. *Acta Diabetol* 2010;DOI 10.1007/s00592-010-0191-7

Gois CJ, Ferro AC, Santos AL, Sousa FP, Ouakinin SR, Carmo I, Barbosa AF. Psychological adjustment to diabetes mellitus: highlighting self-integration and self-regulation. *Acta Diabetol* 2010;DOI 10.1007/s00592-010-0191-7

### III.2.3 ESTADOS DEPRESSIVOS, TEMPERAMENTO AFETIVO E CONTROLO METABÓLICO EM DIABETES TIPO 2

#### **Resumo do artigo**

**Introdução:** A comorbilidade da diabetes tipo 2 com os sintomas depressivos e depressão tem sido estudada sobretudo pela importância das consequências comportamentais ou metabólicas associadas. E se bem que um pior controlo metabólico tenha sido associado a depressão, nem todos os estudos replicam este resultado. O “distress” com a diabetes, um conceito largamente sobreponível à adaptação psicológica à diabetes, e que traduz o impacto psicossocial para o doente da diabetes e respetivo tratamento, tem contudo demonstrado uma sistemática relação com o controlo metabólico. Sendo um “distress” específico, não deixa naturalmente de se correlacionar com o “distress” inespecífico que os sintomas depressivos traduzem. Para além destes marcadores do “distress” enquanto estado, outros existem, como o temperamento ou a personalidade, afins à noção mais duradoura de traço e que também têm sido associados a “distress” inespecífico, como a maior incidência e agravamento dos sintomas depressivos. A presença destes traços levanta a hipótese de mais consequências na adaptação e impacto em relação à diabetes ou no controlo da glicemia nos doentes com tais características. O seu estudo em diabetes tipo 2 pode contribuir para determinar a influência destes traços na dificuldade na adaptação à doença ou na manutenção do controlo metabólico mesmo na presença de sintomas

depressivos. Contudo o estudo da associação da personalidade ou do temperamento com o “distress” específico da diabetes e com o controlo metabólico, tem sido escasso e com resultados contraditórios.

As perguntas que este estudo pretendeu responder foram: (1) Os doentes com diabetes tipo 2 e temperamento afetivo excessivo (depressivo e ansioso) têm mais sintomas depressivos, mais dificuldades na adaptação à diabetes e controlo metabólico menos aceitável? (2) Os doentes com diabetes tipo 2 e temperamento afetivo excessivo (depressivo e ansioso) têm maior risco de pior controlo metabólico independentemente dos sintomas depressivos e da adaptação psicológica à diabetes?

**Metodologia:** O estudo foi de tipo observacional transversal e a amostra foi constituída por 90 doentes adultos com diabetes tipo 2 da Consulta de Diabetes, Metabolismo e Nutrição do Hospital de Santa Maria e da Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal. Os doentes foram avaliados quanto às características sociodemográficas e clínicas, sintomas depressivos e temperamento afetivo. Os sintomas depressivos foram detetados com a versão portuguesa da escala de heteroavaliação “Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale – MADRS” (Montgomery & Åsberg, 1979). O temperamento afetivo (depressivo e ansioso) foi avaliado com a versão portuguesa do questionário “Memphis, Pisa, Paris and San Diego-Autoquestionnaire – TEMPS-A” (Akiskal et al, 2005; Figueira et al, 2008). A adaptação psicológica à diabetes foi determinada através da aplicação de escala por nós adaptada, a “ATT18” (Dunn et al, 1986; Gois et al, 2006). O controlo foi detetado pelo valor da glicohemoglobina HbA1c. Análise univariada foi feita com comparação entre grupos com controlo

metabólico menos e mais aceitável, respetivamente  $HbA1c < 7$  e  $HbA1c \geq 7$ . A análise bivariada foi efetuada através associação entre sintomas depressivos, adaptação psicológica, temperamentos afetivos e glicohemoglobina HbA1c. O estudo da predição de risco independente entre as variáveis sociodemográficas e clínicas, sintomas depressivos, adaptação psicológica e temperamento afetivo em relação ao controlo metabólico ( $HbA1c < 7$  e  $HbA1c \geq 7$ ) foi realizado através da aplicação de regressão logística.

**Resultados:** Havia associação dos temperamentos afetivos excessivos depressivo e ansioso com mais sintomas depressivos, pior adaptação psicológica à diabetes e pior controlo metabólico. O temperamento depressivo excessivo aumentava a probabilidade de controlo metabólico não aceitável, o que deixava de ser significativo quando a adaptação psicológica entrava no modelo. Não se verificava aumento do risco de controlo metabólico não aceitável com o temperamento ansioso excessivo.

**Discussão e conclusões:** Os resultados confirmaram a associação dos temperamentos afetivos excessivos depressivo e ansioso com mais sintomas depressivos, pior adaptação psicológica à diabetes e pior controlo metabólico. No entanto, após ajustamento para as variáveis sociodemográficas e clínicas, somente o temperamento depressivo aumenta o risco de controlo metabólico não aceitável. Certas características abrangidas por este temperamento e que se acentuam durante o estado depressivo, tais como pessimismo excessivo que pode desencorajar face a dificuldades, considerar os outros mais importantes que o próprio e deixá-los decidirem em seu nome, tornar-se demasiado responsável e assumir tarefas

para além das suas possibilidades, podem constituir uma barreira a uma boa adaptação à diabetes acentuando o impacto subjetivo da doença e relevar dificuldades na adesão terapêutica com falta de persistência ou eficácia nos comportamentos e consequente repercussão no controlo metabólico. A mediação feita pela adaptação à diabetes entre o temperamento depressivo excessivo e o controlo hiperglicémico foi sugerida pela redução desta associação assim que a variável adaptação entra no modelo de regressão, ou seja, são as dificuldades na adaptação psicológica à diabetes que explicam em parte a associação entre temperamento depressivo e controlo metabólico. O temperamento ansioso não se associou independentemente com o controlo metabólico nos nossos resultados, o que pode corresponder à capacidade adaptativa que as pessoas com este tipo de temperamento podem ter. Excetuando as situações de ansiedade excessiva ou patológica, o facto de se ser preocupado e cauteloso pode implicar uma atitude de maior cuidado com a saúde, uma observação da adesão terapêutica e naturalmente uma consequência positiva no controlo da glicemia.

Tendo sido o nosso estudo realizado com uma amostra de doentes com diabetes tipo 2 e vários em estado depressivo, seria importante realizar um estudo, prospetivo de preferência, em doentes sem depressão para determinar se o temperamento depressivo se mantém como factor de risco para agravamento do controlo metabólico.

Gois C, Barbosa A, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. The role of affective temperaments in metabolic control in patients with type 2 diabetes. *J Affect Disord* 2011;134:52-58

Gois C, Barbosa A, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. The role of affective temperaments in metabolic control in patients with type 2 diabetes. *J Affect Disord* 2011;134:52-58



Gois C, Barbosa A, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. The role of affective temperaments in metabolic control in patients with type 2 diabetes. *J Affect Disord* 2011;134:52-58

Gois C, Barbosa A, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. The role of affective temperaments in metabolic control in patients with type 2 diabetes. *J Affect Disord* 2011;134:52-58

Gois C, Barbosa A, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. The role of affective temperaments in metabolic control in patients with type 2 diabetes. *J Affect Disord* 2011;134:52-58

Gois C, Barbosa A, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. The role of affective temperaments in metabolic control in patients with type 2 diabetes. *J Affect Disord* 2011;134:52-58

Gois C, Barbosa A, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. The role of affective temperaments in metabolic control in patients with type 2 diabetes. *J Affect Disord* 2011;134:52-58



### III.2.4 ESTADOS DEPRESSIVOS, VULNERABILIDADE AO STRESS, ANSIEDADE E CONTROLO METABÓLICO EM DIABETES TIPO 2

#### **Resumo do artigo**

**Introdução:** O conceito de “stress” aplica-se tanto á própria situação aguda ou crónica “stressante” como à resposta biológica ou psicológica desencadeada. A vulnerabilidade ao “stress” representa a tendência para desenvolver respostas ao “stress” com intenso afeto negativo, o que constitui um fator de risco para o desenvolvimento de perturbações de ansiedade e depressivas. Esta tendência advém da predisposição individual, do traço, para o neuroticismo, ansiedade, falta de resiliência, timidez, mas também de fatores situacionais como a falta de suporte social e o nível socioeconómico baixo. Os doentes com diabetes tipo 2 e mais vulneráveis ao “stress” têm apresentado resultados contraditórios quanto ao controlo metabólico, enquanto que na depressão há com mais frequência controlo metabólico não aceitável e na ansiedade ausência de relação ou mesmo melhor controlo.

O objetivo deste trabalho foi o estudo do impacto da vulnerabilidade ao stress, considerada fator predisponente para as perturbações depressivas e de ansiedade, no controlo metabólico da diabetes tipo 2 para além da própria depressão e ansiedade.

**Metodologia:** O estudo foi de tipo observacional transversal e a amostra utilizada foi composta por 273 doentes com diabetes tipo 2 da consulta da Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal. Os doentes foram avaliados quanto às características sociodemográficas e clínicas,

sintomatologia depressiva e ansiosa e vulnerabilidade ao “stress”. A sintomatologia depressiva e ansiosa foi detetada com a versão portuguesa da escala “Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS” (Zigmond & Snaith, 1983; Pais Ribeiro et al, 2007). A vulnerabilidade ao “stress” foi avaliada com o questionário “23QVS – Questionário de Vulnerabilidade ao Stress” (Vaz Serra, 2000), que determina sete fatores: perfeccionismo e intolerância à frustração, inibição e dependência funcional, carência de apoio social, condições de vida adversas, dramatização da existência, subjugação e privação de afeto e rejeição. A cotação total deste questionário foi usado nas análises. O valor da glicohemoglobina HbA1c foi utilizado para a detecção do controlo glicémico. Foram feitas análises univariadas entre as variáveis divididas pelos grupos de melhor e pior controlo metabólico, respetivamente  $HbA1c < 8$  e  $HbA1c \geq 8$ . O valor preditivo, dos sintomas de ansiedade, dos sintomas depressivos e da vulnerabilidade ao “stress” em relação ao agravamento do controlo metabólico, foi avaliado através de regressão logística hierárquica.

**Resultados:** Ajustando para as restantes variáveis, os sintomas depressivos foram preditivos de pior controlo glicémico. Os sintomas de ansiedade e a vulnerabilidade ao “stress” não foram.

**Discussão e conclusões:** Os resultados deste estudo confirmaram a associação independente entre sintomas depressivos e controlo metabólico agravado em doentes com diabetes tipo 2. A vulnerabilidade ao “stress” não foi preditiva do controlo glicémico, tal como os sintomas de ansiedade. A vulnerabilidade ao “stress” tanto tem sido associada a dificuldade de adesão terapêutica, estilos de vida não saudáveis, falta de suporte social, acentuado



pessimismo ou pelo contrário à indução de vigilância neurótica, adesão terapêutica aumentada, melhor “coping” e melhoria homeostática. Esta possibilidade de comportamentos que sendo simultâneos podem impedir um único padrão de resposta e estão mais de acordo com a noção “if-then” de adaptação diária à diabetes tipo 2 com respostas não homogêneas e por vezes contraditórias ao longo do tempo entre pessoas com vulnerabilidade ao “stress”, pode ser uma hipótese para explicar a falta de associação desta vulnerabilidade com o controlo da glicemia encontrada no nosso estudo. Mesmo em estudos onde o relaxamento se revelou eficaz na melhoria do controlo metabólico em diabetes tipo 2, a vulnerabilidade ao “stress” não explicou esse resultado. Os sintomas de ansiedade, que apresentavam alta covariância com a vulnerabilidade ao “stress”, também não se associaram ao controlo metabólico possivelmente por razões semelhantes. Contudo sabemos que a vulnerabilidade ao “stress” é um fator de risco associado à depressão, e como tal pode ser importante rastrear esta última nesses indivíduos, pois o seu aparecimento pode contribuir para a deterioração do controlo da glicemia. Na depressão, as consequências são mais visíveis e negativas por provável manutenção duradoura de alterações comportamentais e também biológicas.

Contudo, somente um estudo prospetivo poderá responder a esta questão.



Gois C, Dias VV, Raposo J, Carmo I, Barbosa A. Vulnerability to stress, anxiety and depressive symptoms and metabolic control in Type 2 diabetes.

BMC Research Notes 2012;5:271

Gois C, Dias VV, Raposo J, Carmo I, Barbosa A. Vulnerability to stress, anxiety and depressive symptoms and metabolic control in Type 2 diabetes.

BMC Research Notes 2012;5:271

Gois C, Dias VV, Raposo J, Carmo I, Barbosa A. Vulnerability to stress, anxiety and depressive symptoms and metabolic control in Type 2 diabetes.

BMC Research Notes 2012;5:271

Gois C, Dias VV, Raposo J, Carmo I, Barbosa A. Vulnerability to stress, anxiety and depressive symptoms and metabolic control in Type 2 diabetes.

BMC Research Notes 2012;5:271

Gois C, Dias VV, Raposo J, Carmo I, Barbosa A. Vulnerability to stress, anxiety and depressive symptoms and metabolic control in Type 2 diabetes.

BMC Research Notes 2012;5:271

Gois C, Dias VV, Raposo J, Carmo I, Barbosa A. Vulnerability to stress, anxiety and depressive symptoms and metabolic control in Type 2 diabetes.

BMC Research Notes 2012;5:271



### III.2.5 ESTADOS DEPRESSIVOS E TRATAMENTO COM PSICOTERAPIA INTERPESSOAL VERSUS ANTIDEPRESSIVO (SERTRALINA)

#### **Resumo do artigo**

**Introdução:** As pessoas com diabetes tipo 2 têm maior prevalência de depressão do que a população geral. A depressão nestes doentes tem sido associada com variáveis biológicas (hiperglicemia, mais complicações, outras comorbilidades), variáveis comportamentais (menos adesão terapêutica, menos hábitos saudáveis de vida) e variáveis psicológicas (menos qualidade de vida, menos auto-eficácia, menos capacidade para procurar apoio nos outros e menos sentimentos de merecer essa atenção vinda dos outros). Intervenções terapêuticas psicológicas, farmacológicas e mistas em colaboração com a medicina geral e familiar têm permitido melhorar a depressão e em alguns dos estudos também a qualidade de vida, o “distress” com a diabetes e ainda variáveis biológicas, como o controlo metabólico. As taxas de resposta e não resposta aos tratamentos são comparáveis aos da depressão sem diabetes. A terapia interpessoal é uma psicoterapia estruturada para a depressão e bem validada em populações sem diabetes. O seu método assenta no reforço do funcionamento interpessoal em áreas específicas relacionadas com depressão, como o luto, os conflitos, as mudanças e o isolamento social. Em doentes com diabetes tipo 2 o desconforto em contar com os outros diminui com a melhoria da depressão, permitindo que haja mais colaboração com familiares e profissionais de saúde.

