

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Cenário da depressão em idosos associado com
comorbidades clínicas**

Beatriz Lucio Bueno

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade de
São Paulo.

Orientadora:

Dra. Maria Aparecida Nicoletti

São Paulo

2019

Dedico este trabalho

Aos meus pais, Nena e Luiz, que tanto se esforçaram para me fornecer uma educação de qualidade, a qual me permitiu entrar em uma universidade pública e realizar um sonho

A todos os cidadãos do Estado de São Paulo que contribuem para a educação pública e gratuita da Universidade de São Paulo

A todos aqueles que sonham em estar aqui, mas que não possuem o mesmo apoio e oportunidades e não têm acesso à essa Universidade

Que apesar de pública, ainda tem as portas fechadas para a maioria da população

*Se a educação não transforma a sociedade, sem ela tampouco
a sociedade muda.*

(Paulo Freire)

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrópico
Anti-TNF	Anti-fator de Necrose Tumoral
AR	Arite Reumatoide
CES-D	<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>
CSDS	Sintomas Depressivos Clinicamente Significativos
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
GDS	<i>Geriatric Depression Scale</i>
HPA	Hipotálamo-pituária-adrenal
IMC	Índice de Massa Corpórea
ISRS	Inibidores Seletivos da Receptação de Serotonina
OMS	Organização Mundial da Saúde
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SNSM	Sistema Nervoso Simpático Muscular
USP	Universidade de São Paulo
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
WHS	<i>World Health Survey</i>

RESUMO

BUENO, B. L. **Cenário da depressão em idosos associado com comorbidades clínicas**. 2019. 45p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Palavras-chave: Depressão; Idosos; Doenças crônicas; Comorbidades.

INTRODUÇÃO: A prevalência de depressão em idosos no Brasil é de 7,0% de depressão maior e 26,0% de sintomas depressivos clinicamente significativos (CSDS). Apesar dos altos índices, a depressão é frequentemente sub diagnosticada, em especial, na população idosa. Com as alterações provocadas pelo envelhecimento, a depressão é considerada uma decorrência natural, sendo muitas vezes negligenciada. Ao se tratar de depressão nessa faixa etária é preciso considerar que esta pode estar associada a outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Considerando que tanto depressão como DCNT possuem alta prevalência em idosos, além de poderem influenciar uma à outra, vê-se a importância de compreender a relação entre essas doenças e o impacto que trazem à vida dessa população.

OBJETIVOS: Analisar e discutir evidências sobre a ocorrência de depressão na população idosa e a associação com comorbidades clínicas, considerando seus impactos na qualidade de vida dessa população. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão bibliográfica do tipo narrativa que visou encontrar dados de grande impacto e confiabilidade por meio da seleção de artigos científicos disponíveis nas principais bases de dados.

RESULTADOS: Ao analisar a associação de depressão com diabetes, hipertensão ou artrite reumatoide (AR), diferentes estudos indicaram uma associação positiva entre essas doenças. Diversos estudos sugerem que a depressão pode aumentar o risco do desenvolvimento de diabetes e hipertensão. A AR é positivamente associada com sintomas de depressão, relacionado com o nível de dor e aumento de limitações físicas causados pela AR.

DISCUSSÃO: A depressão é uma condição clínica relevante em idosos com impacto direto sobre a qualidade de vida desses indivíduos, provocando diminuição de sua capacidade funcional e aumento da mortalidade. Existem diversos fatores psicossociais, físicos e fisiológicos envolvidos na ocorrência de depressão e DCNT em idosos e é importante que todos esses fatores sejam reconhecidos e analisados por profissionais de saúde para o cuidado adequado do paciente.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	6
1.1 Classificação de transtornos depressivos.....	6
1.2 Prevalência da depressão no mundo e no Brasil.....	7
1.3 A depressão entre idosos.....	8
2 OBJETIVOS.....	10
3 MATERIAL E MÉTODO	11
4 RESULTADOS.....	12
4.1 Depressão e diabetes.....	13
4.2 Depressão e hipertensão.....	18
4.3 Depressão e artrite reumatoide.....	21
5 DISCUSSÃO.....	23
5.1 Mecanismos da associação entre depressão e doenças crônicas.....	24
5.2 Limitações dos estudos.....	27
5.3 Saúde mental do idoso e impactos da depressão.....	29
5.4 Impactos no sistema de saúde.....	32
5.2 O papel do farmacêutico.....	33
6 CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional trata-se de um fenômeno global: com o declínio da fecundidade e aumento da expectativa de vida, é previsto que em 2050 o número de pessoas com mais de 60 anos represente um quarto da população mundial projetada, ou seja, cerca de 2,1 bilhões de indivíduos, segundo a Organização das Nações Unidas (2017).

O aumento da expectativa de vida também afetou a percepção sobre o envelhecimento. O maior entendimento sobre o envelhecimento o tem mostrado como um processo complexo e dinâmico. O que antes era visto estritamente como um processo de diminuições de funções físicas e cognitivas, ganhou maior complexidade e passa a envolver também fatores psicossociais, como mudanças nos papéis e posições sociais. Dessa forma, o envelhecimento traz modificações globais na vida do indivíduo, podendo-o deixar mais suscetível a determinadas doenças, entre elas a depressão (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2015; ISMAIL; FISCHER; MCCALL, 2013).

Segundo Ismail, Fischer e McCall (2013), apenas recentemente foi aceito que parte do declínio diretamente associado ao envelhecimento é causado por doenças e que o envelhecimento saudável é possível. Esse fato introduziu mudanças políticas e permitiu o desenvolvimento de serviços geriátricos.

1.1 CLASSIFICAÇÃO DE TRANSTORNOS DEPRESSIVOS

Os transtornos depressivos incluem o transtorno depressivo maior, transtorno disruptivo da desregulação do humor, transtorno depressivo persistente (distímia), entre outros. O que difere os transtornos são aspectos de duração, momento ou etiologia. O transtorno depressivo maior (ou episódio depressivo) representa a condição clássica e caracteriza-se pela presença de humor triste, apático, ansioso, irritável, desesperança e/ou com planos suicidas, podendo ser acompanhado de alterações somáticas e cognitivas, como dores, *déficits* de atenção e memória. Além disso, outros sintomas possíveis são alterações psicomotoras, como agitação, ou funcionais, como modificações do sono e apetite. O transtorno depressivo maior tem duração de, pelo menos, duas semanas e persistindo por até dois anos. Em casos em que a doença se entende por mais de dois anos, considera-se transtorno depressivo

persistente, ou seja, uma forma mais crônica de depressão (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Os sintomas depressivos clinicamente significativos (CSDS), apesar de não atenderem aos critérios de diagnóstico para depressão maior ou distímia, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V, 2014), ocorrem significativamente em idosos e causam impacto em sua qualidade de vida. Dessa forma, se vê a necessidade de também analisar a frequência de CSDS nessa população (BARCELOS-FERREIRA *et al.*, 2010).

Atualmente, diversos instrumentos para a detecção e diagnóstico da depressão estão disponíveis, como: *Geriatric Depression Scale* (GDS), criada para minimizar o impacto de sintomas associados com a idade e outras doenças; *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V); *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D), entre outros (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; BATISTONI *et al.*, 2010; MONTORIO; IZAL, 1996). Esses instrumentos auxiliam na identificação de sintomas, sinais físicos, comportamentos e outros aspectos, contribuindo para a determinação de um diagnóstico.

1.2 PREVALÊNCIA DA DEPRESSÃO NO MUNDO E NO BRASIL

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que mais de 300 milhões de pessoas sofram com depressão ao redor do mundo, o equivalente a 4,4% da população mundial. Já no Brasil, a prevalência de depressão na população é 5,8%, afetando cerca de 11,5 milhões de brasileiros. Em 2015, a depressão foi considerada pela OMS como a principal causa de incapacidade, por gerar considerável perda em saúde e funcionalidade física, pessoal e social dos indivíduos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2017).

O levantamento feito pelo jornal Estado de São Paulo com base nos dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), mostra que o número de mortes relacionadas com depressão no Brasil cresceu 705% em 16 anos (1996-2012) e os maiores índices concentram-se em pessoas com mais de 60 anos, com ápice nos 80 anos (CAMBRICOLI, 2014).

Uma revisão de estudos sobre prevalência de depressão em idosos realizados no Brasil encontrou prevalência de 7,0% de depressão maior, 26,0% de

CSDS e 3,3% de distímia entre os 17 estudos encontrados, incluindo 15.491 idosos (BARCELOS-FERREIRA *et al.*, 2010).

1.3 A DEPRESSÃO ENTRE IDOSOS

Apesar dos altos índices da doença, a depressão é frequentemente sub diagnosticada, em especial, na população idosa. Nessa faixa etária, ocorre uma diminuição da resposta emocional e predomínio de sintomas como diminuição do sono, perda de prazer ou interesse e falta de energia para atividades habituais. Essas alterações tornam o diagnóstico mais complexo para essa população e, frequentemente, a depressão é considerada uma decorrência natural do envelhecimento, sendo muitas vezes negligenciada. Sabe-se que apesar dessas alterações no quadro de humor dos idosos ocorrerem, não necessariamente essa população irá sofrer menos os danos decorrentes da depressão, que podem causar severo impacto à sua qualidade de vida (GAZALLE; HALLAL; DE LIMA, 2004).

Com o envelhecimento é muito frequente que o idoso passe pela perda do cônjuge, enfrente múltiplas enfermidades, apresente maior dependência física e tenha maior instabilidade econômica. Com isso, se tem a necessidade de trazê-lo mais perto de seus familiares que devem então, assumir papéis de cuidadores, aos quais podem não estar preparados. Assim, a institucionalização muitas vezes é o destino para esses idosos. Todo esse cenário de mudanças traz ao idoso uma percepção de maior dependência, a desesperança em obter melhoras e menor controle sobre seu próprio destino, contribuindo fortemente para uma descompensação funcional no plano psicológico (PORCU *et al.*, 2002).

Um aspecto relevante a ser considerando ao se tratar de depressão nessa faixa etária é que esta pode estar associada a outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (GONZÁLEZ *et al.*, 2016). Essas comorbidades podem representar fatores de risco para a depressão (DEJEAN *et al.*, 2013) ou a própria depressão ser um risco para complicações em determinadas doenças (SEMENKOVICH *et al.*, 2015). Além disso, a coexistência dessas doenças pode mascarar os sintomas da depressão e prejudicar o diagnóstico. Todas essas relações contribuem para maior prejuízo ao estado de saúde dos indivíduos e maiores custos econômicos e sociais (GONZÁLEZ *et al.*, 2016). Considerando que tanto depressão como doenças crônicas possuem alta prevalência em idosos, além de poderem

influenciar uma à outra, vê-se a importância de compreender a relação entre essas doenças e o impacto que trazem à vida dessa população.

Em idosos, estes transtornos tendem à cronicidade, são sub diagnosticados e sub tratados, causam grande sofrimento psíquico, aumento da dependência funcional, isolamento social, risco de suicídio, piora da qualidade de vida e aumentam a mortalidade dos indivíduos acometidos (BARCELOS-FERREIRA *et al.*, 2010). Como concluiu Paradela (2011):

[...] A depressão deve ser investigada de maneira rotineira, pois é uma condição muito prevalente e tratável; a melhora dos sintomas e a remissão completa do quadro são possíveis e deve ser perseguida. Os profissionais da saúde que lidam com este grupo etário devem ficar atentos aos sintomas depressivos mascarados, como dores inespecíficas, adinamia, insônia, perda de peso sem causa óbvia e queixas subjetivas de perda da memória, evitando imputar estas queixas ao envelhecimento fisiológico sem doenças associadas [...]

Sendo assim, considerando a Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa, a qual visa promover o envelhecimento ativo e saudável da população, reconhecendo os direitos das pessoas idosas e visando o aumento dos anos de vida saudável, considera-se importante a discussão acerca das evidências para a prevenção e o controle da depressão e outras comorbidades, seus fatores de risco e impactos para essa população (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem por objetivo geral analisar e discutir evidências sobre a ocorrência de depressão na população idosa e a associação com comorbidades clínicas, propondo uma revisão bibliográfica acerca dessa relação e seus impactos na qualidade de vida dessa população.

Os objetivos específicos estão relacionados à verificação de três doenças crônicas não transmissíveis: diabetes, hipertensão e artrite reumatoide, com a depressão.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica do tipo narrativa de artigos científicos relacionados ao tema e disponíveis nas principais bases de dados utilizadas, entre elas *U.S National Library of Medicine – National Institutes of Health (PubMed)*, *Cochrane Library*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e *ScienceDirect*. Foram considerados artigos publicados nos últimos 15 anos (2003-2018) e que se relacionaram com os termos de pesquisa mais utilizados: “Depression”, “Elderly”, “Chronic diseases”, “Diabetes”, “Hypertension”, “Cardiovascular diseases” e “Comorbidity”. A metodologia tem o propósito de selecionar artigos relevantes ao tema e que contribuam com a análise e discussão proposta neste trabalho. Critérios de Inclusão: publicações em periódicos nacionais e internacionais (língua inglesa) além de *sites* institucionais nacionais e internacionais e publicações que foram ao encontro dos objetivos estabelecidos. Critérios de exclusão: os que não cumpriram os critérios de inclusão estabelecidos. A seleção dos documentos foi realizada pela leitura do título e resumo; os de interesse foram lidos integralmente e os demais desconsiderados. Além disso, estudos utilizados como referências em artigos científicos selecionados ou mencionados em artigos de revisão foram pesquisados a fim de encontrar estudos adicionais que também atenderam aos critérios de inclusão.

4. RESULTADOS

Baseado nos dados levantados pela OMS na *World Health Survey (WHS)* que reuniu informações de saúde de adultos de mais de 60 países ao redor do mundo, o estudo conduzido por Moussavi *et al.* (2007) indicou que a depressão como comorbidade de doenças crônicas é comum e que pessoas com doenças crônicas são mais suscetíveis a sofrer depressão.

Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde realizada no Brasil em 2013, as doenças crônicas não transmissíveis mais prevalentes no País são: hipertensão arterial (21,4%), depressão (7,6%), artrite (6,4%) e diabetes mellitus (6,2%). Considerando a significativa prevalência dessas doenças na população brasileira, percebe-se a importância de se discutir no presente estudo as relações entre essas comorbidades. Além disso, os resultados encontrados indicam que essas são também as principais patologias clínicas usualmente associadas à depressão (MALTA *et al.*, 2015) e os resultados encontrados serão abordados nas próximas seções.

Os dados apresentados por González *et al.* (2016) demonstraram que quadros depressivos são frequentes e atingem um percentual significativo de idosos. Além disso, os transtornos depressivos são associados a doenças crônicas, promovendo maiores prejuízos ao estado de saúde das pessoas. Em outro estudo, mais de 5 mil pessoas com mais de 60 anos foram analisadas e confirmou-se a correlação entre sintomas depressivos e doenças crônicas, além de demonstrar efeitos sobre o sistema de saúde (HAN *et al.*, 2018). Segundo Pfaff *et al.* (2009), a depressão é 3 à 4 vezes mais provável de ocorrer entre idosos com maior número de comorbidades clínicas e nível de deficiências funcionais.

De acordo com a metodologia descrita anteriormente, os termos de busca mencionados retornaram uma vasta quantidade de artigos científicos relacionados ao tema. Compreende-se que por se tratarem de doenças com alta prevalência na população, o alto número de artigos científicos encontrados é esperado. Porém, com a análise de títulos e resumos dos resultados apresentados verificou-se que o número de artigos dentro dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos e que foram de acordo com o objetivo estabelecido era muito inferior aos números apresentados, principalmente, pelo fato de muitos estudos terem sido publicados antes de 2003. Os resultados considerados relevantes à essa discussão são apresentados a seguir.

4.1 DEPRESSÃO E DIABETES

A diabetes mellitus é uma doença crônica caracterizada por anormalidades da regulação da glicemia no organismo. Na diabetes mellitus tipo 1 (DM1) ocorre a destruição de células beta pancreáticas, prejudicando a capacidade de produção de insulina. Já na diabetes mellitus tipo 2 (DM2), inicialmente a produção de insulina pelas células beta ocorre, no entanto, o organismo se torna resistente à sua ação, exigindo maiores quantidades para regular a glicemia (SEMENKOVICH *et al.*, 2015). A prevalência de depressão maior em pacientes com diabetes mellitus é estimada em 12% (variando de 8 a 18%), enquanto que os tipos mais leves de depressão ou sintomas elevados da doença, estão presentes, em 15 a 35% dos pacientes (ANDREOULAKIS *et al.*, 2012).

A relação entre depressão e diabetes já é estudada há muitos anos: os primeiros estudos que analisaram a prevalência de depressão em pacientes com diabetes comparados à população saudável foram publicados há mais de 30 anos (DIDERISCHSEN; ANDERSEN, 2019). No entanto, a pressuposição de uma relação entre as duas doenças é ainda mais antiga. Em 1684, Thomas Willis sugeriu pela primeira vez que diabetes mellitus e depressão estavam relacionadas (LYOO *et al.*, 2012). Os estudos recentes avaliados neste trabalho confirmam essa antiga hipótese.

Foi confirmado que existe uma associação bidirecional entre diabetes e depressão, em que a depressão impacta negativamente a diabetes, e complicações da diabetes aumentam o risco de depressão (HUANG *et al.*, 2010; SEMENKOVICH *et al.*, 2015). Diversos estudos sugerem que a depressão pode aumentar o risco do desenvolvimento de DM2. Em um estudo longitudinal com adultos ≥ 55 anos, Campayo *et al.* (2010) encontrou um risco significativamente elevado (65%) para DM2 entre aqueles diagnosticados com depressão ao início do estudo. Aspectos como Índice de Massa Corpórea (IMC) e histórico familiar de diabetes também se associam com a ocorrência de DM, porém após o controle desses potenciais fatores de confusão da análise, a associação de depressão com DM continuou sendo significativa. O risco identificado por Campayo *et al.* (2010) é semelhante ao encontrado na meta-análise realizada por Mezuk *et al.* (2008), que encontrou que a depressão é associada a um aumento de 60% no risco de ocorrência de DM2.