A psicoterapia interpessoal somente foi usada uma vez em doentes com diabetes tipo 2 com depressão e como alternativa a um antidepressivo, tendo sido reportado somente um resultado, a melhoria da mortalidade. Em doentes sem diabetes e com depressão a psicoterapia interpessoal combinada com antidepressivo foi superior à terapia não combinada e independentemente da sequência do tipo de tratamento. Este resultado sugere o interesse no tratamento combinado sequencial sempre que não haja resposta inicial a um dos tipos terapêuticos. O objetivo do nosso estudo foi comparar a resposta de dois tipos de tratamento da depressão major em doentes com diabetes tipo 2. Os dois tipos de tratamento foram a psicoterapia interpessoal, ainda sem validação em doentes com diabetes tipo 2 e a sertralina, já validada e empregue usualmente nesta população de doentes.

As perguntas colocadas foram: (1) a psicoterapia interpessoal é efetiva no tratamento da depressão major em doentes com diabetes tipo 2 comparando com tratamento usual com sertralina? (2) os doentes com má resposta inicial a um dos tipos de tratamento melhoram com a combinação sequencial dos dois tipos de tratamento? (3) a psicoterapia interpessoal tem efeitos adicionais sobre outras variáveis relevantes comparando com tratamento usual com sertralina? (4) o tratamento combinado melhora outras variáveis relevantes adicionais?

**Metodologia:** O estudo foi de tipo clínico – experimental com 3 meses de intervenção seguidos de 3 meses de manutenção e a amostra utilizada foi composta por 34 doentes com diabetes tipo 2 e depressão major. Os doentes foram avaliados com a versão portuguesa do questionário de autoavaliação Hospital Anxiety-Depression Scale – HADS (Zigmond & Snaith, 1983; Pais

Ribeiro et al, 2007), a versão portuguesa do questionário de heteroavaliação Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale – MÅDRS (Montgomery & Asberg, 1979) e a versão portuguesa de uma entrevista clínica estruturada (Mini-International Neuropsychiatric Interview – MINI; Sheehan et al, 1998; Lecrubier et al, 1999). Os doentes tinham de ter pontuações nas duas primeiras escalas, HADS e MÅDRS, que atingissem valores considerados patológicos para depressão e na entrevista MINI apresentassem depressão major pela DSM IV (APA,2000). A adaptação psicológica à diabetes foi determinada através da aplicação de escala por nós validada, a “ATT18” (Dunn et al, 1986; Gois et al, 2006). O estilo de vinculação foi determinado pela versão portuguesa da escala “Adult Attachment Scale - AAS” (Collins & Read, 1990; Canavarro et al, 2006). A auto-eficácia em diabetes foi avaliada através da versão portuguesa da escala “Diabetes Self-Efficacy Scale – DSES” (Padget, 1991; Garcia, 1999). A qualidade de vida, subdividida nos seus componentes físico e mental, foi determinada através da versão portuguesa do questionário “The Short Form-36 – SF-36” (Ware & Sherbourne, 1992; Ferreira, 2000). O controlo foi detetado pelo valor da glicohemoglobina HbA1c.

Os doentes eram avaliados na semana 6, no final do tratamento agudo às 14 semanas e no final do tratamento de manutenção às 24 semanas. Na semana 6 era aplicada somente a MÅDRS, e se não havia  $\geq 25\%$  de redução da pontuação em relação ao valor inicial, os doentes passavam a ter tratamento combinado adicionando antidepressivo á psicoterapia interpessoal ou o inverso. Tanto a MÅDRS, como as escalas ATT18, AAS, DSES e SF-36 eram aplicadas na semanas 14 e 24. Os 34 doentes incluídos foram

randomizados para os 2 tipos de tratamento, sertralina ou terapia interpessoal, e todos foram tratados pelo mesmo psiquiatra.

Foram feitas análises bivariadas iniciais entre os grupos randomizados para os dois tipos de tratamento e entre o grupo que continuou o tratamento na mesma modalidade e o que passou para tratamento combinado. Para avaliar a evolução das variáveis ao longo do tempo de intervenção e se havia diferenças nessa evolução entre os grupos tratados com os dois tipos terapêuticos utilizámos o teste para amostras emparelhadas do tipo ANOVA para medições repetidas mista. Para avaliar a evolução das variáveis no grupo de tratamento combinado usámos um teste ANOVA de medições repetidas a um factor.

**Resultados:** As características sociodemográficas e clínicas, sintomas depressivos, adaptação psicológica, estilo de vinculação, auto-eficácia e qualidade de vida não divergiram entre os dois grupos de doentes randomizados para os tratamentos com psicoterapia interpessoal ou sertralina. Houveram quatro “drop-outs”, três do grupo da sertralina e um do tratamento combinado. Oito doentes, 5 provenientes da psicoterapia e 3 do tratamento com sertralina, foram tratados com terapêutica combinada após falta de melhoria  $\geq 25\%$  da pontuação inicial da MÄDRS às 6 semanas. Na avaliação inicial, os oito doentes que necessitaram terapêutica combinada tinham menos sintomas depressivos e menos pontuação na escala de vinculação segura do que os doentes que se mantiveram com a mesma modalidade terapêutica. Os restantes 22 continuaram o tratamento sempre com psicoterapia interpessoal ou com sertralina.

Ambas as modalidades terapêuticas, psicoterapia interpessoal ou sertralina, diminuíram significativamente os sintomas depressivos, sem diferenças entre as duas. Onze doentes atingiram a remissão sintomática ao fim dos 6 meses, quatro com psicoterapia interpessoal e sete com sertralina. Dos oito doentes tratados com a modalidade combinada houve melhoria dos sintomas depressivos, mas não significativamente, e somente um remitiu.

Tanto a psicoterapia interpessoal como o tratamento com sertralina melhoraram a adaptação psicológica à diabetes, a auto-eficácia em diabetes e a qualidade de vida, quer o componente mental, quer o componente físico, sem diferença entre os dois tipos de tratamento. O controlo metabólico melhorou com ambos os tratamentos, mas não significativamente ( $p=0.085$ ). Não se registaram alterações nos valores dos estilos de vinculação segura ou evitante (inverso), mas os valores do estilo de vinculação ansiosa diminuíram significativamente com ambos os tratamentos. Os doentes com tratamento combinado apresentaram um aumento do valor do estilo de vinculação segura e da qualidade de vida mental.

**Discussão e conclusões:** Os nossos resultados apontam para uma resposta positiva e semelhante entre psicoterapia interpessoal e sertralina em doentes com diabetes tipo 2 e depressão major, embora pareça ser mais rápida a resposta farmacológica em relação à psicológica. A redução da glicohemoglobina, embora não significativa, sugere que ambos os tratamentos possam originar uma otimização do controlo metabólico. Possivelmente será mais evidente após um prazo de seguimento maior do

que aquele por nós usado, tendo em conta a demora entre mudança comportamental e tradução em indicadores biológicos.

O facto de adicionalmente se registarem melhorias, sem diferenças entre tipo de tratamentos, tanto no componente mental como no físico da qualidade de vida, indica o possível interesse da psicoterapia interpessoal mesmo nas queixas somáticas dos doentes com diabetes tipo 2 e depressão.

A diminuição registada com ambos os tratamentos concernente ao estilo de vinculação ansioso permite antever ganhos na satisfação com o apoio familiar e social destes doentes. A melhoria da sua auto-estima poderá facilitar a noção da sua importância subjetiva para os outros e um maior conforto na cooperação nos autocuidados à diabetes. O foco da psicoterapia interpessoal na aquisição de competências relacionais poderá contribuir para uma melhoria diferencial de sintomas depressivos da interação (anedonia, isolamento) nos doentes com diabetes tipo 2 e com depressão. Esta questão não foi abordada no nosso estudo.

O grupo dos doentes com tratamento combinado não melhorou significativamente da sintomatologia depressiva. Uma hipótese poderá residir na menor gravidade da depressão à partida, impedindo um diferencial mais evidente entre o valor inicial e final dos sintomas. Por outro lado, sendo o estilo de vinculação significativamente mais baixo no início da intervenção e registando-se um aumento significativo ao longo desta, a necessidade de mais tempo para se estabelecer uma relação de confiança entre terapeuta e paciente pode ser um fator que atrase o alcance de melhoria dos sintomas depressivos neste tipo de doentes deprimidos e com diabetes tipo 2.

Gois C, Dias VV, Carmo I, Duarte R, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Barbosa A. Treatment response in type 2 diabetes patients with major depression. Clin Psychol Psychother 2012.DOI: 10.1002/cpp.1817

Gois C, Dias VV, Carmo I, Duarte R, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Barbosa A. Treatment response in type 2 diabetes patients with major depression. Clin Psychol Psychother 2012.DOI: 10.1002/cpp.1817



Gois C, Dias VV, Carmo I, Duarte R, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Barbosa A. Treatment response in type 2 diabetes patients with major depression. Clin Psychol Psychother 2012.DOI: 10.1002/cpp.1817

Gois C, Dias VV, Carmo I, Duarte R, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Barbosa A. Treatment response in type 2 diabetes patients with major depression. Clin Psychol Psychother 2012.DOI: 10.1002/cpp.1817

Gois C, Dias VV, Carmo I, Duarte R, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Barbosa A. Treatment response in type 2 diabetes patients with major depression. Clin Psychol Psychother 2012.DOI: 10.1002/cpp.1817

Gois C, Dias VV, Carmo I, Duarte R, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Barbosa A. Treatment response in type 2 diabetes patients with major depression. Clin Psychol Psychother 2012.DOI: 10.1002/cpp.1817

Gois C, Dias VV, Carmo I, Duarte R, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Barbosa A. Treatment response in type 2 diabetes patients with major depression. Clin Psychol Psychother 2012.DOI: 10.1002/cpp.1817

Gois C, Dias VV, Carmo I, Duarte R, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Barbosa A. Treatment response in type 2 diabetes patients with major depression. Clin Psychol Psychother 2012.DOI: 10.1002/cpp.1817

Gois C, Dias VV, Carmo I, Duarte R, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Barbosa A. Treatment response in type 2 diabetes patients with major depression. Clin Psychol Psychother 2012.DOI: 10.1002/cpp.1817

Gois C, Dias VV, Carmo I, Duarte R, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Barbosa A. Treatment response in type 2 diabetes patients with major depression. Clin Psychol Psychother 2012.DOI: 10.1002/cpp.1817



### III.3 REVISÕES

#### III.3.1 TEMPERAMENTO DEPRESSIVO, “DISTRESS”, ADAPTAÇÃO PSICOLÓGICA E SINTOMAS DEPRESSIVOS

Os sintomas depressivos em diabetes tipo 2 estão associados a pior adaptação psicológica à diabetes. Em diabetes, sintomatologia depressiva, “distress”, adaptação psicológica, são interdependentes e com covariância importante entre si, embora não sendo total, o que permite compreender a diferença no valor preditivo em relação a consequências clínicas fundamentais como é o caso do controlo metabólico. Metodologicamente o que é avaliado apresenta na prática clínica algumas diferenças e maior ou menor sensibilidade para detetar indivíduos em risco comportamental ou metabólico. Constructos como a adaptação psicológica ou o “distress” com a diabetes tipo 2 têm sido mais frequentemente associados a predição de comportamentos terapêuticos ou à evolução do controlo glicémico do que a depressão clínica. Fatores mais duradouros, como o temperamento excessivo, podem contribuir para clarificar o mecanismo preditivo desses constructos.



Gois C, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. Depressive temperament, distress, psychological adjustment and depressive symptoms in type 2 diabetes. *J Affect Disord* 2012;Dec 20; 143 (1-3): 1-4. doi: 10.1016/j.jad.2012.05.028

Gois C, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. Depressive temperament, distress, psychological adjustment and depressive symptoms in type 2 diabetes. *J Affect Disord* 2012;Dec 20; 143 (1-3): 1-4. doi: 10.1016/j.jad.2012.05.028

Gois C, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. Depressive temperament, distress, psychological adjustment and depressive symptoms in type 2 diabetes. *J Affect Disord* 2012;Dec 20; 143 (1-3): 1-4. doi: 10.1016/j.jad.2012.05.028

Gois C, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. Depressive temperament, distress, psychological adjustment and depressive symptoms in type 2 diabetes. *J Affect Disord* 2012;Dec 20; 143 (1-3): 1-4. doi: 10.1016/j.jad.2012.05.028

### III.3.2 TEMPERAMENTO, DIABETES E DEPRESSÃO

**Introdução:** O temperamento é o núcleo estável da personalidade e pode representar a continuidade entre aquilo que uma pessoa tipicamente é (traço) e aquilo em que a pessoa transitoriamente se torna (estado).

A repercussão negativa no prognóstico da diabetes tipo 2 associada a depressão comórbida tem sido razoavelmente estudada. O estudo do temperamento, nomeadamente o depressivo, enquanto condição predisponente para depressão, pode informar sobre uma possível mediação na repercussão da depressão em variáveis comportamentais e metabólicas na diabetes tipo 2. Acresce ainda a possibilidade do temperamento poder ser um fator de risco para incidência de diabetes tipo 2 em amostras comunitárias ou de por si só constituir precipitante de alterações comportamentais ou metabólicas em diabetes clínica.

Os objetivos deste trabalho de revisão foram, em primeiro lugar, descrever a investigação desenvolvida sobre a relação entre temperamento, depressão e diabetes, e em segundo lugar, propor sugestões para futuros estudos.

**Metodologia:** Pesquisa de literatura publicada na Medline e referências em artigos publicados.

**Resultados:** Estudos recentes têm descrito a relação entre temperamento e ciclotímia, perturbação bipolar, instabilidade do humor e tendência suicida. A investigação entre temperamento e perturbações depressivas tem sido muito mais limitada. No entanto, parece haver um continuum entre temperamento depressivo, traços de personalidade, estados depressivos subclínicos e clínicos tanto em pessoas sem, como em pessoas com diabetes tipo 2. Este

continuum psicopatológico parece ter consequências negativas progressivas nas variáveis comportamentais e metabólicas em diabetes tipo 2, à medida que se vai agravando a sua intensidade fenomenológica. Contudo há zonas de transição de gravidade onde as consequências são contraditórias, e nas quais, condições como o temperamento, podem fornecer indicadores para a explicação de tais contradições. Por outro lado, o temperamento pode representar um acréscimo de gravidade em populações clínicas, o que o coloca como um fator a ter em conta na planificação do tratamento integrado da depressão em diabetes tipo 2.