O estudo conduzido por Campayo *et al.* (2010) utilizou entrevistas psiquiátricas para avaliação de depressão nos participantes do estudo e sugere que a associação entre depressão e diabetes pode variar de acordo com algumas características da depressão. Foi encontrado significativo aumento de risco para DM em pacientes com depressão não-severa, segundo o critério de classificação de depressão segundo *Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy* (AGECAT). Para os pacientes com depressão severa, não se encontrou resultado significativo para associação entre depressão e diabetes. Porém, como indicado pelo estudo, esse resultado seria incerto devido ao pequeno número de casos severos avaliados. A fim de esclarecer as diferenças de classificações entre os critérios AGECAT e DSM-IV, sabe-se que os casos considerados severos pelo AGECAT corresponderiam a 50% dos casos de depressão maior na classificação DSM-IV, enquanto 2/3 dos casos não-severos estariam classificados como depressão menor pelo DSM-IV (CAMPAYO *et al.*, 2010; SCHAUB; LIDEN; COPELAND, 2003). O risco de diabetes também seria aumentado nos casos de depressão persistente e não tratada. Esses resultados se mostram relevantes, visto que tanto casos de depressão persistente quanto não tratados são comuns em idosos (CAMPAYO *et al.*, 2010).

Pacientes com Diabete mellitus tipo 1 foram avaliados e encontrou-se que a presença de sintomas depressivos nesses pacientes se associava com maiores níveis de hemoglobina glicada. A análise foi ajustada para diminuir a influência dos fatores como dose de insulina e peso. O estudo também avaliou a correlação da associação diabetes e depressão com o nível de autocuidado na diabetes, ou seja, analisando hábitos dos pacientes como prática de atividade física, adesão ao dispositivo de monitoramento de glicose e dieta. Foi encontrada uma correlação significativa entre depressão, nível de hemoglobina glicada e o índice de autocuidado na diabetes, porém, ainda não se encontrou evidência completa que o autocuidado seria o mediador da relação entre depressão e níveis de hemoglobina glicada (LUSTMAN; CLOUSE, 2005). Outros estudos anteriores, também, demonstraram que a depressão em pacientes com DM2 provocaria hiperglicemia, resistência à insulina, risco de complicações microvasculares e macro vasculares e piora do curso da doença (SEMENKOVICH *et al.*, 2015).

Enquanto os estudos anteriormente mencionados confirmam o impacto da depressão no risco ou controle da diabetes, outras pesquisas também consideraram

a diabetes como um fator de risco para a depressão. Rathmann *et al.* (2018) avaliou pacientes recentemente diagnosticados com DM2 e encontrou um escore elevado de depressão e baixa qualidade de vida mental nos pacientes com menos de 2 anos de diagnóstico. Esse resultado pode estar relacionado com o estresse emocional devido o diagnóstico de uma doença crônica, terapia e possíveis complicações. O diagnóstico de diabetes pode gerar sentimentos negativos, sofrimento, sintomas depressivos e transtorno depressivo, pela carga dessa condição e impacto na qualidade de vida (GASK; MACDONALD; BOWER, 2011).

Um estudo longitudinal que acompanhou pacientes por um período de 2 anos analisou a relação bidirecional entre depressão e diabetes e verificou que indivíduos com elevados sintomas de depressão ao início do estudo apresentam um risco consideravelmente aumentado de desenvolver DM2. Entre os indivíduos tratados com DM2 e, inicialmente, sem sintomas depressivos encontrou-se maior risco (52%) de incidência de depressão (GOLDEN *et al.*, 2008).

O estudo conduzido por Bisschop *et al.* (2004) avaliou a influência de diversas doenças crônicas para o risco de depressão em uma análise longitudinal. Idosos com mais de 55 anos foram acompanhados por até 6 anos e a relação entre doenças crônicas e depressão foi estudada. Os resultados apresentados indicaram que a diabetes não estava associada com maiores riscos de depressão ao longo do tempo. Posteriormente, a meta-análise de Huang *et al.* (2010) trouxe resultados semelhantes ao avaliar a relação entre doenças crônicas e o risco de depressão em idosos. Os estudos incluídos avaliavam a prevalência de depressão na 3ª idade em comparação com grupos com e sem diabetes. Após reunir esses estudos, foi concluído que existe uma associação entre depressão e diabetes, porém, para indivíduos com diabetes o risco aumentado de depressão na 3ª idade não foi significativo. Assim como conclui Mezuk *et al.* (2008), o efeito da depressão no aumento do risco em desenvolver DM2 tende a ser mais forte do que o efeito da DM2 no aumento do risco de desenvolvimento da depressão.

Outro fator importante na associação entre essas doenças trata-se do uso de antidepressivos. Um estudo prospectivo investigou a associação entre antidepressivos e o risco de desenvolvimento de diabetes, incluindo mais de 160.000 participantes durante um período de acompanhamento de 12 a 16 anos. Os pacientes usuários de antidepressivos apresentaram um risco moderadamente elevado de

desenvolvimento de diabetes após ajuste de fatores de risco para a doença, como idade e IMC. Sem diferença entre as classes utilizadas, Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e antidepressivos tricíclicos relacionam-se com o risco de diabetes (PAN *et al.*, 2012). Em aparente relação tempo e dose dependente, o uso prolongado dessas classes e em doses mais elevadas associa-se à maior risco (SEMENKOVICH *et al.*, 2015; ANDERSON *et al.*, 2008).

Um mecanismo possível para essa associação é um efeito adverso comum à alguns antidepressivos: o ganho de peso. Os efeitos no ganho de peso e controle glicêmico variam com as propriedades de cada molécula (SEMENKOVICH *et al.*, 2015; PAN *et al.*, 2012; ANDERSON *et al.*, 2008). Enquanto a fluoxetina promove o controle glicêmico, o uso de nortriptilina é ligado à um efeito hiperglicêmico (SEMENKOVICH *et al.*, 2015; TENG; HUMES; DEMETRIO, 2005). Evidências indicam ganho de peso ou até perda de peso com o uso inicial de ISRS, seguido por ganho de peso com o uso prolongado (PAN *et al.*, 2012).

A obesidade é um fator de risco conhecido da diabetes e que também pode ser relacionado com a depressão. Indivíduos com depressão tendem a não seguir recomendações de dieta e perda de peso e são mais prováveis a não praticar atividades físicas, contribuindo para a obesidade (HEIN *et al.*, 2018; GOLDEN *et al.*, 2008). Assim como a associação depressão e diabetes, a relação entre depressão e obesidade também se mostra bidirecional. Os resultados de uma meta-análise publicada em 2010 indicaram que indivíduos obesos apresentaram risco aumentado de 55% para desenvolvimento de depressão. Ao mesmo tempo, indivíduos com depressão apresentaram 58% de risco aumentado para desenvolvimento de obesidade (LUPPINO *et al.*, 2010).

Ainda permanece indefinido se o aumento de risco de diabetes com o uso de antidepressivos se dá de fato pelo tratamento ou pela própria depressão (ANDERSON *et al.*, 2008). Os mecanismos pelos quais a depressão promove o risco de diabetes ainda não estão totalmente esclarecidos. Além da obesidade como um fator de ligação entre as doenças, outros mecanismos também foram pesquisados. Evidências sugerem que a desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), responsável pela liberação de cortisol, seria um importante fator na relação entre depressão e diabetes. A hipótese indica que uma hiperativação do eixo HPA leva à um aumento da atividade do Sistema Nervoso Simpático (SNS), aumentando a

liberação de catecolaminas e marcadores inflamatórios, e assim, promovendo um *status* pró-inflamatório no organismo (JOSEPH; GOLDEN, 2017; BĂDESCU *et al.*, 2016).

Sabe-se que níveis elevados de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e cortisol são associados com a depressão, com maior efeito em pacientes idosos com depressão melancólica ou psicótica (JOSEPH; GOLDEN, 2017). A hipercortisolemia crônica e ativação prolongada do SNS promovem a produção de citocinas inflamatórias que alteram o funcionamento de células beta pancreáticas e induzem a resistência à insulina. Outras alterações metabólicas também ocorrem pela hipercortisolemia presente na depressão, sendo associada com obesidade abdominal, hipertensão, dislipidemia, etc. (JOSEPH; GOLDEN, 2017; BĂDESCU *et al.*, 2016; SEMENKOVICH *et al.*, 2015; TENG; HUMES; DEMETRIO, 2005).

Por outro lado, deve-se considerar que o estresse crônico também traz consequências: cortisol, noradrenalina e outros hormônios podem promover ansiedade e depressão. Além disso, o excesso de cortisol causa distúrbio da neurogênese do hipocampo, interferindo na proliferação de novos neurônios dessa região associada com a ocorrência de sintomas depressivos. Demonstrando também que a relação entre hipercortisolemia e depressão poderia ser também bidirecional (BĂDESCU *et al.*, 2016).

Outros pesquisadores também buscaram compreender como a diabetes poderia desencadear a depressão. O estudo de Lyoo *et al.* (2012) constatou redução da espessura de regiões corticais pré-frontais bilaterais superiores em pacientes com DM1, região relacionada com a regulação do humor. Também, foi observado que um controle glicêmico inadequado em longo prazo está associado a maiores déficits de espessura, contribuindo para a depressão. Por sua vez, o mecanismo anteriormente citado de desregulação do eixo HPA e indução de inflamação encontrado na depressão também pode contribuir com a exacerbação de alterações neurológicas (LYOO *et al.*, 2012).

Outra possibilidade para explicar a associação entre depressão e diabetes seria considerar que as duas doenças possuem uma etiologia em comum. Do ponto de vista genético, estudos demonstraram que não existem fatores genéticos em comum entre as duas doenças capazes de explicar essa relação (BĂDESCU *et al.*, 2016; SAMAN

et al., 2015; SCHERRER *et al.*, 2011). No entanto, deve ser considerado que outros fatores ambientais e hábitos de vida são aspectos comuns entre essas doenças.

4.2 DEPRESSÃO E HIPERTENSÃO

A revisão de estudos de Scalco *et al.* (2005) que analisou estudos que relacionavam depressão e hipertensão constatou que muito estudos foram feitos sobre a associação depressão e doenças cardíacas, mas menos sobre hipertensão. Essa análise incluiu artigos publicados entre 1980 e 2004 que descreviam maiores níveis de pressão arterial, maior incidência de hipertensão, hipotensão e anormalidades circadianas em pacientes depressivos.

De fato, na pesquisa realizada para esse trabalho, os termos de busca “*Depression + heart diseases*” resultaram em um número superior de artigos do que a busca “*Depression + hypertension*”. Apesar do número inferior, existem artigos e meta-análises disponíveis que demonstraram a relação entre essas doenças. No período de publicações dos últimos 15 anos foram encontradas meta-análises e estudos relevantes para a discussão e que serão apresentados a seguir.

Em uma revisão mais recente, publicada por Li *et al.* em 2015, 41 estudos foram incluídos, totalizando uma população de 30.796 indivíduos. Foi encontrado uma prevalência de 26,8% de depressão entre pacientes com hipertensão, demonstrando que a depressão é comum nesses pacientes. O risco de desenvolvimento de hipertensão em pacientes com depressão pode ser até de 42% (MENG *et al.*, 2012).

Em oposição, Delaney *et al.* (2010) não encontrou um risco aumentado de hipertensão em pacientes com depressão. Dos 3.914 pacientes depressivos incluídos no estudo, apenas 477 desenvolveram hipertensão após um período de 2 anos de acompanhamento.

O tempo de acompanhamento de pacientes dos estudos também mostrou ser um fator de influência na associação de depressão e hipertensão. Estudos que realizaram acompanhamento mais prolongado do paciente observaram maior contribuição da depressão para o risco de incidência hipertensão do que estudos com curto período de acompanhamento. A associação de depressão e risco de hipertensão foi considerada tempo-dependente e um acompanhamento mínimo de 5 anos seria o recomendado para análise dessa associação (MENG *et al.*, 2012). Considerando isso,

o acompanhamento de 2 anos do estudo conduzido por Delaney *et al.* (2010) seria considerado insuficiente.

Após acompanhamento por 10 anos, comparou-se a incidência de hipertensão entre pacientes com depressão e pacientes que não apresentavam depressão maior ao início do estudo. Ao final desse período, a incidência cumulativa de hipertensão foi um pouco superior no grupo com depressão, demonstrando risco aumentado para desenvolvimento da doença (PATTEN *et al.*, 2009). Esse estudo vai de acordo com o resultado encontrado por Meyer *et al.* (2004) que constatou significativo risco aumentado para ocorrência de hipertensão em pacientes que relatam depressão maior e que foram acompanhados durante 10 anos. A fim de diminuir a influência de outros conhecidos fatores de risco na análise, se mostra importante o ajuste das estimativas de incidência de fatores tais como: gênero, idade, índice de massa corpórea, uso de álcool e cigarro, diabetes, entre outros (DELANEY *et al.*, 2010; PATTEN *et al.*, 2009; MEYER *et al.*, 2004).

As análises anteriores focam na hipótese que a depressão aumenta o risco de desenvolvimento de hipertensão, porém é possível especular que as doenças são fatores de risco uma para a outra. Um outro estudo de meta-análise (HUANG *et al.*, 2010) de doenças crônicas e risco de depressão em idosos resultou em uma relação não significativa entre idosos com hipertensão e incidência de depressão. Porém, apenas dois estudos prospectivos sobre a relação depressão-hipertensão foram incluídos. Assim, mais estudo individuais e meta-análises precisam ser feitos para compreender se hipertensão aumenta o risco de depressão (MENG *et al.*, 2012).

Diversos possíveis mecanismos podem explicar a associação entre depressão e hipertensão. Inicialmente, a desregulação do eixo HPA causada pela depressão também pode promover aumento da pressão arterial (MENG *et al.*, 2012; PATTEN *et al.*, 2009; BROWN; VARGHESE; MCEWEN, 2004; PFHOL *et al.*, 1991). Estudos anteriores demonstram que alteração da atividade do eixo HPA na depressão promove a secreção de fator liberador de corticotrofina, estimulando o hormônio adrenocorticotrófico e levando ao aumento de cortisol. Níveis elevados de cortisol são reportados em aproximadamente metade dos pacientes com depressão e promovem o aumento da pressão arterial (PATTEN *et al.*, 2009; BROWN; VARGHESE; MCEWEN, 2004).

Outros estudos discutem a associação entre essas doenças seria por meio do mecanismo relacionado com a disfunção do Sistema Nervoso Autônomo (SNA), com aumento da função simpática e diminuição da parassimpática na depressão. Como analisado por Scalco *et al.* (2009), pacientes com depressão apresentam maior atividade do Sistema Nervoso Simpático Muscular (SNSM), existindo correlação entre a atividade do SNMS e a gravidade da depressão do paciente. Além disso, também foi observado que o grau de ativação do simpático diminui significativamente com o uso de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), antidepressivo comumente utilizado para depressão. Outros autores, como Licht *et al.* (2008) e Kemp *et al.* (2010), encontraram que a depressão é associada com redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), outra explicação para o desequilíbrio do SNA. Kemp *et al.* sugerem que a depressão pode ter efeitos nos sistemas neurofisiológicos, e assim, podendo aumentar o risco de hipertensão (MENG *et al.*, 2012).

O fator genético também foi estudado como um mecanismo para a associação dessas doenças. Grewen *et al.* (2004) compararam indivíduos depressivos com e sem histórico familiar de hipertensão. O grupo com histórico familiar de hipertensão positivo apresentou maior IMC e pressão arterial em comparação com o outro grupo, sugerindo que o fator familiar também traz susceptibilidade à hipertensão.

A fim de compreender a associação entre depressão e hipertensão é importante também considerar que hábitos de vida comuns em pacientes depressivos também podem provocar o aumento da pressão arterial. Estilos de vida não saudáveis, como falta de atividades físicas, fumar, abuso de álcool ou obesidade são conhecidos fatores de risco para hipertensão (MENG *et al.*, 2012; PATTEN *et al.*, 2009). Na meta-análise de Meng *et al.* (2012), alguns estudos realizaram ajustes dos hábitos mencionados acima nos valores de risco relativo (é uma relação [*ratio*] da probabilidade do evento ocorrer no grupo exposto contra o grupo de controle [não exposto]), uma vez que esses fatores também podem influenciar na ocorrência de hipertensão. Entre os grupos ajustados para a influência desses fatores, o risco relativo para hipertensão é menor do que no grupo não ajustado, indicando que estilos de vida não saudáveis podem ser mediadores da relação entre hipertensão e depressão. No entanto, esse resultado não é conclusivo, uma vez que existe grande heterogeneidade entre os grupos avaliados. Apesar disso, percebe-se que mesmo no

grupo ajustado para esses fatores, o risco para desenvolvimento de hipertensão permaneceu elevado (MENG *et al.*, 2012).

4.3 DEPRESSÃO E ARTRITE REUMATOIDE

Artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica caracterizada pela inflamação das articulações, causando dor e debilidade musculoesquelética e tem a depressão como uma frequente comorbidade. A prevalência de depressão em pacientes com AR varia entre 13 a 30% (SATO *et al.*, 2012; COVIC *et al.*, 2006). Na meta-análise de Dickens *et al.* (2003), que incluiu 12 estudos, foi concluído que a depressão era mais comum em pacientes com AR em comparação com indivíduos saudáveis. A principal influência desse resultado seria o nível de dor causado pela AR.

Como avaliado por Covic *et al.* (2006) fatores psicossociais também predizem sintomas depressivos na AR, como alterações físicas (deformação das articulações, perda ou ganho de peso) e funcionais (interações sociais e limitações na prática de atividades). A artrite reumatoide é positivamente associada com sintomas de depressão, principalmente, pelo fato de ser uma doença com menos possibilidades de controle do curso da doença. AR tem como característica importante as exacerbações periódicas combinadas com um declínio de função progressivo e aumento das limitações físicas, fatores que se associam ao maior risco de depressão nesses pacientes (BISSCHOP *et al.*, 2004).

A depressão pode influenciar a AR através de um efeito direto sobre a dor (COVIC *et al.*, 2012). A depressão provoca a ausência de prazer e pode aumentar a vulnerabilidade à dor em momentos de estresse, influenciando na reação do organismo à dor (COVIC *et al.*, 2012; SMITH; ZAUTRA, 2008). Como constatou Covic *et al.* (2006), alguns estudos indicam que a dor provocaria a depressão, enquanto outros indicam que a depressão leva à dor. Além disso, também, é possível considerar que a depressão seria independente da dor e sim, influenciada pela deficiência física provocada pela AR (COVIC *et al.*, 2006).