**Discussão e conclusões:** O temperamento depressivo pode ser um constructo promissor na melhor compreensão da relação entre depressão e diabetes tipo 2. A maior limitação parece consistir na escassez de estudos sobre o assunto e nas dificuldades metodológicas em destrinçar entre temperamento depressivo e sintomatologia prodrómica, clínica ou residual depressiva.



Gois C, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. The relationship between temperament, diabetes and depression. *J Affect Disord.* 2012 Oct;142 Suppl:S67-71. doi: 10.1016/S0165-0327(12)70010-1

Gois C, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. The relationship between temperament, diabetes and depression. *J Affect Disord.* 2012 Oct;142 Suppl:S67-71. doi: 10.1016/S0165-0327(12)70010-1

Gois C, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. The relationship between temperament, diabetes and depression. *J Affect Disord.* 2012 Oct;142 Suppl:S67-71. doi: 10.1016/S0165-0327(12)70010-1

Gois C, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. The relationship between temperament, diabetes and depression. *J Affect Disord.* 2012 Oct;142 Suppl:S67-71. doi: 10.1016/S0165-0327(12)70010-1

Gois C, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. The relationship between temperament, diabetes and depression. *J Affect Disord.* 2012 Oct;142 Suppl:S67-71. doi: 10.1016/S0165-0327(12)70010-1



#### **IV. DISCUSSÃO**

O presente trabalho procurou investigar a área da comorbilidade entre diabetes tipo 2 e depressão e suas consequências clínicas, nomeadamente na adaptação à exigência colocada pela diabetes e respetivo tratamento, e no equilíbrio metabólico, principal fator associado à precipitação ou agravamento das complicações tardias da diabetes.

O primeiro ponto que explorámos foi a detecção da prevalência pontual da depressão numa população clínica. Tal permitiu contextualizar o interesse desta comorbilidade no tocante à sua frequência numa amostra clínica portuguesa. Pessoas com diabetes tipo 2 em 3 atendimentos especializados diferentes na sua localização geodemográfica foram avaliadas nesse sentido.

O segundo ponto versou o impacto dos sintomas depressivos na adaptação psicológica à diabetes e em particular na capacidade de reestruturação cognitiva positiva que os doentes podem desenvolver em contraponto ao efeito negativo que a doença exerce sobre o seu bem-estar.

A terceira área investigada abrangeu condições conceptualmente próximas dos estados depressivos, mas com características mais estáveis e mais afins ao constructo de traço, e que são consideradas factores de risco para a incidência desses estados. O conhecimento mais aprofundado de tais condições, como a vulnerabilidade ao stress ou os temperamentos afetivos, em situações subclínicas ou clínicas pode permitir definir populações de risco para a comorbilidade diabetes e depressão, quais as consequências nos parâmetros clínicos e metabólicos dessas condições e desenhar estratégias para prevenir o aparecimento de depressão ou como lidar com a depressão associada.

Por último, debruçámo-nos sobre a intervenção terapêutica. Uma modalidade terapêutica psicológica validada para tratamento da depressão, a psicoterapia interpessoal, praticamente inexistente como alternativa de tratamento para a depressão em diabetes, embora possua uma metodologia aparentemente muito adequada para tal objetivo, foi aplicada em doentes com diabetes tipo 2 e depressão major. Os resultados reforçaram o interesse no uso de mais esta estratégia terapêutica para abordar a comorbilidade em estudo.

Quanto ao primeiro ponto da investigação, a prevalência de sintomas depressivos acima do ponto de corte considerado patológico no questionário de autopreenchimento “HADS – Hospital Anxiety Depression Scale” (Pais-Ribeiro et al, 2007) foi de 25.4%. Este valor é equivalente aos de outros estudos publicados nos quais a depressão foi determinada por semelhante metodologia (Gavard et al, 1993; Anderson et al, 2001; Fisher et al, 2007). No estudo de Fisher et al, 2007, 506 doentes com diabetes tipo 2, oriundos de consultas médicas ou centros de educação terapêutica, foram avaliados por questionário de autoavaliação e por entrevista clínica para detecção de depressão major. A entrevista clínica, enquanto método “gold standard” para diagnosticar a depressão major, permitiu encontrar os verdadeiros positivos, ou seja, os que eram diagnosticados com depressão major pelo questionário e também pela entrevista, e os falsos negativos, ou seja, aqueles que não tinham depressão pelo questionário, mas que apresentavam depressão major pela entrevista. Nesse estudo, 70% dos doentes com depressão determinada por questionário não apresentaram depressão na entrevista clínica. Por outro lado, 30 a 50% dos doentes com depressão dignosticada por entrevista não



atingiram o ponto de corte para depressão no questionário (Fisher et al, 2007).

No nosso estudo, fica bem clara a importância da comorbidade da depressão e diabetes tipo 2, numa amostra clínica portuguesa com perto de mil pessoas. Mesmo ressalvando que o valor da prevalência se reduz quando o método de deteção é a entrevista em relação à autoavaliação, na nossa amostra um quarto dos doentes com diabetes tipo 2 têm em simultâneo sintomas depressivos acima do limiar patológico do questionário. Noutro estudo que desenvolvemos, e cuja amostra estava incluída na população clínica que rastreámos, houve aumento do risco de deterioração metabólica para os doentes com valores de sintomas depressivos acima do referido limiar (Gois et al, 2012a).

Os sintomas de ansiedade considerados acima do valor para patologia também ocorreram em 39.1% dos doentes, e semelhante a outros estudos publicados (Grisgby et al, 2002). A ansiedade covariou muito significativamente com os sintomas depressivos. Esta sobreposição entre depressão e ansiedade tem sido descrita em diabetes tipo 2 (Peyrot & Rubin, 1997; Fisher et al, 2008). O impacto da ansiedade sobre variáveis comportamentais ou metabólicas tem-se revelado muito menor do que o da depressão (DiMatteo et al, 2000; Gonzalez et al, 2007), como concluímos também na nossa investigação, nomeadamente na terceira área a propósito da vulnerabilidade ao stress.

A segunda área que explorámos foi a adaptação psicológica à diabetes e as consequências que a depressão tinha na sua expressão.

Alguns modelos têm sido propostos para explicar o processo de adaptação à doença crónica. Os mais comuns são o modelo da adaptação cognitiva, o modelo da personalidade e o modelo do “stress e coping” (de Ridder et al, 2008).

O modelo de adaptação cognitiva enfatiza as crenças e reestruturação das mesmas sobre a doença, nomeadamente sobre o ser controlável, a auto-eficácia e o significado para o sujeito. Estas crenças fazem habitualmente parte de um processo de avaliação prévio à resposta comportamental (Lazarus & Folkman, 1984; Leventhal et al, 2003; Affleck & Tennen, 1996; Taylor & Armor, 1996; Maes et al, 1996; Carver et al, 1989).

O modelo da personalidade pode assumir duas variantes. A variante constitucional descreve uma associação não causal entre a personalidade e a doença somática. Um mesmo padrão de resposta psicofisiológica tanto se associa ao desenvolvimento de um fenótipo de personalidade como a uma doença somática. A variante transaccional identifica o impacto que a personalidade (ou traços como o otimismo ou o pessimismo) tem na avaliação, no modo de lidar com a adversidade e na reatividade fisiológica do indivíduo face a situações diversas, e ainda a moderação que a personalidade exerce sobre a tendência do indivíduo em se colocar em situações de exposição ao “stressor” (por exemplo, tendência a ter conflitos interpessoais) ou em apresentar recursos redutores dos efeitos desta exposição (por exemplo, maior suporte social) (Smith & MacKenzie, 2006; Robertson et al, 2012).

O modelo do “stress e coping” tem o seu paradigma no modelo de Lazarus & Folkman, 1984. As pessoas quando confrontadas com uma adversidade

("stressor"), por exemplo uma doença crónica, avaliam esse "stressor" em dois tempos. Na avaliação primária determinam se é neutro, positivo ou negativo para o próprio, neste caso se provoca ansiedade ou zanga / frustração. Em seguida, avaliam as suas capacidades para lidar com essa adversidade (avaliação secundária). Com base nas conclusões a que chegam desenvolvem as estratégias de "coping". As estratégias de coping podem ser agrupáveis em dois tipos de ordem superior. As duas classificações mais conhecidas destas tipologias são o "coping" focado nas emoções e focado nos problemas (Lazarus & Folkman, 1984), e o "coping" de aproximação e o de evitamento (Krohne 1993). O "coping" focado nos problemas é dirigido para resolver a situação "stressante". O "coping" focado nas emoções é um "coping" orientado para lidar com as emoções despertadas no próprio. Do mesmo modo, o "coping" de aproximação revela uma tendência a focar ou mesmo conferir importância ao acontecimento "stressante". O "coping" de evitamento, pelo contrário, traduz-se em negação, minimização ou evitamento desse acontecimento. Uma meta-análise em doentes com diabetes demonstrou a associação entre "coping" focado nos problemas e índices maiores de adaptação à diabetes, não sendo esta relação encontrada com o "coping" focado nas emoções (Duangdao & Roesch, 2008). Leventhal et al, 2003, acrescentaram ao modelo do "stress e coping" crenças de avaliação mais específicas para doença somática, como a causa, duração e consequências. Outros ainda criaram modelos adequados à doença física com discriminação de tarefas adaptativas gerais e específicas (Moos & Schaefer, 1984).

A escala de adaptação psicológica “ATT18”, por nós utilizada também para detetar o “distress” com a diabetes através do conceito de “integração” da diabetes na vida da pessoa, correlacionou-se na sua versão original com o controlo glicémico através da subescala do “coping” disfuncional (Welch et al, 1996). No estudo de adaptação da versão portuguesa, na qual não se individualizaram subescalas, o valor da pontuação total da escala também se correlacionou com o controlo metabólico, sendo este tanto melhor, quanto melhor fosse a adaptação à diabetes (Gois et al, 2006). Os aspetos com maior peso nesse conceito da “integração da diabetes” são: ter esperança em levar uma vida normal com diabetes, não se sentir diferente por ter diabetes, não considerar injusto ter diabetes, não sentir que a diabetes muda a personalidade, não pensar ter sido a diabetes o pior acontecimento da vida e não se sentir condenado a ser um doente crónico.

A possibilidade do doente retirar aspetos positivos relacionados com a doença crónica corresponde a uma estratégia integrada no modelo de adaptação cognitiva pouco estudada em diabetes, sobre a possibilidade de retirar um significado positivo de uma situação aparentemente negativa. Este objetivo atinge-se através de redefinição de valores e prioridades de acordo com as limitações impostas pela doença, podendo haver aperfeiçoamento das relações interpessoais ou mesmo crescimento e valorização pessoal (de Ridder et al, 2008; Affleck & Tennen, 1996; Taylor & Armor, 1996; Carver et al, 1989). No nosso estudo 15.7% de doentes referiram ter ganho algo positivo, como o aumento da preocupação consigo próprios ou o sentimento de maior responsabilidade pessoal, para além de concomitantemente terem hábitos de vida mais saudáveis. Como a afetividade positiva, e mais em

particular a resiliência, foi associada, noutro estudo, a mais autocuidados e melhoria do controlo glicémico (Robertson et al, 2012), pode ser que os doentes da nossa amostra que responderam ter algum benefício também apresentassem tais resultados. Contudo não foi feita essa abordagem no nosso estudo. Os sintomas depressivos estavam associados a pior adaptação à diabetes e à ausência de aspetos positivos relacionados com a diabetes referidos pelos doentes. Os sintomas depressivos associados à ausência destes aspetos não mantiveram esta relação quando as outras variáveis foram controladas estatisticamente sugerindo a existência de factores mediadores. A adaptação psicológica era pior nos doentes que não referiam algum benefício e este resultado manteve-se de modo independente. A adaptação psicológica poderá mediar a associação entre sintomas depressivos e ausência de aspetos positivos reconhecidos. Estes resultados sugerem que os sintomas depressivos possam constituir uma dificuldade acrescida para os doentes com diabetes tipo 2 e depressão na sua possibilidade de identificar algum aspeto positivo na diabetes quer o façam naturalmente ou com intervenção, por exemplo com psicoterapia interpessoal. Neste caso, o alvo terapêutico poderá ser uma depressão precipitada por fatores afins à diabetes (diagnóstico, complicações crónicas inaugurais), onde tal procura de aspetos positivos é incentivada, enquanto estratégia psicoterapêutica. Em qualquer dos casos a adaptação psicológica ou “distress” com a diabetes poderá mediar a relação entre sintomas depressivos e ausência de algum tipo de proveito por se ter diabetes.

A terceira área investigada estudou condições mais estáveis das pessoas com diabetes tipo 2, mas conceptual e clinicamente próximas dos estados

depressivos, como o temperamento depressivo ou a vulnerabilidade ao “stress”.

O conceito de “distress” com a diabetes avaliado pelo questionário de adaptação psicológica “ATT18” (Gois et al, 2006), manteve-se um descritor de marcado interesse clínico explicando parcialmente a associação entre temperamento depressivo e controlo metabólico na população com diabetes tipo 2 estudada, e maioritariamente deprimida (Gois, et al, 2011). A covariância entre “distress” e sintomas depressivos em diabetes tipo 2 foi reportada como de cerca de 23% (Fisher et al, 2007) e vários outros estudos foi detetado aumento de “distress” nos doentes com morbilidade depressiva (Polonsky et al, 1995; Pouwer et al, 2005; Makine et al, 2009). Por outro lado, o “distress” tem sido mais associado a consequências comportamentais, ou seja, autocontrolo, adesão terapêutica, dieta, exercício físico (Fisher et al, 2007; Delahanty et al, 2007; Welch et al, 1997; Polonsky et al, 1995) e biológicas, como o controlo metabólico (Fisher et al, 2010; Nichols et al, 2000; Delahanty et al, 2007; Polonsky et al, 1995). Este ponto pode explicar a mediação sugerida no nosso estudo sobre temperamento e controlo metabólico e realçar a importância do “distress” específico da diabetes. Os sujeitos com temperamento depressivo são mais vulneráveis ao “stress” pela sua tendência a desistirem facilmente face às dificuldades, terem falta de autoafirmação e preferirem corresponder ao que os outros esperam deles, correndo se necessário o risco de se anularem a si próprios. A diabetes para ser bem tratada, necessita da colaboração ativa da pessoa com diabetes, cada vez mais conhecedora da sua doença e capaz de encontrar soluções por si própria (Anderson & Funnel, 2005). Nestas pessoas com

temperamento depressivo esta atitude pode ser difícil, sobretudo se surgem sintomas depressivos, com o conseqüente aumento do “distress” e da disfunção na interação social por tendência à excessiva dependência dos outros ou afastamento por medo de rejeição e autodesvalorização.

Por outro lado, os doentes com temperamento ansioso não apresentaram pior controlo metabólico (Gois et al, 2011). São pessoas com tendência crónica para se preocuparem em excesso, mantendo uma vigilância permanente sobre si próprias e os seus próximos em relação a hipotéticos perigos externos e internos, e tornando o seu comportamento por vezes mais inibido ou obsessivo, mas não necessariamente menos eficaz (Akiskal, 1998).

Um outro conceito tentando integrar estado e traço, desenvolvido por Vaz Serra, 2000, a vulnerabilidade ao “stress”, foi utilizado por nós no estudo em que avaliámos se esta condição se associava a pior controlo metabólico em doentes com diabetes tipo 2 para além da ansiedade e da depressão. O resultado apontou para falta de associação com o controlo metabólico. Pessoas mais vulneráveis ao stress são pouco autoafirmativas, tem baixa tolerância às frustrações, resolvem os problemas com dificuldade e preocupam-se excessivamente no dia-a-dia (Vaz Serra, 2000). Estes traços de vulnerabilidade, tal como o temperamento depressivo e ansioso são considerados próximos do conceito de neuroticismo e facilitadores de incidência de depressão (Kendler et al, 1993; Clark et al, 1994; Ormel et al, 2004). Podem ser considerados como hipóteses para compreender a associação entre depressão e controlo metabólico porquanto representam uma predisposição para aquela. Contudo, nos estudos por nós realizados,

nem os sintomas de ansiedade, o temperamento ansioso ou a vulnerabilidade ao stress se associaram ao controlo da glicemia, ao contrário dos sintomas depressivos e do temperamento depressivo (embora em doentes na sua maioria deprimidos) (Gois et al, 2011, 2012a).

Em diabetes tipo 2 vários autores têm demonstrado que características de traço afins ao neuroticismo têm resultados contraditórios no controlo metabólico. O neuroticismo mostrou melhoria do controlo prospectivamente, interpretado como a preocupação necessária para a motivação para o tratamento (Lane et al, 2000), mas a timidez e falta de resiliência diminuíram a eficácia do controlo, características também associadas ao neuroticismo (Lustman et al, 1991). A vinculação ansiosa, predisposição que certas pessoas têm para dependerem demasiado dos outros, associou-se à melhoria do controlo metabólico (Ciechanowski et al, 2004). Contudo o altruísmo, enquanto excesso de desempenho em função dos outros, foi associado a agravamento do controlo (Lane et al, 2000).

Também variáveis de estado associadas ao neuroticismo, como os sintomas de ansiedade e depressivos podem gerar fenómenos dinâmicos e autolimitados, aparentemente contraditórios, associados ao controlo glicémico. A pessoa com diabetes pode ter sintomas ansiosos e depressivos com repercussão sobre a sua adesão terapêutica e ter um controlo metabólico mais deteriorado ou apresentar sintomas depressivos e angústia, por esforço em manter o tratamento da diabetes otimizado e com um melhor controlo metabólico associado. Por outro lado, a ausência de sintomas após um tratamento bem sucedido dum estado depressivo ou ansioso pode levar a um optimismo minimizador das consequências da diabetes e a descurar os



cuidados com o tratamento, agravando o controlo metabólico (Detweiler-Bedell et al, 2008). Contudo, o otimismo está também relacionado com aumento de motivação para mudar estilos de vida e consequências favoráveis no controlo da glicemia (de Ridder et al, 2008).

A autorregulação da diabetes pode ainda obedecer a estímulos transitórios com respostas pouco previsíveis, assentes em crenças baseadas nos “media”, culturas peculiares, experiências pessoais ou de outros, introduzindo uma variabilidade individual assaz subjetiva entre característicos do doente ou do seu estado e resposta comportamental com influência no controlo metabólico (Detweiler-Bedell et al, 2008).

As emoções positivas não estão necessariamente associadas a mais saúde somática, tal como as emoções negativas não se acompanham sempre de agravamento da patologia física. Mayne, 2001, apresenta um modelo que pretende apreender o impacto das emoções na doença física, e nomeadamente as contradições das suas relações com variáveis comportamentais e biológicas. O modelo proposto é sistémico e quantificável. É sistémico, por ter vias de expressão diretas, como o alerta fisiológico face a um acontecimento “stressante”, e indiretas, como a cognição e o comportamento, que se regulam reciprocamente. É quantificável por ter um funcionamento mais adequado dentro de parâmetros medianos, nem reduzidos, nem excessivos, embora a definição precisa dos valores destes parâmetros seja difícil, dada a importância da variabilidade individual. Este modelo tanto se aplica às emoções negativas, como às positivas. Uma redução de emoção negativa, como a negação do medo após o diagnóstico de uma doença crónica ou supressão da raiva no seu percurso

pode associar-se a pior adaptação psicológica (De Ridder et al, 2008; Ouakinin et al, 2008). A manifestação sem excesso de uma emoção negativa como a ansiedade pode levar a um comportamento positivo como a maior procura de cuidados de saúde (Hall et al, 2009) ou à relação do neuroticismo com melhor controlo glicémico (Lane et al, 2000). Contudo o excesso de emoção negativa, como a depressão, aumenta o risco de degradação do controlo metabólico (Lustman et al, 2000a; Richardson et al, 2008; Gois et al, 2012a). Num outro estudo, prospetivo e de incidência de diabetes numa população comunitária, a emoção estudada foi a raiva. O estado continuado e excessivo desta emoção foi preditor de incidência de diabetes tipo 2, embora mediado pelo aumento de peso, enquanto que a reação adequada de raiva, por exemplo reagir face a situações como um reparo injusto feito por outrem, não mostrou associação significativa com incidência de diabetes (Golden et al, 2006). Foi perguntado a pessoas com diabetes tipo 2 se se zangavam habitualmente perante situações de injustiça ou frustração, exteriorizando a raiva, ou se faziam o contrário, “metendo a raiva para dentro”, ou seja, suprimindo-a. Os que tinham esta última estratégia tinham pior controlo metabólico e adaptação psicológica à diabetes (Ouakinin et al, 2008).

As emoções positivas podem associar-se a melhor ajustamento, como os aspetos positivos associados com a diabetes (Gois et al, 2010). No entanto, algum benefício referido logo após diagnóstico de cancro ou otimismo excessivo face a situações traumáticas pode assemelhar-se a fenómenos como a negação ou a repressão e portanto gerar pior adaptação (Taylor & Armor, 1996; Stanton et al, 2007).

O neuroticismo pode ter sido selecionado durante a evolução do homem e ter contribuído para a sua adaptação potencial ao meio e aos outros. A sua expressão obedeceria a uma distribuição do tipo normal e somente seria desregulado e desadaptativo se fosse excessivo, afastando-se dos valores da mediana, nomeadamente com o aparecimento de depressão ou ansiedade clínica (Nettle, 2004).

O temperamento depressivo pode constituir uma alternativa para estudar prospectivamente a sua associação com a autorregulação e consequências comportamentais de adesão, mecanismos de “coping” e controlo metabólico em doentes com diabetes tipo 2. Desta forma, subgrupos mais vulneráveis podem ser sinalizados e mais precocemente ajudados a lidar com a diabetes. O risco aumentado de depressão presente nestas pessoas pode ser traduzido na prática numa detecção precoce do episódio índice ou mesmo na prevenção ou atraso da sua ocorrência. Uma meta-análise recente reuniu 19 estudos sobre a aplicação de terapêuticas psicológicas em pessoas sem diabetes com risco variável de deprimirem ao longo de um período de 3 a 36 meses (Cuijpers et al, 2008). As terapêuticas utilizadas foram em ordem decrescente, psicoterapia cognitivo-comportamental, psicoterapia interpessoal, terapia de solução de problemas e outras. A redução da incidência da depressão foi de 22% e a psicoterapia interpessoal revelou maior efetividade comparando com a cognitivo-comportamental, embora o número de estudos fosse bastante reduzido nesse tipo de intervenção. Para os autores, a vantagem da psicoterapia interpessoal deve-se à sua abordagem focada em áreas-problemas, ou seja, na detecção rápida e tratamento de questões práticas nas dificuldades interpessoais. Outra

alternativa passa pelo estudo da incidência da diabetes em sujeitos com temperamento depressivo. Poderá constituir mais um fator preditivo da incidência da diabetes tipo 2, nomeadamente pela associação com a depressão. Coloca-se então a possibilidade de a prevenir e procurar contribuir para a diminuição da incidência de diabetes tipo 2.

A última área abordada na nossa investigação versou a terapêutica sob a forma de um estudo clinico-experimental com terapêutica psicológica, a psicoterapia interpessoal, terapia validada em populações sem diabetes (Cuijpers et al, 2011) comparando com uma terapêutica farmacológica, sertralina, e tentou ir ao encontro de uma falta de representação deste modelo psicoterapêutico na literatura específica de depressão em diabetes tipo 2 (Gois et al, 2012b). Tanto quanto sabemos, é o primeiro estudo prospetivo randomizado a aplicar a psicoterapia interpessoal versus tratamento usual com antidepressivo em doentes com diabetes tipo 2 e depressão major. A psicoterapia interpessoal já foi usada em doentes somáticos, nomeadamente seropositivos e coronários, com resultados contraditórios (Markowitz et al, 1998; Lespérance et al, 2007). O interesse do tratamento da depressão em diabetes não reside exclusivamente na melhoria psicopatológica, a qual é atingida na maioria dos estudos realizados (Herpertz & Petrak, 2009; Katon & van der Feltz-Cornelis, 2010b; Markowitz et al, 2011). Uma vantagem de um tratamento de depressão em diabetes será a tradução da melhoria depressiva em melhor qualidade de vida e controlo metabólico. Esta conjugação de resultados tem sido mais encontrada nas intervenções psicoterapêuticas do que nas farmacológicas (Lustman et al, 1997b; Lustman et al, 1998; Lustman et al, 2000b; Ismail et al,

2004; Amsterdam et al, 2006, Katon & van der Feltz-Cornelis, 2010b), embora alguns fármacos tenham também melhorado a componente metabólica, nomeadamente a sertralina (Lustman et al, 2007, Echeverry et al, 2009). A psicoterapia interpessoal tem como objetivos aumentar o funcionamento com os outros, melhorando a comunicação, redefinindo expectativas, alargando o apoio social, assente numa visão heurística da vinculação (Stuart, 2008; Markowitz & Weissman, 2012). Estas áreas são úteis à pessoa com diabetes e estão frequentemente distorcidas na depressão (Ciechanowski et al, 2001, 2005). Na investigação que fizemos sobre os temperamentos afetivos e sua relação com o controlo metabólico, o temperamento depressivo excessivo aumentava o risco de controlo insatisfatório em doentes com diabetes tipo 2 e depressão. As características dos indivíduos com temperamento depressivo de demasiada abnegação, autocrítica e dependência podem acentuar-se num episódio depressivo, concorrendo para uma presumível diminuição da expectativa de respostas positivas em relação a si próprios e aos outros na generalidade das situações e na adaptação à diabetes (Ciechanowski et al, 2005). A possibilidade de melhorar a comunicação com os outros exprimindo com mais clareza as necessidades próprias e refletindo sobre a resposta obtida, pode esclarecer também as expectativas dos outros sobre si próprio e diminuir a depressão por melhor uso da dimensão interpessoal (Stuart, 2008; Markowitz & Weissman, 2012). A adaptação à diabetes pode ser otimizada através de uma atitude mais afirmativa perante as exigências do seu tratamento, com frequência assente numa rede de suporte social eficaz (Lane et al, 2000; Anderson & Funell, 2005; Ouakinin et al, 2008). Os resultados do nosso

estudo comparando a psicoterapia interpessoal com a sertralina foram animadores, sem diferenças significativas entre ambos os tipos de intervenção. Houve melhoria tanto da depressão (70% dos doentes de ambos os braços terapêuticos com boa resposta inicial reduziram os sintomas depressivos em 50% do valor inicial), e também melhoria de variáveis adicionais, como a qualidade de vida e a adaptação à diabetes. Contudo, os resultados obtidos pelo tratamento com sertralina pareceram mais precoces, com mais remissões e menos doentes a entrarem no tratamento combinado por insuficiente resposta inicial. Esta ligeira diferença na melhoria da depressão tratada com antidepressivos em relação à psicoterapia foi descrita recentemente numa meta-análise (Cuijpers et al, 2011). No nosso estudo, o controlo metabólico revelou ao fim dos 6 meses uma diminuição acentuada embora não significativa ( $p=0.085$ ) de 0.47% no valor da HbA1c na psicoterapia interpessoal (9.28 para 8.81%) e de 0.34% no tratamento com sertralina (8.68 para 8.35%). O período de 6 meses adotado pode não ter sido suficiente para traduzir a melhoria da depressão em controlo metabólico. No primeiro estudo sobre tratamento psicológico da depressão em diabetes (Lustman et al, 1998) a melhoria do controlo metabólico somente se verificou 6 meses após a intervenção aguda de 10 semanas e com um valor final da HbA1c de 9.9%. Noutro estudo com terapia cognitivo comportamental houve melhoria da depressão mas sem repercussão metabólica (Georgiades et al, 2007).

No nosso estudo, ambas as terapêuticas melhoraram também a adaptação, a qualidade de vida e a autoeficácia em relação à diabetes, e diminuíram o estilo de vinculação ansioso (Gois et al, 2012b).

Por último, há uma questão fundamental que remanesce após toda a investigação realizada e cuja resposta se pode converter em procedimentos a integrar numa perspectiva clínica. A questão é como tratar na prática clínica a comorbilidade diabetes – depressão, a “diapression”, como lhe chamou Ciechanowski, 2011, e não a diabetes e a depressão separadamente.

Diabetes e depressão podem ser interdependentes. As intervenções sobre a diabetes podem influenciar alterações clínicas na depressão e o inverso também é verdadeiro. Doentes com diabetes maioritariamente do tipo 2 diminuíram de 41.7% para 24.9% o valor da prevalência de sintomas depressivos após frequência de um programa de psicoeducação com 1 semana de duração (Peyrot & Rubin, 1997). Num estudo recente, também com aplicação de um programa de educação terapêutica e entrevista motivacional, houve redução dos sintomas depressivos embora não significativamente ao fim de 6 meses ( $P < 0.08$ ) (Zagaris et al, 2012).

Inversamente, e com um importante corpo de investigação já realizado, o tratamento da depressão, independentemente de ser de natureza psicológica ou farmacológica, pode melhorar variáveis clínicas da diabetes tipo 2, como o controlo metabólico (Lustman et al, 1998; Ismail et al, 2005; Lustman et al, 2007; Echeverry et al, 2009; Katon et al, 2010b) e o “distress” com diabetes (Simson et al, 2008). Contudo, o controlo glicémico nem sempre melhorou com a melhoria da depressão (Georgiades et al, 2007; Lustman et al, 1997b; Lustman et al, 2000b, Katon et al, 2004b; Lin et al, 2006). No nosso estudo qualquer das terapêuticas usadas, psicológica ou farmacológica, teve resultados semelhantes, melhorando significativamente a depressão e não significativamente o controlo metabólico (Gois et al, 2012b). A melhoria do

controle metabólico com a abordagem interpessoal pode ter derivado de estratégias semelhantes que integraram diminuição da depressão e aumento da adaptação à diabetes através da melhoria da comunicação e do funcionamento interpessoal.