Pesquisa realizada com pacientes com AR iniciando o tratamento anti-TNF (anti-fator de necrose tumoral), opção terapêutica utilizada no controle da AR, avaliou a prevalência de depressão nesse grupo. Pacientes com depressão persistente apresentaram resposta inferior ao anti-TNF em comparação ao outro grupo. O estudo

conclui que a depressão é sub diagnosticada entre pacientes com AR e a doença resulta em respostas mais fracas ao tratamento com anti-TNF (HIDER *et al.*, 2009).

O estudo de Mella, Bértolo e Dalgarrondo *et al.* (2010) comparou a ocorrência de depressão em pacientes com artrite reumatoide e pacientes com osteoartrite, uma doença crônica degenerativa não-inflamatória. Embora ambas as doenças reumatológicas sejam semelhantes em relação a dor e incapacidade funcional, encontrou-se diferença significativa na prevalência de depressão nesses dois grupos. A prevalência de sintomas depressivos em pacientes com artrite reumatoide foi de 53,2% e 28,3% em pacientes com osteoartrite. Essa diferença encontrada pode estar relacionada com a hipótese de um mecanismo relacionado com citocinas nas doenças inflamatórias (MELLA; BÉRTOLO; DALGALARRONDO, 2010). Como foi constatado por um estudo publicado em 2016, a depressão é associada com maiores níveis de proteína C-reativa, um importante marcador de doenças inflamatórias (CEPEDA; STANG; MAKADIA, 2016). Citocinas como TNF-alfa, interleucinas e interferon gama são encontradas aumentadas durante a depressão. Ao mesmo tempo, citocinas pró-inflamatórias também são relacionadas com a fisiologia da artrite, porém o mecanismo entre a depressão e artrite ainda não foi elucidado (SATO *et al.*, 2012).

5. DISCUSSÃO

Os resultados apresentados, de forma geral, confirmam as relações entre as doenças analisadas e propõem diferentes mecanismos para explicá-las. Durante a pesquisa, diversos estudos que avaliaram a relação dessas doenças foram encontrados, porém percebe-se, conforme os resultados apresentados, que poucas publicações recentes sobre o assunto estão disponíveis. Conforme verificado ao longo da análise, de modo geral, existe uma grande quantidade de publicações que discutem o tema, porém muitas delas são anteriores aos anos 2000 e não se encaixaram no período estabelecido de análise desse trabalho. Os estudos publicados nos últimos 15 anos confirmam e referenciam muitos dos estudos anteriores, porém o tema aparenta estar sendo menos explorado nos últimos 5 anos, apesar de ainda existirem questões a serem estudadas.

Grande parte dos estudos analisados foi conduzido em adultos e, de maneira geral, poucos estudos que avaliaram especificamente a relação entre depressão e tais doenças crônicas em idosos foram encontrados. Considerando que nessa faixa etária ocorrem diversas alterações fisiológicas, físicas, sociais e econômicas em decorrência do envelhecimento (GAZALLE; HALLALB; DE LIMA, 2004; PORCU *et al.*, 2002), estudos nessa população se mostram importantes, pois consideram esses outros fatores que diferenciam esse grupo da população adulta. Se mostra relevante compreender como esses outros fatores também afetam e/ou são impactados pela associação entre depressão e doenças crônicas.

Ao analisar a associação de depressão com diabetes, hipertensão ou artrite reumatoide, diferentes estudos indicaram uma associação positiva entre essas doenças (RATHMANN *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2015; SEMENKOVICH *et al.*, 2015; MENG *et al.*, 2012; CAMPAYO *et al.*, 2010; DELANEY *et al.*, 2010; MEZUK *et al.*, 2008; GOLDEN *et al.*, 2008; COVIC *et al.*, 2006; LUSTMAN; CLOUSE, 2005; SCALON *et al.*, 2005; BISSCHOP *et al.*, 2004; MEYER *et al.*, 2004; DICKENS *et al.*, 2003). Acerca da relação depressão e diabetes mellitos, estudos sugerem uma relação bidirecional entre as doenças, em que a depressão aumentaria o risco de diabetes e complicações associadas a DM provocariam a depressão (SEMENKOVICH *et al.*, 2015; HUANG *et al.*, 2010). Tanto para pacientes com DM1 quanto para pacientes com DM2, a depressão foi associada com piora do curso da doença, provocando hiperglicemia e outras complicações (SEMENKOVICH *et al.*, 2015; LUSTMAN; CLOUSE *et al.*, 2005).

Outros estudos também indicaram que pacientes diagnosticados com DM teriam um maior risco de incidência de depressão (RATHMANN *et al.*, 2018; GOLDEN *et al.*, 2008). No entanto, pesquisadores indicam que o efeito da DM para o risco de depressão é mais fraco em comparação ao efeito da depressão no aumento do risco de desenvolvimento de DM (HUANG *et al.*, 2010; MEZUK *et al.*, 2008).

Percebe-se que apesar da alta prevalência de hipertensão e artrites entre idosos, a associação da depressão com tais doenças recebeu menor atenção em comparação com o estudo da associação entre depressão e diabetes. A análise da relação entre depressão e hipertensão traz diversos resultados que indicam o maior risco de desenvolvimento de hipertensão em pacientes com depressão (LI *et al.*, 2015; MENG *et al.*, 2012; PATTEN *et al.*, 2009; MEYER *et al.*, 2004). Já a avaliação acerca do risco de depressão entre pacientes com hipertensão não trouxe resultados estatisticamente significativos, porém nota-se a necessidade de futuros estudos para compreender melhor essa relação que traz resultados limitados nos estudos disponíveis atualmente (MENG *et al.*, 2012; HUANG *et al.*, 2010). Apesar disso, autores concluem que a hipertensão poderia ser um fator de risco para depressão entre idosos (HUANG *et al.*, 2010).

É possível também supor uma relação bidirecional entre depressão e artrite reumatoide. Durante a depressão são encontradas aumentadas citocinas inflamatórias, as quais também se relacionam com a fisiologia da AR. Contudo, tal mecanismo ainda não foi esclarecido (SATO *et al.*, 2012; MELLA; BÉRTOLO; DALGALARRONDO, 2010). Sabe-se, no entanto, que a prevalência de depressão é mais comum em pacientes com AR do que em comparação com indivíduos saudáveis (DICKENS *et al.*, 2003). Diferente das outras doenças estudadas nesse trabalho, a AR possui um importante fator a ser considerado ao analisar sua associação com a depressão: a dor. A AR provoca sintomas físicos crônicos como dor nas articulações, deformação e perda de função, os quais podem ser fatores que levam à depressão (COVIC *et al.*, 2006; DICKENS *et al.*, 2003). Além disso, a própria depressão tem efeitos sobre a vulnerabilidade à dor e pode provocar alterações na reação do organismo a esse estímulo (COVIC *et al.*, 2012).

5.1 MECANISMOS DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DEPRESSÃO E DOENÇAS CRÔNICAS

Entre os mecanismos fisiológicos apresentados, a desregulação do eixo HPA é indicada como um mecanismo comum da relação depressão-diabetes e depressão-hipertensão (BĂDESCU *et al.*, 2016; JOSEPH; GOLDEN, 2017; SEMENKOVICH *et al.*, 2015; MENG *et al.*, 2012; PATTEN *et al.*, 2009; TENG; HUMES; DEMETRIO, 2005; BROWN; VARGHESE; MCEWEN, 2004; PFHOL *et al.*, 2001). As evidências indicaram que a depressão precede o desenvolvimento de hipertensão e DM2, provocando risco aumentando para o desenvolvimento dessas doenças e não sendo simplesmente uma consequência dessas condições médicas. Considerando a associação de elevação de cortisol na depressão maior e suas possíveis complicações, se demonstra importante a detecção e tratamento da depressão ainda no início da doença, considerando também maneiras de proteger o organismo do dano decorrente da desregulação do cortisol (BROWN; VARGHESE; MCEWEN, 2004).

No entanto, é importante também considerar que apenas cerca da metade dos pacientes com depressão apresentam cortisol elevado (BROWN; VARGHESE; MCEWEN, 2004). A depressão maior é uma doença complexa associada a alterações no sono, ingestão de alimentos, peso e nível de atividade, que podem ser fatores de risco para a diabetes e hipertensão. Por exemplo, a perda de sono é associada à elevação e desregulação do cortisol temporal, assim como diminuição da tolerância à glicose (BROWN; VARGHESE; MCEWEN, 2004; VAN CAUTER; SPIEGEL, 1999). Portanto, a ocorrência de diabetes em pacientes com depressão pode ser diretamente relacionada a alterações do sono, em vez de ocasionada pela desregulação do cortisol no organismo. Além disso, distúrbios do sono também são um fator de risco para o próprio desenvolvimento de depressão (COLE; DENDUKURI, 2003). O ganho de peso na depressão pode ocorrer devido a alterações no apetite e o frequente aumento de hábitos não saudáveis pelos pacientes, como diminuição da prática de atividade física (SEMENKOVICH *et al.*, 2015). O ganho de peso e diminuição de atividades físicas também são fatores de risco para a diabetes e hipertensão (HEIN *et al.*; MENG *et al.*, 2012; PATTEN *et al.*, 2009). Dessa forma, percebe-se a existência de uma variedade de mecanismos, não somente relacionados ao cortisol, mas que também podem explicar as relações encontradas entre essas condições médicas mencionadas.

O fator genético também foi estudado como um possível mecanismo para a associação dessas doenças. Os estudos para DM não encontraram fatores genéticos conclusivos em comum entre DM e depressão, enquanto para hipertensão o estudo

analisou que o histórico familiar de hipertensão em pacientes com depressão indicou maior susceptibilidade à hipertensão (BĂDESCU *et al.*, 2016; SAMAN *et al.*, 2015; SCHERRER *et al.*, 2011; GREWN *et al.*, 2004).

Entre outros mecanismos citados nos resultados, é importante também considerar que todas as doenças analisadas possuem fatores de risco em comum. Hábitos de vida comuns em pacientes depressivos também podem ser fatores de risco para hipertensão, diabetes e artrites. Estilos de vida não saudáveis, como falta de atividades físicas, fumar, abuso de álcool e obesidade são conhecidos fatores de risco para as doenças analisadas nesse estudo (LOFTAFALIANY *et al.*, 2018; LINARDAKIS *et al.*, 2015).

O estudo de Linardakis *et al.* (2015) avaliou a presença de múltiplos fatores de risco comportamentais, como excesso de peso ou obesidade, fumar, consumo de álcool e falta de atividade física, de acordo com estado de saúde física e mental dos participantes. Os resultados indicaram uma associação positiva entre hábitos de vida não saudáveis e pior saúde física e mental. Adultos que não praticavam atividades físicas apresentavam um maior número de doenças crônicas e limitações para realizar atividades do dia-a-dia (LINARDAKIS *et al.*, 2015). A prática de atividades físicas demonstra, de modo geral, um efeito protetor contra o desenvolvimento de doenças crônicas, além de proteção mental com efeitos na redução da ansiedade e depressão (GOPINATH *et al.*, 2018; BROCKWAY, 2012).

Indivíduos com depressão podem apresentar até 58% de risco aumentado para desenvolvimento de obesidade (LUPPINO *et al.*, 2010), esse fato pode ser relacionado com a tendência de indivíduos com depressão de não seguir recomendações de dieta e perda de peso e não praticar atividades físicas (HEIN *et al.*, 2018; GOLDEN *et al.*, 2008). O sobrepeso e a obesidade são fatores de risco para diabetes, hipertensão e artrite, contribuindo para desenvolvimento de resistência à insulina, aumento da pressão arterial e progressão da destruição de articulações (HEIN *et al.*, 2018; IMAGAMA *et al.*, 2017; LINARDAKIS *et al.*, 2015). Esses fatores de risco compartilhados podem explicar a forte associação entre doenças crônicas e depressão (LOFTAFALIANY *et al.*, 2018).

Alguns estudos que consideraram a influência desses fatores de risco, realizaram ajustes nas análises a fim de controlar a influência dessas variáveis de

confusão nos resultados. No geral, nota-se que apesar do ajuste desses fatores, ainda se encontra um risco elevado para desenvolvimento de doenças crônicas em pacientes com depressão (DIDERISCHSEN; ANDERSEN, 2019; MENG *et al.*, 2012; GOLDEN *et al.*, 2008; BROWN; VARGHESE; MCEWEN, 2004).

Foi também avaliada a influência do diagnóstico de uma doença crônica e o risco de desenvolvimento de depressão. Como analisaram Rathmann *et al.* (2018), indivíduos recém diagnosticados com DM2 apresentaram um escore elevado de depressão. O diagnóstico de AR, por exemplo, pode gerar estresse e incerteza no paciente ao compreender que se trata de uma doença que o acompanhará ao longo da vida, sem causa conhecida ou cura disponível (ISIK *et al.*, 2007). Esse mesmo cenário pode ser enfrentado por pacientes acometidos por outras doenças crônicas, paciente com DM pode apresentar diferentes reações emocionais como vergonha, medo, choque e culpa por seu diagnóstico (ROY *et al.*, 2018). Assim, confirmando a necessidade de fornecimento de suporte ao paciente diagnosticado com uma doença crônica para que o mesmo saiba lidar com esse fardo emocional.

Apesar de existir evidências que demonstram o impacto do diagnóstico de uma doença crônica e o risco de desenvolvimento de depressão, a reação emocional ao diagnóstico pode variar, não sendo sempre negativa. O contexto do paciente durante o processo de diagnóstico influencia na resposta do indivíduo, por exemplo, quando o indivíduo apresenta sintomas inexplicáveis, o diagnóstico de uma doença crônica conhecida pode trazer alívio ao compreender a causa dos sintomas (GASK; MACDONALD; BOWER, 2011). Dessa forma, o suporte emocional ao paciente por sua família ou profissional de saúde pode ter impacto significativo na percepção do indivíduo sobre a doença. Profissionais de saúde possuem um importante papel de ajudar o paciente a compreender seu diagnóstico, além de auxiliar em suas dúvidas, medos, expectativas e preocupações com seu futuro (GASK; MACDONALD; BOWER, 2011).

5.2 LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS

Entre os estudos avaliados nesse trabalho uma limitação comum a diversos deles refere-se ao método utilizado para avaliar depressão entre os pacientes (HAN *et al.*, 2018; PAN *et al.*, 2012; DELANEY *et al.*, 2010; PATTEN *et al.*, 2009; MEYER *et al.*, 2009). As variações de prevalências observadas entre os estudos, é

possivelmente explicada pelos métodos de diagnóstico utilizados: autoavaliação ou diagnóstico clínico. O método de autoavaliação com a aplicação de questionários respondidos pelo próprio paciente podem não fornecer um diagnóstico preciso em comparação com a avaliação de profissionais de saúde (HAN *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2015). Como analisaram Li *et al.* (2015), a autoavaliação pode superestimar a prevalência de depressão em pacientes com hipertensão, uma vez que o paciente hipertenso pode se confundir com sintomas comuns entre as duas doenças. Sintomas como fadiga, falta de apetite e distúrbio de sono são frequentes na hipertensão e durante a autoavaliação podem ser relacionados diretamente à depressão, levando a classificação dos pacientes hipertensos como depressivos. No geral, estudos que utilizaram ferramentas de autoavaliação apresentaram maior prevalência de depressão em hipertensos (30%) em comparação com estudos que utilizaram ferramentas de entrevistas clínicas (21%) (LI *et al.*, 2015).

Já o estudo de Campayo *et al.* (2010) utilizou entrevistas psiquiátricas para o diagnóstico de depressão entre os participantes. Segundo a pesquisa, o método de autoavaliação não fornece informações suficientes sobre depressão. No entanto, o diagnóstico de diabetes foi considerado por meio da auto avaliação, sem comprovação por resultados laboratoriais. Os pesquisadores concluem que tais informações seriam aceitáveis em casos previamente diagnosticados por médicos ou especialistas da atenção primária, porém, também é preciso considerar que uma porção de pacientes não tem conhecimento de seu diagnóstico de DM, como indicado por relatos anteriores (CAMPAYO *et al.*, 2010). No estudo de Pan *et al.* (2012) os casos de diabetes também foram auto relatados pelos pacientes participantes. No entanto, apenas foram incluídos casos confirmados por meio da aplicação de um questionário suplementar. O estudo afirma que esse método se mostra altamente preciso em comparação com revisões de registros médicos em outros estudos (PAN *et al.*, 2012).

É importante considerar que, em geral, os estudos que utilizaram questionários de auto avaliação para o diagnóstico de depressão ou outras doenças apresentavam grandes populações e avaliaram milhares de pacientes. Considerando o tamanho da amostra de tais estudos, compreende-se as limitações em utilizar outros métodos mais precisos de diagnóstico (HAN *et al.*, 2018; PAN *et al.*, 2012; DELANEY *et al.*, 2010; CAMPAYO *et al.*, 2010; PATTEN *et al.*, 2009).

Um estudo utilizou o uso de antidepressivos como definição de depressão nos pacientes, no entanto não foi considerado que esses medicamentos também podem ser utilizados para outras condições, como ansiedade, síndrome do pânico, entre outras (MENG *et al.*, 2012; DELANEY *et al.*, 2010). Porém, o estudo ainda utilizou escalas de depressão para avaliar os sintomas, diminuindo a influência dessas variáveis de confusão (DELANEY *et al.*, 2010).

Outra limitação encontrada nos estudos avaliados refere-se ao tempo de acompanhamento de paciente hipertensos para avaliação da associação com depressão. Conforme indicado pela meta-análise de Meng *et al.* (2012), tal associação seria tempo-dependente. Dessa forma, estudos com curto período de acompanhamento indicaram menor risco de hipertensão, enquanto estudos com maior acompanhamento apresentaram maior risco de hipertensão. Meng *et al.* (2012) sugere um período mínimo de 5 anos de acompanhamento seria o recomendado para analisar a associação entre depressão e hipertensão.