Um aspeto relevante neste campo do tratamento da comorbilidade entre diabetes tipo 2 e depressão consiste na importância clínica de que se reveste o “distress” com a diabetes, que nos nossos estudo foi operacionalizado como adaptação psicológica à diabetes (Gois et al, 2010, 2011). Esta variável do “peso” subjetivo da diabetes, associa-se mais ao controle glicémico do que a própria depressão (Fisher et al, 2010; Nichols et al, 2000; Delahanty et al, 2007; Polonsky et al, 1995). No estudo recente acima referido, com aplicação de um programa de educação terapêutica (Zagaris et al, 2012), a diminuição do “distress” com a diabetes foi mais preditora da melhoria do controle metabólico do que a redução dos sintomas depressivos. A covariância entre sintomas depressivos e “distress” com diabetes é importante (Fisher et al, 2007), embora não sejam conceitos totalmente sobreponíveis. O distress com a diabetes é uma das variáveis clínicas que permite indiciar uma população em risco de deprimir, a par da neuropatia, das complicações cardiovasculares ou dos hábitos tabágicos, e particularmente no género feminino (Power et al, 2005; Hermanns et al, 2005; Rubin, 2006; Aikens et al, 2009; Van der Feltz-Cornelis, 2011; Ciechanowski, 2011). O início do tratamento da diabetes tipo 2 associou-se com a incidência de depressão e sobretudo se a terapêutica for a insulino-terapia, mais associada a “distress” (Golden et al, 2008; Pan et al, 2010). No nosso trabalho, uma má adaptação à diabetes associou-se a menos ganhos com a



diabetes, mais depressão, pior controlo glicémico e mediou a relação entre temperamento depressivo e controlo metabólico (Gois et al, 2010, 2011).

O interesse clínico desta variável do “distress” com a diabetes tem sido evidente nas várias propostas de abordagem terapêutica da depressão em diabetes, funcionando como um marcador do “peso” subjetivo da diabetes em qualquer momento da evolução dos estados depressivos (Rubin, 2006; Detweiler-Bedell et al, 2008; Katon & van der Feltz-Cornelis, 2010b; Van der Feltz-Cornelis, 2011; Ciechanowski, 2011).

Considerando o tratamento da comorbilidade numa óptica de coerência de intervenção na qual a regulação da depressão se deve refletir na regulação da diabetes e vice-versa (Detweiler-Bedell et al, 2008), o nosso estudo numa amostra maioritariamente deprimida sobre a associação entre temperamento depressivo e controlo metabólico insatisfatório sugere que a diminuição do excesso temperamental possa melhorar o controlo da glicemia (Gois et al, 2011). Mudanças produzidas em características mais próximas do conceito de traço, como o estilo de vinculação, foram verificadas com a aplicação de psicoterapia interpessoal em estados depressivos (Ravitz et al, 2008) e replicado por nós (Gois et al, 2012b).

Dado que a dificuldade de adaptação à diabetes pode constituir um foco de intervenção em psicoterapia interpessoal, a utilidade desta modalidade terapêutica advém da abordagem integrada da depressão e do “distress” com a diabetes. O pendor psicoeducativo sobre a depressão poderá aliar-se à educação para a saúde sobre a diabetes, discriminando a sobreposição de sintomas entre depressão e diabetes e intervir na interdependência das duas doenças ao longo do tratamento. A associação do temperamento depressivo

excessivo com o controlo metabólico foi mediado parcialmente pela adaptação à diabetes (Gois et al, 2011), o que justifica a abordagem integrada defendida por outros autores (Detweiler-Bedell et al, 2008; Ciechanowski, 2011).

Numa perspetiva preventiva, a presença de temperamento depressivo, vulnerabilidade ao stress ou ansiedade, conferem aumento de risco para depressão (Clark et al, 1994; Kendler et al, 2006). A sua presença em subpopulações com diabetes tipo 2 poderá torná-las mais propensas a desenvolver depressão e com indicação para um rastreio mais regular desta última ou mesmo a sua prevenção através de intervenção precoce, por exemplo, com psicoterapia cognitivo comportamental ou interpessoal na adaptação à diabetes ou noutra área de risco (Cuijpers et al, 2008).

## V. CONCLUSÕES

Como conclusões principais da investigação realizada, podemos referir sucintamente os seguintes pontos:

1. A depressão em diabetes tipo 2 constitui uma situação frequente com uma prevalência na população clínica de 25.4% (determinada por questionário)
2. Os sintomas depressivos dificultam a adaptação cognitiva positiva à diabetes, ou seja, referir algum aspeto positivo com a doença
3. O temperamento depressivo excessivo aumenta o risco de controlo metabólico não satisfatório em doentes deprimidos com diabetes tipo 2
4. Este aumento de risco de controlo metabólico não satisfatório associado ao temperamento depressivo é mediado pela adaptação psicológica à diabetes
5. A ansiedade, o temperamento ansioso e a vulnerabilidade ao stress, não aumentaram o risco de controlo metabólico não satisfatório
6. A intervenção psicoterapêutica interpessoal produziu melhorias da depressão semelhantes às do tratamento com sertralina
7. O controlo metabólico melhorou tanto com a psicoterapia interpessoal, como com a sertralina, embora em nenhuma significativamente



## **VI. INTERESSE PARA A PRÁTICA CLÍNICA, SUGESTÕES PARA O FUTURO E LIMITAÇÕES**

Os resultados alcançados sugerem duas condições a ter em conta na abordagem dos estados depressivos em diabetes tipo 2.

A situação pré-clínica ou de risco e a situação clínica ou de estado. Na situação de risco, como na vulnerabilidade ao “stress” ou na presença de sintomas de ansiedade, não encontramos agravamento metabólico associado, pelo que será recomendável uma atitude de avaliação clínica regular de despiste de depressão ou de prevenção desta ocorrência.

Na situação de estado depressivo pode haver deterioração da hiperglicemia e agravada com a presença de temperamento depressivo excessivo, pelo que este também deve ser determinado.

O tratamento dos estados depressivos pode ser efetuado tanto através de sertralina, como de psicoterapia interpessoal, sendo a opção norteadada pela competência específica do técnico de saúde ou da sua disponibilidade e interesse.

Futuras investigações poderão privilegiar também dois momentos nesta comorbilidade diabetes tipo 2 e depressão.

Numa perspectiva preventiva primária da diabetes, será útil determinar se o temperamento depressivo excessivo é um fator predisponente para o aumento da incidência da diabetes tipo 2 em populações comunitárias ou se tal se deve sempre por ocorrência de estado depressivo nesse tipo de temperamento.

Numa perspectiva de prevenção da depressão em diabetes tipo 2, será importante avaliar a prevenção da incidência de depressão nessas pessoas

que tenham uma condição de risco para o seu aparecimento, como a vulnerabilidade ao “stress” ou o temperamento depressivo excessivo, através de intervenções como a psicoterapia interpessoal dirigida a situações potencialmente depressogêneas, como uma difícil adaptação à diabetes.

As principais limitações que consideramos existir no trabalho realizado decorrem de duas origens.

A primeira, procede da natureza transversal dos estudos, com exceção do clínico-experimental sobre a terapêutica. Tal condição transversal impede a extração de causalidade entre as variáveis estudadas, embora por metodologia estatística de regressão se possa apontar um valor preditivo. Somente com estudos prospetivos e controlados se poderá aferir dessa causalidade.

A segunda fonte de limitações assenta na amostra pequena do estudo experimental e na ausência de amostra controlo. Os resultados obtidos são preliminares, e embora apoiados numa metodologia rigorosa, carecem da sua eventual replicação com uma amostra mais alargada. A questão da amostra controlo é naturalmente difícil de realizar por questões éticas.

Em síntese, os resultados da nossa investigação desenvolvida sobre estados depressivos em diabetes tipo 2 permitiram replicar o modelo de Mayne, 2001, que aponta a intensidade das emoções como o fator fundamental para determinar o impacto das emoções na saúde física. A ansiedade ou a vulnerabilidade ao “stress” não se associaram a deterioração do controlo metabólico, mas a depressão e o temperamento depressivo excessivo aumentaram o risco de agravamento da hiperglicemia.

A psicoterapia interpessoal aplicada na comorbilidade diabetes tipo 2 e depressão major obteve resultados satisfatórios na melhoria depressiva, adaptação à diabetes e do controlo metabólico. A sua perspectiva integrativa pode constituir uma mais valia para o tratamento de ambos os componentes desta comorbilidade, o mental e o somático.





## VII. BIBLIOGRAFIA

Adriaanse MC, Dekker JM, Spijkerman AMW, Twisk JWR, Nijpels G, van der Ploeg, Heine RJ, Snoek FJ. Health-related quality of life in the first year following diagnosis of Type 2 diabetes: newly diagnosed patients in general practice compared with screening-detected patients. The Hoorn Screening Study. *Diabet Med* 2004; 21:1075-1084

Adriaanse MC, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Snoek FJ, Power F. Associations between depressive symptoms and insulin resistance: The Hoorn Study. *Diabetologia* 2006;49:2874-2877

Adriaanse MC, Dekker JM, Heine RJ, Snoek FJ, Beekman AJ, Stehouwer CD, Bouter LM, Nijpels G, Power F. Symptoms of depression in people with impaired glucose metabolism or Type 2 diabetes mellitus: The Hoorn Study. *Diabet Med* 2008;25:843-849

Affleck G, Tennen H. Construing benefits from adversity: adaptational significance and dispositional underpinnings. *J Pers* 1996;64:898-922

Aikens JE, Perkins DW, Lipton B, Piette JD. Longitudinal analysis of depressive symptoms and glycemic control in type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1177-1181

Aikens JE, Perkins DW, Piette JD, Lipton B. Association between depression and concurrent Type 2 diabetes outcomes varies by diabetes regimen. *Diabet Med* 2008;25:1324-1329

Akiskal HS, Hirschfeld RM, Yerevanian BI. The relationship of personality

to affective disorders. A critical review. *J Affect Disord* 1983;40, 801–810

Akiskal HS. Toward a temperament-based approach to depression: implications for neurobiologic research. In: Gessa G, Fratta W, Pani, L Serra, G, editors. *Depression and Mania: from Neurobiology to Treatment*. New York: Raven Press; 1995. p. 99–112.

Akiskal, HS. The temperamental foundations of affective disorders. In: Mundt C, Hahlweg K, Fiedler P, editors. *Interpersonal factors in the origin and course of affective disorders*. London: Gaskell;1996. p. 3–30

Akiskal HS. Toward a definition of generalized anxiety disorder as an anxious temperament type. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98 (Suppl.393):66-73

Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, Manning JS, Connor PD. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *J Affect Disord* 2005;85:3–16.

Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2006;23:1165-1173

ADA Standards of Medical Care in Diabetes – 2012. *Diabetes Care* 2012;35:S11-63

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

Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of Diabetes Mellitus.

Am J Psychiatry 2009;166:591-598

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

Anderson RJ, Grigsby AB, Freedland KE, de Groot, McGill JB, Clouse RE, Lustman PJ: Anxiety and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. Int'l J Psychiatry in Medicine 2002,32:235-247

Anderson RM, Funnell MM. Patient empowerment: reflections on the challenge of fostering the adoption of a new paradigm. Patient Educ Couns 2005;57:153-157

APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4<sup>th</sup> Edition text revision. Washington, D.C. American Psychiatric Association, 2000

Aragonès E, Labad A, Piñol J, Lucena, et al: Somatized depression in primary care attenders. J Psychosom Res 2005;58:145-151

Arbuckle RA, Humphrey L, Vardeva K, Arondekar B, Danten-Viala M, Scott JA, Snoek FJ. Psychometric evaluation of the Diabetes symptom Checklist-Revised (DSC-R) – A measure of symptom distress. Value in health 2009;12:1168-1175

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

Bartholomew, K., Horowitz, L.M., 1991. Attachment styles among young adults: a test of four-category model. *J. Pers. Soc. Psychol* 61, 226-244

Björntorp P, Holm G, Rosmond R. Hypothalamic arousal, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998;16:373-383

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

Bogner HR, Morales KH, Post EP, Bruce ML. Diabetes, depression and death: a randomized controlled trial of a depression treatment program for older adults based in primary care (PROSPECT). *Diabetes Care* 2007;30:3005-3010

Bowlby J. Attachment and loss. Vol. 2: Separation. New York: Basic Books; 1973

Bowlby J. Attachment and loss. Vol. 3: Loss. New York: Basic Books; 1980

Brown LC, Majumdar SR, Newman SC, Johnson JA: History of depression increases risk of Type 2 Diabetes in younger adults. *Diabetes Care* 2005;28:1063-1067

Brown LC, Majumdar SR, Newman SC, Johnson JA: Type 2 diabetes does not increase risk of depression. *CMAJ* 2006;175:42-46

Bryan CJ, Songer TJ, Brooks MM, Thase ME, Gaynes BN, Klinkman M, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. A comparison of baseline

sociodemographic and clinical characteristics between major depressive disorder patients with and without diabetes: a STAR\*D report. *J Affect Disord* 2008;108:113-120

Campayo A, de Jonge P, Roy JF, Saz P, de la Cámara C, Quintanilla MA, Santabárbara J, Lobo A. Depressive disorder and incidente Diabetes Mellitus: the effect of characteristics of depression. *Am J Psychiatry* 2010; 167:580-588

Canavarro M, Dias P, Lima V. A avaliação da vinculação do adulto: uma revisão crítica a propósito da aplicação da Adult Attachment Scale-R (AAS-R) na população portuguesa. *Psicologia* 2006;XX (1): 155-186

Capuron L, Dantzer R. Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain Behav Immun* 2003;17:S119-S124

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* 2003a;158(5):416-423

Carnethon MR, Golden MD, Folsom AR, Haskell W, Liao D. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Circulation* 2003b;107:2190-2195

Carnethon MR, Biggs ML, Barzilay JI, Smith NL, et al: Longitudinal association between depressive symptoms and incident type 2 diabetes mellitus in older adults. *Arc Intern Med* 2007;167:802-807

Carver CS, Scheier MF, Weintraub JK. Assessing coping strategies: a theoretically based approach. *J Pers Soc Psychol* 1989;56:267–283

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

Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE, Walker EA. The patient-provider relationship: attachment theory and adherence to treatment in diabetes. *Am J Psychiatry* 2001;158: 29-35

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

Ciechanowski PS, Russo JE, Katon WJ, von Korff M, Ludman E, Lin E, Simon G, Bush T. Influence of patient attachment style on self-care and outcomes in diabetes. *Psychosom Med* 2004; 66, 720-728

Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. The association of depression and perceptions of interpersonal relationships in patients with diabetes. *J Psychosom Res* 2005; 58, 139-144

Ciechanowski PS. Diapression: An integrated model for understanding the experience of individuals with co-occurring diabetes and depression. *Clinical Diabetes* 2011;29:43-49

Clark LA, Watson D, Mineka S. Temperament, personality, and mood and anxiety disorders. *J Abnorm Psychol* 1994;103 (1): 103–116

Collins N, Read S. Adult attachment relationships, working models and relationship quality in dating couples. *J Pers Soc Psychol* 1990;58:644–683.