5.3 SAÚDE MENTAL DO IDOSO E IMPACTOS DA DEPRESSÃO

Ao analisar a saúde mental do idoso é importante considerar todos os aspectos sociais envolvidos. Como mencionado anteriormente, com o envelhecimento é comum que o idoso passe pela perda do cônjuge, enfrente múltiplas enfermidade, maior dependência física, instabilidade financeira, institucionalização e outros cenários que podem influenciar na saúde mental desse indivíduo (PORCU *et al.*, 2002). Com as rápidas alterações socioeconômicas ao redor do mundo, os idosos apresentam dificuldades em lidar com esse novo cenário. Assim, sentimentos de isolamento e alienação com sensação de marginalização social estão se tornando um grande problema para a maioria dos idosos (IFA, 2010). As desvantagens socioeconômicas podem provocar estresse e exposição à ambientes inseguros e instáveis, pior nutrição e menor acesso à assistência médica (LOTFALIANY *et al.*, 2018). Essas situações podem levar a depressão, não só enfraquecendo a saúde mental como também afetam a saúde física na velhice, podendo causar outras doenças, como apresentado nos resultados desse trabalho (IFA, 2010).

Como constatou Porcu *et al.* (2002), a instabilidade econômica e dependência física podem também gerar maior dependência do idosos a seus familiares, os quais nem sempre estão preparados para a função de cuidadores. Dessa forma, muitos

idosos são institucionalizados e precisam se adaptar a um novo ambiente compartilhado com desconhecidos, com uma rotina diferente, menor independência e distantes de sua família (PORCU *et al.*, 2002).

O luto relacionado com a perda do cônjuge também é associado a um maior risco de desenvolvimento de depressão. Além disso, outros fatores psicossociais como diminuição de atividades sociais, isolamento e afastamento do convívio familiar podem provocar solidão, sentimento de abandono e contribuir para o aparecimento de sintomas depressivos (PORCU *et al.*, 2012; VAZ; GASPAR, 2011; BLAZER, 2005). Percebe-se também que enfermidades que provocam incapacidades físicas ou funcionais, como a artrite reumatoide, podem contribuir para a perda de independência desse paciente e seu isolamento, contribuindo para a ocorrência de depressão (COVIC *et al.*, 2006).

Além disso, as próprias alterações que ocorrem devido ao processo de envelhecimento, como alterações endócrinas, inflamatórias e imunes, podem gerar maior vulnerabilidade à depressão (LOTFALIANY *et al.*, 2018).

Dessa forma, percebe-se a complexidade do cenário da saúde mental do idoso e dos diferentes aspectos psicossociais envolvidos. Considerando esses fatores mencionados, os quais podem atuar como fatores de riscos para ocorrência de depressão, percebe-se que além da associação entre depressão e doenças crônicas por si só, existem diferentes aspectos da vida do idoso que devem ser considerados no cuidado desse paciente.

O próprio diagnóstico da depressão em idosos é mais complexo e a doença é frequentemente sub diagnosticada nessa população. Durante o envelhecimento ocorre diminuição da resposta emocional, diminuição do sono, aumento de fadiga, entre outras condições. Tais sintomas comuns do envelhecimento se confundem com os sintomas da depressão (HALL; REYNOLDS-III, 2014; GAZALLE; HALLAL; DE LIMA, 2004). Esse fato ajuda a explicar por que metade dos casos de depressão na 3ª idade não são identificados por médicos da atenção primária (HALL; REYNOLDS-III, 2014). Por mais que existam sintomas comuns entre depressão e o envelhecimento, não necessariamente idosos irão sofrer menos com os danos causados pela depressão, que pode causar severo impacto à qualidade de vida dessa população (GAZALLE; HALLAL; DE LIMA, 2004). Além disso, a presença de outras

doenças crônicas nos pacientes dificulta ainda mais o diagnóstico de depressão, uma vez que o médico responsável necessita diferenciar com precisão sintomas somáticos associados com depressão de sintomas associados a outras doenças (PFAF *et al.*, 2009; TENG; HUMES; DEMETRIO, 2005; HIMELHOCH, 2004).

É importante também considerar o estigma associado a transtornos mentais. Pacientes idosos podem ter dificuldade de compreender seus sintomas, além de apresentarem resistência a procurar serviços de saúde e tratamento. Esse estigma frequentemente interfere na adesão ao tratamento e provoca descontinuação do mesmo (HALLAL; DE LIMA, 2004; HIMELHOCH *et al.*, 2004). Esse fator torna ainda mais complexo o processo de diagnóstico e manejo da depressão em idosos, indicando a necessidade de profissionais de saúde preparados para identificação da depressão e cuidado desse paciente.

Acredita-se que, no geral, a depressão em idosos apresenta pior prognóstico, maior tendência à cronicidade e maior taxa de recaída em comparação com pacientes que desenvolvem sintomas quando mais jovens. Em comparação com pacientes jovens com depressão, estudos indicam que idosos são mais prováveis a apresentarem os sintomas cognitivos da depressão, como desesperança, culpa e sentimento de inutilidade (ISMAIL; FISCHER; MCCALL, 2013).

A depressão em idosos provoca maior prejuízo do estado de saúde do indivíduo, influencia na capacidade funcional e gera um decréscimo significativo da qualidade de vida (DIDERISCHSEN; ANDERSEN, 2019; TENG; HUMES; DEMETRIO, 2005; PORCU, 2002). Além de estar associada com aumento do risco de DCNT, como diabetes, artrite e hipertensão, a depressão na presença de doenças crônicas está associada com o aumento da severidade e complicações de tais doenças (DIDERISCHSEN; ANDERSEN, 2019; MENG *et al.*, 2012; MEZUK *et al.*, 2008; HIMELHOCH *et al.*, 2004).

Idosos com depressão podem apresentar menor adesão ao tratamento em comparação a pacientes sem depressão, além de menor cuidado pessoal, o que contribui para a piora de doenças em comorbidades (SEMENKOVICH *et al.*, 2015; HIMELHOCH *et al.*, 2004). A ocorrência conjunta de DM2 e depressão foi associada com piora da qualidade de vida, aumento da mortalidade e dos custos de cuidados com saúde (HEIN *et al.*, 2018). Estudos têm indicado que a depressão em pacientes

diabéticos está associada com piora do cuidado da diabetes. Os pacientes com elevados sinais de depressão tendem a praticar menos atividades físicas, a possuir baixa adesão medicamentosa, baixa adesão a recomendações dietéticas e medir sua glicemia com menor frequência que diabéticos sem depressão (SEMENKOVICH *et al.*, 2015).

A associação entre AR e depressão também provoca piora significativa da qualidade de vida relacionada à saúde física e mental (SAMBAMOORTHI; SHAH; ZHAO, 2018). A depressão também se relaciona com maior incapacidade funcional em pacientes com AR. Além do aumento da morbidade em pacientes com AR, a depressão pode também contribuir para maior mortalidade (SAMBAMOORTHI; SHAH; ZHAO, 2018, COVIC *et al.*, 2012). Na hipertensão, a depressão demonstra piora do controle da pressão arterial e risco aumentado de complicações em idosos, como maior risco de infarto (SCALCO *et al.*, 2005).

5.4 IMPACTOS NO SISTEMA DE SAÚDE

Um recente estudo conduzido com idosos com mais de 60 anos demonstrou a relação entre sintomas depressivos e doenças crônicas, além de seus efeitos sobre o sistema de saúde. Dados analisados de 5.223 pessoas indicaram uma correlação positiva entre sintomas depressivos e a realização de consultas laboratoriais em pacientes idosos com doenças crônicas, evidenciando os efeitos dessas condições no sistema de saúde. Os idosos com humor depressivo demonstraram usar significativamente mais o sistema de saúde, concluindo que os sintomas depressivos provocariam um aumento da utilização do sistema de saúde entre os idosos com doenças crônicas (HAN *et al.*, 2018).

Esse resultado também se relaciona com o estudo de Himelhoch *et al.* (2004) que concluiu que a presença de sintomas depressivos em idosos aumenta o risco de utilização de serviços médicos de emergência. Idosos com pelo menos 1 doença crônica e que apresentavam sintomas depressivos eram pelo menos 2 vezes mais propensos a utilizar os serviços do departamento de emergência e internação hospitalar. Idosos com depressão tendem a realizar aproximadamente o dobro de consultas médicas e a passarem o dobro de dias hospitalizados em comparação com idosos sem depressão (HALL *et al.*, 2014)

Os estudos apresentados anteriormente confirmam os dados levantados em 1997 por Unützer *et al.*, que concluíram que em idosos com doenças crônicas os sintomas depressivos são comuns, persistentes e associados com um aumento significativo no custo dos serviços médicos no sistema de saúde, mesmo após o ajuste das análises considerando a severidade de cada doença crônica associada. Na AR, a associação com a depressão provoca aumento da procura por consultas médicas, aumento das queixas de dor e aumento dos pedidos por medicamentos analgésicos (IMRAN *et al.*, 2015).

O sub diagnóstico da depressão provoca aumento da utilização do sistema de saúde, porém essa doença pode ser identificada e tratada ainda no sistema de atenção primária à saúde com intervenções custo-efetivas disponíveis localmente (MOUSSAVI *et al.*, 2007). Dessa forma, se mostra importante o diagnóstico e tratamento adequado da depressão em idosos, a fim de reduzir o fardo da doença no sistema público de saúde.