Coyne JC. Self-reported distress: analog or ersatz depression? *Psychol Bull* 1994;116:29-45

Creed F, Dickens C. Depression in the medically ill. In: Steptoe A, editor. *Depression and physical illness*. New York: Cambridge University Press; 2007. p.3-18

Cuijpers P, van Straten A, Smit F, Mihalopoulos C, Beekman A. Preventing the onset of depressive disorders: A meta-analytic review of psychological interventions. *Am J Psychiatry* 2008;165:1272-1280

Cuijpers P, Geraedts AS, Van Oppen P, Andersson G, Markowitz JC, Van Straten A. Interpersonal Psychotherapy for Depression: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry* 2011;168: 581-592

Dantzer R, O'Connor JC, Lawson MA, Kelley KW. Inflammation-associated depression: From serotonin to kinurenine. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36:426-436

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

De Groot M, Anderson M, Freegland KE, Lustman PJ: Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2001;63:619-630

De Ridder D, Geenen R, Kuijjer R, van Middendorp H. Psychological adjustment to chronic disease. *Lancet* 2008;372:246-255

Delahanty LM, Grant RW, Wittenberg E, Bosch JL, Wexler, Cagliero E, Meigs JB. Association of diabetes-related emotional distress with diabetes treatment in primary care patients with type 2 diabetes. *Diab Med* 2007;24:48-54

Demakakos P, Pierce MB, Hardy R. Depressive symptoms and risk of Type 2 diabetes in a National sample of middle-aged and older adults. *The English longitudinal study of aging. Diabetes Care* 2010;33:792-797

Detweiler-Bedell JB, Friedman MA, Leventhal H, Miller IW, Leventhal EA. Integrating co-morbid depression and chronic physical disease management: identifying and resolving failures in self-regulation. *Clin Psychol Rev* 2008;28:1426-1446

DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment. *Arch Intern Med* 2000;160:2101-2107

Dinca-Panaitescu M, Dinca-Panaitescu S, Raphael D, Bryant T, Pilkington B, Daiski I. The dynamics of the relationship between diabetes incidence and low income: longitudinal results from Canada's National Population Health Survey. *J Affect Disord* 2012;72:229-235

DSM-IV-TR. Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais. 4ª Edição. American Psychiatric Association. Climepsi Editores; 2002



Duangdao KM, Roesch SC. Coping with diabetes in adulthood: a meta-analysis. *J Behav Med* 2008;31:291-300

Duarte R. Epidemiologia da Diabetes. In: Duarte R, editor, e colaboradores. *Diabetologia Clínica*. 3ª Ed. LIDEL - Edições Técnicas Lda; 2002. p. 43-56

Dunn SM, Smart HH, Beeney LJ, Turtle MD. Measurement of emotional adjustment in diabetic patients: Validity and reliability of ATT39. *Diabetes Care* 1986;9:480-489

Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE. Depression and risk for onset of type II diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:1097-1102

Echeverry D., Duran P., Bonds C., Lee M., & Davidson M.B. Effect of pharmacological treatment of depression on A1c and quality of life in low-income Hispanics and African-Americans with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 2156-2160

Egede LE, Zheng D, Simpson K. Comorbid depression is associated with increased health care use and expenditures in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:464-470

Egede LE. Effect of comorbid chronic diseases on prevalence and odds of depression in adults with diabetes. *Psychosom Med* 2005;67:46-51

Elkin I, Shea T, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, Glass DR, Pilkonis PA, Leber WR, Docherty JP, Fiester SJ, Parloff MB. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research

Program. General effectiveness of treatments. Arch Gen Psychiatry 1989;46:971-982

Engum A, Mykletun A, Midthjell K. Depression and diabetes. A large population-based study of sociodemographic, lifestyle and clinical factors associated with depression in type 1 and 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28:1904-1909

Engum A. The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study. J Psychosom Res 2007;62:31-38

Eping-Jordan J, Bengoa R, Kwar R, Sabaté E. The challenge of chronic conditions: WHO responds. BMJ 2001;323:947-948

Esbitt SA, Tanenbaum ML, Gonzalez JS. Disentangling clinical depression from Diabetes-Specific Distress: Making sense of the mess we've made. Lloyd CE, Power F, Hermanns N, editors. Screening for depression and Other Psychological Problems in Diabetes. A practical Guide. London: Springer-Verlag; 2013. p.27-46

Everson-Rose SA, Meyer PM, Powell LH, Pandey D, Torrén JI, Kravitz HM, Bromberger JT, Matthews KA. Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife. Diabetes Care 2004;27:2856-2862

Fava GA, Fabbri S, Sonino N. Residual symptoms in depression: An emerging therapeutic target. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, et al: Multiple recurrences of major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002;26:1019-1027

Fechner-Bates S, Coyne JC, Schwenk TL. The relationship of self-reported distress to depressive disorders and other psychopathology. *J Consult Clin Psych* 1994;62:550-559

Ferreira PL. Criação da Versão Portuguesa do MOS SF-36. Parte II – Testes de validação. *Acta Médica Portuguesa*; 2000;13:119–127.

Figueira ML, Caeiro L, Ferro A, Severino L, Duarte PM, Abreu M, Akiskal HS, Akiskal KK. Validation of the Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego (TEMPS-A): Portuguese-Lisbon version. *J Affect Disord* 2008;11:193-203

Fisher L, Chesla CA, Skaff MN, Kanter RA. Contributors to depression in Latino and European-American patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1751-1757

Fisher L, Skaff MM, Mullan JT, Arean P, Mohr D, Masharani U, Glasgow R, Laurence. Clinical depression versus distress among patients with type 2 diabetes. Not just a question of semantics. *Diabetes Care* 2007;30:542-548

Fisher L, Skaff MM, Mullan JT, Areant P, Glasgow R, Masharani: A longitudinal study of affective and anxiety disorders, depressive affect and diabetes distress in adults with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008,25:1096-1101

Fisher L, Mullan JT, Skaff MM, Glasgow RE, Arean P, Hessler D. Predicting diabetes distress in patients with type 2 diabetes: a longitudinal study. 2009;26:622-627

Fisher L, Mullan JT, Arean P, Glasgow RE, Hessler D, Masharani U. Diabetes distress but not clinical depression or depressive symptoms is associated with glycemic control in both cross-sectional and longitudinal analyses. *Diabetes Care* 2010;33:23-28

Friedman HS. The multiple linkages of personality and disease. *Brain Behav Immun* 2008;22:668-675

Gale CR, Kivimaki M, Lawlor DA, Carroll D, Phillips AC, Batty D. Fasting glucose, diagnosis of Type 2 diabetes and depression: The Vietnam Experience Study. *Biol Psychiatry* 2010;67:189-192

Gallagher P, Robinson L, Gray J, et al: Neurocognitive function following remission in major depressive disorder : potential objective marker of response ? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2007;41:54-61

Garcia MCLE. Diabetes Mellitus não insulino-dependente e crenças de auto-eficácia no seu controlo. Adaptação de uma escala de avaliação da auto-eficácia relativamente à dieta, ao exercício físico e ao controlo geral da doença. Dissertação de Mestrado. Lisboa: Instituto Superior de Psicologia Aplicada; 1991 (não publicado).

Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, Massano-Cardoso S. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med.* 2010;27:879-881

Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE: Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. *Diabetes Care* 1993;16:1167-1178

Georgiades A, Zucker N, Friedman KE, Mosunic CJ, Applegate K, Lane JD, Feinglos MN, Surwit RS. Changes in depressive symptoms and glycemic control in Diabetes Mellitus. *Psychosom Med* 2007;69:235-241

Gillespie CF, Nemeroff CB: Hypercortisolemia and depression. *Psychosom Med* 2005;67 Suppl 1:S26-S28

Gois C. Aspectos psicossociais do adolescente com diabetes mellitus tipo 1. *Psiquiatria Clínica* 2002;23:63-77

Gois C, Santos AL, Silva M, Sousa F, Ferro A, Ouakinin S, André O, Caldeira J. O ATT18. A versão portuguesa de um questionário de ajustamento psicológico à Diabetes Mellitus. *Psiquiatria Clínica* 2006;27:71-81(anexo 1)

Gois CJ, Ferro AC, Santos AL, Sousa FP, Ouakinin SR, Carmo I, Barbosa AF. Psychological adjustment to diabetes mellitus: highlighting self-integration and self-regulation. *Acta Diabetol* 2010;DOI 10.1007/s00592-010-0191-7

Gois C, Barbosa A, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. The role of affective temperaments in metabolic control in patients with type 2 diabetes. *J Affect Disord* 2011;134:52-58

Gois C, Dias VV, Raposo J, Carmo I, Barbosa A. Vulnerability to stress, anxiety and depressive symptoms and metabolic control in Type 2 diabetes. *BMC Research Notes* 2012a;5:271

Gois C, Dias VV, Carmo I, Duarte R, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Barbosa A. Treatment response in type 2 diabetes patients with major depression. *Clin Psychol Psychother* 2012b. DOI: 10.1002/cpp.1817

Gois C, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. Depressive temperament, distress, psychological adjustment and depressive symptoms in type 2 diabetes. *J Affect Disord* 2012c;Dec 20; 143 (1-3): 1-4. doi: 10.1016/j.jad.2012.05.028

Gois C, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. The relationship between temperament, diabetes and depression. *J Affect Disord*. 2012d Oct;142 Suppl:S67-71. doi: 10.1016/S0165-0327(12)70010-1

Golden SH, Williams JE, Ford DE, Yeh H-C, Sanford CP, Nieto FJ, Brancati FL. Depressive symptoms and the risk of type 2 Diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2004;27:429-435

Golden SH, Williams JE, Ford DE, Yeh H-C, Sanford CP, Nieto FJ, Brancati FL. Anger temperament is modestly associated with the risk of type 2 diabetes mellitus: The atherosclerosis risk in communities study. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:325-332

Golden SH, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, Roux AVD, Benjamin H, Lyketsos C. Examining a bidirectional Association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA* 2008;299:2751-2759

Gonzalez JS, Safren SA, Cagliero E, Wexler DJ, Delahanty L, Wittenberg E, Blais MA, Meigs JB, Grant RW. Depression, self-care and medication adherence in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2222-2227

Gonzalez JS, Delahanty LM, Safren SA, Meigs JB, Grant RW. Differentiating symptoms of depression from diabetes-specific distress: relationships with self-care in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:1822-1825

Gonzalez JS, McCar LA, Wexler DJ, Cagliero E, Delahanty L, Soper TD, Goldman V, Knauz R, Safren SA. Cognitive-behavioral therapy for adherence and depression (CBT-AD) in type 2 diabetes. *Journal of Cognitive Psychotherapy: An International Quarterly* 2010;24:329-343

Gonzalez JS, Fisher L, Polonsky WH. Depression in diabetes: have we been missing something important? *Diabetes Care* 2011;4: 236–239

Grigsby AB, Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Prevalence of anxiety in adults with diabetes. A systematic review. *J Psychosom Res* 2002; 53:1053-1060

Grootenhuis PA, Snoek FJ, Heine RJ, Bouter LM. Development of a type 2 diabetes symptom checklist: a measure of symptom severity. *Diabet Med* 1994;11:253-61

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 Med Port* 2005;18:129-146

Hall PA, Coons MJ, Vallis TM. Anxious temperament and disease progression at diagnosis: the case of type 2 diabetes. *Psychosom Med* 2008;70:837-843

Hall PA, Rodin GM, Vallis TM, Perkins BA. The consequences of anxious temperament for detection, self-management, and quality of life in Type 2 diabetes mellitus. *J Psychosom Res* 2009;67:297-305

Henn F, Vollmayer B. Basic pathophysiological mechanisms in depression: What are they and How might they affect the course of the illness? *Pharmacopsychiatry* 2004;37 Suppl 2:S152-S156

Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, Kubiak T, Haak T. Affective and anxiety disorders in a German sample of diabetic patients: prevalence, comorbidity and risk factors. *Diabet Med* 2005;22:293-300

Herpertz S, Petrak F. Treatment of depression in diabetes: a update. *Curr Opin Psychiatr* 2009;22:211-217

Holt IG, Katon WJ. Dialogue on Diabetes and Depression: Dealing with the Double Burden of Co-morbidity. *J Affect Disord* 2012;140S:S1-S53

Horowitz AV, Wakefield JC, editors. The loss of sadness. How psychiatry transformed normal sorrow into depressive disorder. New York: Oxford University Press; 2007



ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic criteria for research. World Health Organization. Geneva:1993.

International Diabetes Federation - Global Guidelines for Type 2 Diabetes 2005a

International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. April 14, 2005b:  
[http://www.idf.org/webdata/docs/Metac\\_syndrome\\_def.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf)

Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. Lancet 2004;363:1589-1597

Ismail K, Winkley K, Stahl D, Chalder T, Edmonds M. A cohort study of people with diabetes and their first foot ulcer. The role of depression on mortality. Diabetes Care 2007;30:1473-1479

Judd LL, Akiskal HS, Paulus MP. The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder. J Affect Disord 1997;45:5-17

Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, Rice JA, Keller. Major depressive disorder: A prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. J Affect Disord 1998;50:97-108

Kaestner F, Hettich M, Peters M, Sibrowski W, Hetzel G, Ponath G, Arolt V, Cassens U, Rothermundt M. Different activation patterns of

proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity. *J Affect Disord* 2005;87:305-311

Katon WJ, Simon G, Russo J, Von Korff M, Lin EH, Ludman E, Ciechanowski P, Bush T. Quality of depression care in a population-based sample of patients with diabetes and major depression. *Med Care* 2004a;42:1222-1229

Katon WJ, Von Korff M, Lin EH, Simon G, Ludman E, Russo J, Ciechanowski PC, Walker E, Bush T. The Pathways Study: A randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004b;61:1042-1049

Katon WJ, Lin EH, Russo J, von Korff M, Ciechanowski P, Simon G, Ludman E, Bush T, Young B. Cardiac risk factors in patients with Diabetes Mellitus and Major Depression. *J Gen Intern Med* 2004c;19:1192-1199

Katon W, Von Korff M, Ciechanowski P, Russo J, Lin E, Simon G, Ludman E, Walker E, Bush T, Young B. Behavioral and clinical factors associated with depression among individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2004d;27:914-920

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

Katon WJ, Lin EH, von Korff M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Young B, Peterson D, Rutter CM, McGregor M, McCulloch D. Collaborative care for

patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med* 2010a;363:2611-20

Katon W, van der Feltz-Cornelis C. Treatment of depression in patients with diabetes: efficacy, effectiveness and maintenance trials, and new services models. In: Katon W, Maj M, Sartorius N, editors. *Depression and diabetes*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010b. p.81-107

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

Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. A longitudinal twin study of personality and major depression in women. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50 (11): 853–862.

Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. Personality and Major Depression. A Swedish longitudinal, population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 113-1120

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS. The epidemiology of major depressive disorder. Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;23:3095-3105

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

Knol MJ, Heerdink ER, Egberts ACG, Geerlings MI, Gorter KJ, Numans ME, Grobbee DE, Klungel OH, Burger H. Depressive symptoms in subjects with diagnosed and undiagnosed Type 2 diabetes. *Psychosom Med* 2007;69:300-305

Kop WJ, Stein PK, Tracy RP, Barzilay JI, Schulz R, Gottdiener. Autonomic nervous dysfunction and inflammation contribute to the increased cardiovascular mortality risk associated with depression. *Psychosom Med* 2010;72:626-635

Kosidou K, Dalman C, Lundberg M, Hallqvist J, Isacson G, Magnusson C. Socioeconomic status and risk of psychological distress and depression in the Stockholm Public Health Cohort: A population-based study. *J Affect Disord* 2011;134:160-167

Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard CP, Rasmussen P, Erikstrup C, Fisher CP, Lindegaard B, Petersen AM, Taudorf S, Secher NH, Pilegaard H, Bruunsgaard H, Pedersen BK. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:431-438

Kraepelin E. *A loucura maníaco-depressiva* (III volume). Lisboa: Climepsi Editores;2006. p. 119-133

Krishnamurti U, Steffes W. Glycohemoglobin: A primary predictor of the development or reversal of complications of Diabetes Mellitus. *Clin Chem* 2001;47:1157-1165

Krohne HW. Attention and avoidance. Two central strategies in coping with aversiveness. In Krohne HW, editor. Attention and avoidance. Hogrefe & Huber Publishers. Seattle: 1993.pp 3-15

Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. J Clin Psychiatry 1991;52:28-34

Lane JD, McCaskill CC, Williams PG, Parekh PI, Feinglos MN, Surwitt RS. Personality correlates of glycemic control in type 2 Diabetes. Diabetes Care 2000;23: 1321-1325

Lazarus RS, Folkman. Stress, Appraisal and Coping. Springer Publishing Company, Inc. New York: 1984. pp 1-21

Lawlor DA, Ben-Shlomo Y, Ebrahim S, Smith GD, Stansfeld SA, Yarnell JW, Gallacher JE. Insulin resistance and depressive symptoms in middle aged men: findings from the Caerphilly prospective cohort study. BMJ 2005;330:705-706

Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta P, Bonora LI, Lépine JP, Sheehan D, Janavs J, Baker R, Sheehan KH, Knapp E, Sheehan M, Guterres T, Levy P, Amorim P. M.I.N.I. Mini INternational Neuropsychiatric Interview. Portuguese version 5.0.0. DSM IV. Current (October, 1999). (não publicado)

Lespérance F, Frasura-Smith N, Koszycki D, Laliberté MC, Van Zyl LT, Swenson JR, Ghatavi K, Abramson BL, Dorian P, Guertin MC. Effects of citalopram and Interpersonal Psychotherapy on depression in patients with

coronary artery disease. The Canadian cardiac randomized evaluation of antidepressant and psychotherapy efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007;297:367-379

Leventhal H, Brissette I, Leventhal EA. The commonsense model of self-regulation of health and illness. In: Cameron LD, Leventhal EA (eds) *The self-regulation of health and illness behaviour*. Routledge, New York: 2003. pp 42–65

Li C, Ford ES, Zhao G, Ahluwalia IB, Pearson WS, Mokdad AH. Prevalence and correlates of undiagnosed depression among U.S. adults with diabetes: the Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2006. *Diabetes Res Clin Pr* 2009;83:268-279

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

Lin EH, Katon WJ, Rutter C, Simom G, Ludman EJ, von Korff M, Young B, Oliver M, Ciechanowski PC, Kinder L, Walker E. Effects of enhanced depression treatment on diabetes self-care. *Ann Fam Med* 2006; 4:46-53

Lin EH, Rutter C, Katon W, Heckbert SR, Ciechanowski P, Oliver MM, Ludman EJ, Young BA, Williams LH, McCulloch DK, Von Korff M. Depression and advanced complications of diabetes. A prospective cohort study. *Diabetes Care* 2010;33:264-269

Lisboa ME, Duarte R. Classificação e Diagnóstico da Diabetes. In: Duarte R, editor, e colaboradores. Diabetologia Clínica.3ª Ed. LIDEL - Edições Técnicas Lda, 2002. p. 25-42

Lloyd CE, Dyert PH, Barnett AH. Prevalence of symptoms of depression and anxiety in a diabetes clinic population. Diabet Med. 2000;17:198-202

Lloyd CE, Hermanns N, Nouwen A, Power F, Underwood L, Winkley K. The epidemiology of depression and diabetes. In: Katon W, Maj M, Sartorius N (Eds). Depression and diabetes. Wiley-Blackwell:2010.p.1-27

Lloyd CE, Roy T. Top Ten Screening Tools for Measuring Depression in People with Diabetes. Lloyd CE, Power F, Hermanns N, editors. Screening for depression and Other Psychological Problems in Diabetes. A practical Guide. London: Springer-Verlag; 2013. p.87-115

Lotrich F, Rabinovitz M, Girona P, et al: Depression following pegylated interferon-alpha: Characteristics and vulnerability. J Psychosom Res 2007;63:131-135

Ludman E, Katon W, Russo J, Von Korff M, et al: Depression and diabetes symptom burden. Gen Hosp Psychiatry 2004;26:430-436

Luppino FS, de Witt LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity and depression. A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Arch Gen Psychiatry 2010;67:220-229

Lustman P, Harper G: Nonpsychiatric physicians' identification and treatment of depression in patients with diabetes. *Compr Psychiatry* 1987;28:22-27

Lustman PL, Clouse RE, Carney RM. Depression and the reporting of diabetes symptoms. *Int'l J Psychiatry in Medicine* 1988;18(4):295-303

Lustman PJ, Frank BL, McGill JB. Relationship of personality characteristics to glucose regulation in adults with diabetes. *Psychosom Med* 1991;53:305-312

Lustman P, Freedland K, Carney R, Hong B, et al: Similarity of depression in diabetic and psychiatric patients. *Psychosom Med* 1992;54:602-611

Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Clouse RE: The course of major depression in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 1997a;19(2):138-43

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* 1997b;59:241-250

Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Kissel SS, Clouse RE: Cognitive behavioural therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 129(8):613-21.

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.

Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, Clouse RE: Fluoxetine for Depression in Diabetes. *Diabetes Care* 2000b;23:618-623



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

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

Maddigan SI, Feeny DH, Johnson JA. Health-related quality of life deficits associated with diabetes and comorbidities in a Canadian National Population Health Survey. Qual Life Res 2005;14:1311-20

Maes S, Leventhal H, de Ridder DTD. Coping with chronic diseases. In: Zeidner M, Endler N (eds). Handbook of coping. Theory, research, applications. John Wiley & Sons, Inc, New York: 1996. pp 221-251

Makine C, Karsidag Ç, Kadioglu P, Ilkova H, Karsidag K, Skovlund SE, Snoeck FJ, Pouwer F. Symptoms of depression and diabetes-specific emotional distress are associated with a negative appraisal of insulin therapy in insulin-naïve patients with Type 2 diabetes mellitus. A study from the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Diabet Med 2009;26:28-33

Manuel DG, Schultz SE. Health-related quality of life and health-adjusted life expectancy of people with diabetes in Ontario, Canadá, 1996-1997. Diabetes Care 2004;27:407-414

Markowitz JC, Kocsis JH, Fishman B, Spielman LA, Jacobsberg LB, Frances AL, Klerman GL, Perry SW. Treatment of depressive symptoms in human immunodeficiency virus-positive patients. *Archives General Psychiatry* 1998;55: 452-457

Markowitz SM, Gonzalez JS, Wilkinson JL, Safren SA. A review of treating depression in diabetes: emerging findings. *Psychosomatics* 2011;52:1-18

Markowitz J.C., Weissman M.M.. Interpersonal Psychotherapy: Past, Present and Future. *Clinical Psychology and Psychotherapy* 2012;19: 99-105

Martin CR. What does the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) really measure in Liaison Psychiatry settings? *Curr Psychiatry Rev* 2005;1:69-73

Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 314:1-16

Mayne TJ. Emotions and health. In: Mayne TJ, Bonanno GA, Editors. *Emotions. Current Issues and Future Directions*. New York: The Guilford Press; 2001.pp.361-397

McEwen SB. Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in aging. *Metabolism* 2003;52:10-16

McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Woldeyohannes HO, Law WY, Miranda A, Fulgosi D, Kennedy SH. Should depressive syndromes be

reclassified as “Metabolic Syndrome Type II”? *Ann Clin Psychiatry* 2007;19:257-264

McIntyre RS, Rasgon NL, Kemp DE, Nguyen HT, Law WY, Taylor VH, Woldeyohannes HO, Alsuwaidan MT, Soczynska JK, Kim B, Lourenco MT, Kahn LS, Goldstein BI. Metabolic Syndrome and Major Depressive Disorder: Co-occurrence and Pathophysiologic Overlap. *Curr Diabetes Rep* 2009;9:51-59

Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 Diabetes over the lifespan. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2008a;31:2383-2390

Mezuk B, Eaton WW, Golden SH, Ding Y. The influence of educational attainment on depression and risk of Type 2 Diabetes. *Am J Public Health* 2008b;98:1480-1485

Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:732-741

Mooy JM, de Vries H, Grootenhuis PA, Bouter LM, Heine RJ. Major stressful life events in relation to prevalence of undetected type 2 diabetes. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 2000;23:197-201

Montgomery P, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry* 1979;134: 382–389

Moos RH, Schaefer JA. The crisis of physical illness. An overview and conceptual approach. In: Moos RH, editor. *Coping with physical illness*. 2:

New perspectives. New York and London:Plenum Medical Book Company;1984.p.1-25

Mosnier-Pudar H, Hochberg G, Eschwege E, Virally M-L, Halimi S, Guillaudeau PJ, Peixoto O, Touboul C, Dubois C, Dejager S. How do patients with type 2 diabetes perceive their disease? Insights from the French DIABASIS survey. *Diabetes Metab* 2009;35:220-227

Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007;370:851-858

Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology and treatment. *Biol Psychiatry* 2003;54:317-329

Musselman DL, Bowling A, Gilles N, Larsen H, Betan E, Phillips LS. The interrelationship of depression and diabetes. In: Steptoe A, editor. *Depression and physical illness*. New York: Cambridge University Press; 2007. p.165-194

Nakahara R, Yoshiuchi K, Kumano H, Hara Y, Suematsu H, Kuboki T. Prospective study on influence of psychosocial factors on glycemic control in Japanese patients with Type 2 Diabetes. *Psychosomatics* 2006;47:240-246

Naranjo DM, Fisher L, Areán PA, Hessler D, Mullan J. Patients with type 2 Diabetes at risk for Major Depression Disorder over time. *Ann Fam Med* 2011;9:115-120

Nettle D. Evolutionary origins of depression: a review and reformulation. *J Affect Disord* 2004;81:91-102

Nichols GA, Hillier TA, Javor K, Brown JB: Predictors of glycemic control in insulin-using adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:273-277

Nichols GA, Brown JB. Unadjusted and adjusted prevalence of diagnosed depression in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:744-749

Nowen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, Power F. Type 2 diabetes mellitus as a risk for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2010;53:2480-2486

Nowen A, Nefs G, Caramlau I, Connock M, Winkley K, Lloyd CE, Peyrot M, Power F, For The European Depression In Diabetes (EDID) Research Consortium. *Diabetes Care* 2011;34:752-762

Okamura F, Tashiro A, Utumi A, Imai T, Suchi T, Hongo M. Insulin resistance in patients with depression and its changes during the clinical course of depression: minimal model analysis. *Metabolism* 2000;49(10):1255-1260

Ormel J, Oldehinkel AJ, Vollebergh W. Vulnerability before, during and after a major depressive episode. A 3 wave population based study. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61: 990–996

Ouakinin S, Sousa F, Santos AL, Ferro A, Góis C. Diabetes mellitus – genes, corpo ou psique? *Revista Portuguesa de Pedopsiquiatria* 2008;24:83-93

Padgett DK. Correlates of self-efficacy beliefs among patients with non-insulin dependent Diabetes Mellitus in Zagreb, Yugoslavia. *Patient Education and Counseling* 1991;18:139-147

Pais-Ribeiro J, Silva I, Ferreira T, Martins A, Meneses R, Baltar M. Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychology, Health & Medicine* 2007;12:225-237

Paille-Hyvarinen M, Wahlbeck K, Eriksso 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 Family Practice* 2003;4:7.

Palinkas LA, Barrett-Connor E, Wingard DL. Type 2 diabetes and depressive symptoms in older adults: a population-based study. *Diabetes Medicine* 1991;8:532-539

Palinkas LA, Lee PP, Barrett-Connor E. A prospective study of Type 2 diabetes and depressive symptoms in the elderly: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Medicine* 2004;21:1185-1191

Pan A, Lucas M, Sun Q, van Dam RM, Franco OH, Manson JE, Willett WC, Ascherio A, Hu FB. Bidirectional association between depression and Type 2 Diabetes Mellitus in women. *Archives of Internal Medicine* 2010;170:1884-1891

Peyrot M, Rubin RR. Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. *Diabetes Care* 1997;20:585-590

Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:813-823

Pittenger C, Duman R: Stress, depression and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology REVIEWS* 2007;1-22

Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, Welch G, Jacobson AM, Aponte JE, Schwartz CE. Assessment of diabetes-related distress. *Diabetes Care* 1995;18:754-760

Polonsky WH, Fisher L, Earles J, Dudl RJ, Lees J, Mullan J, Jackson RA. Assessing psychosocial distress in diabetes. Development of the Diabetes Distress Scale. *Diabetes Care* 2005;28:626

Porter R, Gallagher P, Thompson J, et al: Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *B J Psychiatry* 2003;182:214-220

Power F, Skinner TC, Pibernik-Okanovic M, Beekman ATF, Cradock S, Szabo S, Metelko Z, Snoeck FJ. Serious diabetes-specific emotional problems and depression in a Croatian-Dutch-English survey from the European Depression in Diabetes [EDID] research consortium. *Diabetes Res Clin Pr* 2005;70:166-173

Power F. Should we screen for emotional distress in type 2 diabetes mellitus? *Nat Rev Endocrinology* 2009;5:665-671

Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-Reactive protein, interleukine 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001;286:327-334

Ravitz P., Maunder R., & McBride C. (2008). Attachment, Contemporary Interpersonal Theory and IPT: an Integration of Theoretical, Clinical, and Empirical Perspectives. Journal of Contemporary Psychotherapy, 38, 11-21

Richardson LK, Egede LE, Mueller M, Echols CL, Gebregziabher M. Longitudinal effects of depression on glycemic control in veterans with Type 2 Diabetes. Gen Hosp Psychiatry 2008;30:509-514

Robertson SM, Stanley MA, Cully JA, Naik AD. Positive emotional health and diabetes care: concepts, measurement, and clinical implications. Psychosomatics 2012;53:1-12

Rózsa S, Rihmer Z, Gonda X, Szili I, Rihmer A, Ko N, Németh A, Pestality P, Bagby G, Alhassoon O, Akiskal KK, Akiskal HS. A study of affective temperaments in Hungary: Internal Consistency and concurrent validity of the TEMPS-A against the TCI and NEO-PI-R. J Affect Disord 2008;106:45-53

Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. Diabetes Metab Res Rev 1999;15:205-218

Rubin RR, Peyrot M. Was Willis right? Thoughts on the interaction of depression and diabetes. Diabetes Metab Rev 2002;18:173-175



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

Rubin RR. Stress and depression in diabetes. *Clinical Diabetes* 2006;21:269-280

Rubin RR, Ma Y, Marrero DG, Peyrot M, Barret-Connor EL, Kahn SE, Haffner SM, Price DW, Knowler WC. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2008;31:420-426

Sadeck N, Bona J. Subsyndromal symptomatic depression: a new concept. *Depress Anxiety* 2000;12:30-39

Saydah SH, Brancati FL, Golden SH, Fradkin J, Harris MI. Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes mellitus in a US sample. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19:202-208

Sharpe L, Curran L. Understanding the process of adjustment to illness. *Soc Sci Med* 2006;62:1153-1166

Schmidt PJ and Rubinow DR: Sex Hormones and Mood in the Perimenopause. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 October ; 1179: 70–85

Schiepers O, Wichers M, Maes M: Cytokines and major depression. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:201-217

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric

Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiat* 1998; 59 (suppl 20): 22–33.

Simson U, Nawarotzky U, Friese G, Porck W, Schottenfeld-Naor Y, Hahn S, Scherbaum WA, Kruse J. Psychotherapy intervention to reduce depressive symptoms in patients with diabetic foot syndrome. *Diabetic Med* 2008;25:206-212

Smith TW, MacKenzie J. Personality and risk of physical illness. *Ann Rev Psychol* 2006;2:435-467

Smith FG, Smith JE, editors. *Clinical Research. A user guide to researching, analysing and publishing clinical data.* Oxford: BIOS Scientific Publishers Limited; 2003.

Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, et al: Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157(2):229-233

Stanton AL, Revenson TA, Tennen H. Health psychology: psychological adjustment to chronic disease. *Annu Rev Psychol* 2007;58:656-692

Stolar M. Glycemic control and complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2010;123:S3-S11

Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Mathews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412

Stuart S. What is IPT? The basic principles and the inevitability of change.

J Contemp Psychother 2008;38:1-10

Stuart MJ, Baune BT. Depression and type 2 diabetes: Inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. Neurosci Biobehav

R 2012;36:658-676

Surwit RS, van Tilburg MAL, Parekh PI, Lane JD, Feinglos MN. Treatment regimen determines the relationship between depression and glycemic control. Diabetes Res Clin Pr 2005; 69:78-80

Diabetes Res Clin Pr 2005; 69:78-80

Robertson SM, Stanley MA, Cully JA, Naik AD. Positive emotional health and diabetes care: concepts, measurement and clinical implications.

Psychosomatics 2012;53:1-12

Talbot F, Nouwen A, Gingras J, Bélanger A, Audet J. Relations of diabetes intrusiveness and personal control to symptoms of depression among adults with diabetes. Health Psychol 1999;18:537-542

Health Psychol 1999;18:537-542

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

Taylor SE, Armor DA. Positive illusions and coping with adversity. J Pers 1996;64:873-898

Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, Lalla D, Woolley M, Jahreis A, Zitnik R, Cella D, Krishnan R. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. Lancet 2006;367:29-35

Lancet 2006;367:29-35

Van der Feltz-Cornelis CM, Nuyen J, Stoop C, Chan J, Jacobson AM, Katon C, Snoek F, Satorius N. Effect of interventions for major depressive disorder and significant depressive symptoms in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32:380-395

Van der Feltz-Cornelis CM. Depression in diabetes mellitus: to screen or not to screen? A patient-centred approach. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2011;11:276-281

Vaz Serra A. A vulnerabilidade ao stress. *Psiquiatria Clínica* 2000;21(4):261-278

Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item shortform health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care* 1992; 30: 473 - 483.

Weber-Hamann B, Gilles M, Lederbogen F, Heuser I, Deuschle M. Improved insulin sensitivity in 80 nondiabetic patients with MDD after clinical remission in a double-blind, randomized trial of amitriptyline and paroxetine. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1856-1861

Weissman MM, Prusoff BA, DiMascio A, Neu C, Goklaney M, Klerman GL. The efficacy of drugs and psychotherapy in the treatment of acute depressive episodes. *Am J Psychiatry* 1979; 136:555-558

Welch GW, Dunn SM, Beeney LJ. The ATT39: A measure of psychological adjustment to diabetes. In: *Handbook of Psychology in*

Diabetes. Bradley C, editor. Harwood Academic Publishers; 1996. p.223-245

Welch GW, Jacobson AM, Polonsky WH. The problem areas in diabetes scale. An evaluation of its clinical utility. *Diabetes Care* 1997;20:760-766

Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, Nathan JB, Cagliero E. Sex Disparities in Treatment of Cardiac Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:514-520

Williams JW, Katon W, Lin EH, Noël PH, Worchel J, Cornell J, Harpole L, Fultz B, Hunkeler E, Mika VS, Unützer U. The effectiveness of depression care management on diabetes-related outcomes in older patients. *Ann Intern Med* 2004;140:1015-1024

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

Winokur G: All roads lead to depression: clinically homogeneous, etiologically heterogeneous. *J Affect Disord* 1997;45:97-108

Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997;12:439-445

World Health Organization: What is depression (article on line).

[http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/en/index.html](http://www.who.int/mental_health/management/depression/en/index.html);

acedido a 16 Dezembro 2012

Zagaris SE, Allen NA, Garb JL, Welch G. Improvement in glycemic control following a diabetes education intervention is associated with changes in diabetes distress but not change in depressive symptoms. *J Behav Med* 2012;35:299-304

Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiat Scand* 1983;67:61–370

Zimmet P. The burden of type 2 diabetes: are we doing enough? *Diabetes Metab* 2003;29:6S9-6S18

## **VIII. ANEXOS**

### VIII. 1 Trabalhos apresentados e publicados no âmbito da tese





Góis C, Santos AL, Silva M, Sousa F, Ferro A, Ouakinin S, Odette A, Caldeira J. “O ATT18: a versão portuguesa dum questionário de ajustamento psicológico à diabetes mellitus”. *Psiquiatria Clínica* 2006; 27(1):71-81

Gois C, Bogalho P, Caldeira J. “Fobia à hipoglicemia” *Revista Portuguesa de Diabetes* 2006;3:14-16

Gois C, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Nicolau L, Caldeira J, Barbosa A. “Self awareness and psychological adjustment to type 1 and 2 diabetes mellitus in a portuguese outpatient population” - Poster. *EACLPP Abstracts. Journal of Psychosomatic Research* 2007;63:307-342

Gois C. “Diabetes mellitus e depressão – parte I”. *Revista Portuguesa de Diabetes* 2007;2(3):15-23

Gois C. “Psicoterapia Interpessoal” I Encontro de Formação da Associação Portuguesa de Internos de Psiquiatria. *A palavra às Psicoterapias: Resumos e Apresentações*. pp. 93-109. 2007

Gois C. “Diabetes mellitus e depressão – parte II”. *Revista Portuguesa de Diabetes* 2008;3(2):99-104

Gois C. IPT in physical diseases. The diabetes mellitus case – Communication. 17<sup>th</sup> European Congress of Psychiatry. *European Psychiatric Association*. Lisboa, 24-28 January 2009

Gois C. IPT and antidepressants in major depression in diabetes type 2 patients – Communication. *The International Society for Interpersonal*

Psychotherapy (ISIPT) 3<sup>rd</sup> International Conference. New York, 27-29 March 2009

Gois C. Encontro de Doutorandos em Enfermagem da Universidade de Lisboa – comunicação. Lisboa, 2-3 Abril 2009

Gois C, Barbosa A. Interpersonal Psychotherapy and Antidepressants in Major Depression in Type 2 Diabetes Patients – Poster. XX World Congress on Psychosomatic Medicine. Turin, 23-26 September 2009

Gois C, Duarte R, Carmo I, Barbosa A. Psicoterapia interpessoal e antidepressivos em doentes com Diabetes Tipo 2 e Depressão Major: um estudo clínico-experimental – Comunicação. 9º Congresso Português de Diabetes. 10-13 Março 2010, Vilamoura

Gois CJ, Ferro AC, Santos AL, Sousa FP, Ouakinin SR, Carmo I, Barbosa AF. Psychological adjustment to diabetes mellitus: highlighting self-integration and self-regulation. Acta Diabetol 2010; DOI 10.1007/s00592-010-0191-7

Gois C, Ferro A, Santos A, Sousa F, Ouakinin S, do Carmo I, Barbosa AF. Adaptação psicológica à Diabetes Mellitus: uma perspectiva de integração no próprio e de auto-regulação – Comunicação. 9º Congresso Português de Diabetes. 10-13 Março 2010, Vilamoura. Menção Honrosa

Gois C. IPT and Major Depression in Type 2 Diabetes – Comunicação. 4th International Conference on Interpersonal Psychotherapy – Reaching Out. 23rd & 24th June 2011. Amsterdam, the Netherlands.

Gois C. Is there a “Metabolic Depression”? – comunicação. XIII Lisbon Symposium on Bipolar Disorders. 21 and 22 October 2011. Lisbon, Portugal.

Gois C, Barbosa A, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. The role of affective temperaments in metabolic control in patients with type 2 diabetes. *J Affect Disord* 2011;134:52-58

Gois C, Dias VV, Raposo J, Carmo I, Barbosa A. Vulnerability to stress, anxiety and depressive symptoms and metabolic control in Type 2 diabetes. *BMC Research Notes* 2012;5:271

Gois C, Dias VV, Carmo I, Duarte R, Ferro A, Santos AL, Sousa F, Barbosa A. Treatment response in type 2 diabetes patients with major depression. *Clin Psychol Psychother* 2012. DOI: 10.1002/cpp.1817

Gois C, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. Depressive temperament, distress, psychological adjustment and depressive symptoms in type 2 diabetes. *J Affect Disord* 2012;Dec 20; 143 (1-3): 1-4. doi: 10.1016/j.jad.2012.05.028

Gois C, Akiskal H, Akiskal K, Figueira ML. The relationship between temperament, diabetes and depression. *J Affect Disord*. 2012 Oct;142 Suppl:S67-71. doi: 10.1016/S0165-0327(12)70010-1



## VIII. 2 Questionário ATT18 de Adaptação Psicológica à Diabetes



Góis C, Santos AL, Silva M, Sousa F, Ferro A, Ouakinin S, Odette A, Caldeira J. "O ATT18: a versão portuguesa dum questionário de ajustamento psicológico à diabetes mellitus". *Psiquiatria Clínica* 2006; 27(1):71-81

Góis C, Santos AL, Silva M, Sousa F, Ferro A, Ouakinin S, Odette A, Caldeira J. "O ATT18: a versão portuguesa dum questionário de ajustamento psicológico à diabetes mellitus". *Psiquiatria Clínica* 2006; 27(1):71-81



Góis C, Santos AL, Silva M, Sousa F, Ferro A, Ouakinin S, Odette A, Caldeira J. "O ATT18: a versão portuguesa dum questionário de ajustamento psicológico à diabetes mellitus". *Psiquiatria Clínica* 2006; 27(1):71-81

Góis C, Santos AL, Silva M, Sousa F, Ferro A, Ouakinin S, Odette A, Caldeira J. "O ATT18: a versão portuguesa dum questionário de ajustamento psicológico à diabetes mellitus". *Psiquiatria Clínica* 2006; 27(1):71-81

Góis C, Santos AL, Silva M, Sousa F, Ferro A, Ouakinin S, Odette A, Caldeira J. "O ATT18: a versão portuguesa dum questionário de ajustamento psicológico à diabetes mellitus". *Psiquiatria Clínica* 2006; 27(1):71-81

Góis C, Santos AL, Silva M, Sousa F, Ferro A, Ouakinin S, Odette A, Caldeira J. "O ATT18: a versão portuguesa dum questionário de ajustamento psicológico à diabetes mellitus". *Psiquiatria Clínica* 2006; 27(1):71-81

Góis C, Santos AL, Silva M, Sousa F, Ferro A, Ouakinin S, Odette A, Caldeira J. "O ATT18: a versão portuguesa dum questionário de ajustamento psicológico à diabetes mellitus". *Psiquiatria Clínica* 2006; 27(1):71-81

Góis C, Santos AL, Silva M, Sousa F, Ferro A, Ouakinin S, Odette A, Caldeira J. "O ATT18: a versão portuguesa dum questionário de ajustamento psicológico à diabetes mellitus". *Psiquiatria Clínica* 2006; 27(1):71-81

Góis C, Santos AL, Silva M, Sousa F, Ferro A, Ouakinin S, Odette A, Caldeira J. "O ATT18: a versão portuguesa dum questionário de ajustamento psicológico à diabetes mellitus". *Psiquiatria Clínica* 2006; 27(1):71-81

Góis C, Santos AL, Silva M, Sousa F, Ferro A, Ouakinin S, Odette A, Caldeira J. "O ATT18: a versão portuguesa dum questionário de ajustamento psicológico à diabetes mellitus". *Psiquiatria Clínica* 2006; 27(1):71-81



Góis C, Santos AL, Silva M, Sousa F, Ferro A, Ouakinin S, Odette A, Caldeira J. "O ATT18: a versão portuguesa dum questionário de ajustamento psicológico à diabetes mellitus". *Psiquiatria Clínica* 2006; 27(1):71-81