5.5 O PAPEL DO FARMACÊUTICO

Farmacêuticos apresentam um importante papel para a saúde do idoso, contribuindo com o cuidado da saúde mental. Estes são profissionais da saúde com conhecimento e habilidades capazes de auxiliar nas necessidades de saúde mental da população, com um papel fundamental para o manejo adequado de desordens mentais, promoção de saúde mental e prevenção dessas desordens (INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION, 2015).

Estudos demonstram que o farmacêutico clínico contribui para o aumento da adesão medicamentosa em pacientes com depressão na atenção primária de saúde e garantia da segurança do paciente (FINLEY; CRISMON; RUSH, 2003). A meta-análise de Rubio-Valera *et al.* (2011) indicou melhora na adesão dos pacientes a antidepressivos por meio das intervenções farmacêuticas. Entre as intervenções que podem contribuir com a adesão estão: a educação e monitoramento do paciente, o monitoramento e manejo de efeitos adversos e além da promoção da adesão medicamentosa (RUBIO-VALERA *et al.*, 2011).

A análise do benefício econômico do serviço farmacêutico no cuidado da saúde mental indicou um custo-benefício favorável, representado pela economia na

aquisição de medicamentos e realização de consultas no sistema de saúde (FINLEY; CRISMON; RUSH, 2003).

Farmacêuticos podem contribuir com a identificação precoce de sinais e sintomas de depressão na comunidade, uma vez que são profissionais de saúde mais acessíveis ao público (RUBIO-VALERA; CHEN; O'REILLY, 2014). Evidências indicam que esses profissionais podem auxiliar no diagnóstico precoce de indivíduos com alto risco de depressão, que ainda não haviam sido detectados, e encaminhá-los aos serviços de atendimento apropriados. (O'REILLY; WONG; CHENG, 2015; RUBIO-VALERA; CHEN; O'REILLY, 2014). Por meio do contato com pacientes, familiares ou cuidadores, e/ou analisando os medicamentos solicitados, farmacêuticos podem identificar possíveis problemas e, dessa forma, encaminhá-lo a profissionais de saúde para cuidado psicológico, programas de suporte ou assistência médica (INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION, 2015). No entanto, o tempo limitado de atendimento, falta de privacidade e remuneração inadequada de profissionais farmacêuticos demonstram ser barreiras para essa atuação do farmacêutico (RUBIO-VALERA; CHEN; O'REILLY, 2014).

O farmacêutico pode ser inserido em equipes multidisciplinares de cuidado com pacientes idosos. Estudos indicam que equipes multidisciplinares são associadas com melhora significativa do controle de doenças e redução de sintomas da depressão (MITCHELL; HARVEY, 2014). O atendimento do paciente por uma equipe multidisciplinar permite a otimização do acesso a intervenções de saúde, educação do paciente, uso mais eficiente de recursos e redução da incidência e prevalência de doenças, fornecendo suporte ao paciente em todo o curso da enfermidade (diagnóstico, manejo e cura ou reabilitação) (INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION, 2015).

6. CONCLUSÃO

Apesar de a depressão ser uma das DCNT mais prevalentes no País e de alta prevalência na população idosa, continua sendo sub diagnosticada nessa população. A depressão é uma condição clínica relevante em idosos com impacto direto sobre a qualidade de vida desses indivíduos, provocando diminuição de sua capacidade funcional e aumento da mortalidade. Existem diversos fatores psicossociais envolvidos que podem contribuir para o desenvolvimento da depressão na velhice. Além disso, os resultados apresentados nesse trabalho indicam que as doenças crônicas, frequentemente encontradas na 3ª idade, se associam com a depressão. Tal associação, no geral, pode afetar tanto o desenvolvimento e controle dessas doenças crônicas, como aumentar o risco para desenvolvimento da depressão.

Foi possível verificar no presente trabalho que mais estudos que abordem a associação entre depressão e DCNT na população idosa são necessários, em especial avaliando outras doenças que recebam menos atenção que a DM. Diversos mecanismos foram explorados a fim de explicar a associação entre as doenças, no entanto alguns ainda não estão esclarecidos ou consideraram a influência de outros fatores fisiológicos e psicossociais relacionados com o envelhecimento.

Com tantos fatores psicossociais, físicos e fisiológicos envolvidos na ocorrência de depressão e DCNT em idosos, é importante que todos esses fatores sejam reconhecidos e analisados por profissionais de saúde para o cuidado adequado do paciente. Percebe-se a importância do preparo do profissional no sistema de atenção primária, a fim de identificar os sinais da depressão e realizar o diagnóstico precoce do paciente. A depressão é uma condição tratável e com intervenções disponíveis no sistema público de saúde, o controle da doença pode contribuir significativamente para a melhora da qualidade de vida desse indivíduo.

Farmacêuticos estão envolvidos no manejo e prevenção de doenças crônicas e cuidado da saúde mental através de promoção de saúde (garantindo educação dos pacientes e auxiliando na identificação de populações de risco), assegura tratamento otimizado e contribuindo em equipes multiprofissionais.

Se mostra importante garantir ao farmacêutico um espaço adequado para o contato com o paciente, com um ambiente positivo e fomentador que permite o diálogo entre as partes, deixando o paciente à vontade para que procure ajuda sobre sua

condição mental. Locais com espaços designados para consultas farmacêuticas permitem um ambiente receptivo a grupos vulneráveis, tais como idosos, facilitando o diálogo com esse profissional de saúde. Dessa forma, o farmacêutico pode atuar na identificação de sinais e sintomas de depressão na comunidade e fazer o encaminhamento de pacientes em risco para os serviços de saúde adequados.

Assim, o farmacêutico se mostra um importante pilar na educação do paciente acerca de sua condição e de seu emponderamento em relação a seu tratamento, aumentando sua consciência sobre suas responsabilidades.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

IFA – INTERNATIONAL FEDERATION ON AGEING. **Agewell study on isolation in old age**. New Dheli: Agewell Foundation, 2010. Disponível em <<https://www.ifa-fiv.org/wp-content/uploads/2012/12/Jan2010-Study-Isolation-Old-Age.pdf>>. Acesso em: 05 de abril de 2019.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais DSM-5**. Porto Alegre: Artmed, e. 5, 2014.

ANDERSOHN, F.; SCHADE, R.; SUISSA, S.; GARBE, E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. **American Journal of Psychiatry**, v. 166, n. 5, p. 591-598, 2009.

ANDREOULAKIS, E.; HYPHANTIS, T., KANDYLIS, D., IACOVIDES, A. Depression in diabetes mellitus: a comprehensive review. **Hippokratia**, v. 16, n. 3, p. 205, 2012.

BROCKWAY, I. Risk factors contributing to chronic disease. **Australian Institute of Health and Welfare**, p. 114, 2012.

BĂDESCU, S. V.; TĂTARU, C.; KOBYLINSKA, L.; GEORGESCU, E. L.; ZAHIU, D. M.; ZĂGREAN, A. M.; ZĂGREAN, L. The association between Diabetes mellitus and Depression. **Journal of medicine and life**, v. 9, n. 2, p. 120, 2016.

BARCELOS-FERREIRA, R.; IZBICKI, R.; STEFFENS, D. C.; BOTTINO, C. M. Depressive morbidity and gender in community-dwelling Brazilian elderly: systematic review and meta-analysis. **International psychogeriatrics**, v. 22, n. 5, p. 712-726, 2010.

BATISTONI, S. S. T.; NÉRI, A. L.; CUPERTINO, A. P. Validade e confiabilidade da versão Brasileira da Center for Epidemiological Scale-Depression (CES-D) em idosos Brasileiros. **Psico-USF**, 2010.

BISSCHOP, M. I.; KRIEGSMAN, D. M.; DEEG, D. J.; BEEKMAN, A. T.; VAN TILBURG, W. The longitudinal relation between chronic diseases and depression in older persons in the community: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 57, n. 2, p. 187-194, 2004.

BLAZER, D. G. Depression and social support in late life: A clear but not obvious relationship. **Aging & Mental Health**, v. 9, n. 6, p. 497-499, 2005.

BROWN, E. S.; VARGHESE, F. P.; MCEWEN, B. S. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role?. **Biological psychiatry**, v. 55, n. 1, p. 1-9, 2004.

CAMBRICOLI, F. Mortes por depressão crescem 705%. **O Estado de S. Paulo**, São Paulo, 17 Ago. 2014. Disponível em: <<https://sao-paulo.estadao.com.br/noticias/geral,mortes-por-depressao-crescem-705-imp-,1545121>>. Acesso em: 02 de ago. 2018.

CAMPAYO, A.; DE JONGE, P.; ROY, J. F.; SAZ, P.; DE LA CÁMARA, C.; QUINTANILLA, M. A.; MARCOS, GUILLERMO; SANTABÁRBARA, J; LOBO, A. Depressive disorder and incident diabetes mellitus: the effect of characteristics of depression. **American Journal of Psychiatry**, v. 167, n. 5, p. 580-588, 2010.

CEPEDA, M. S.; STANG, P.; MAKADIA, R,. Depression is associated with high levels of C-reactive protein and low levels of fractional exhaled nitric oxide: results from the 2007-2012 National health and nutrition examination surveys. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 77, n. 12, p. 1666-1671, 2016.

HUANG, C. Q.; DONG, B. R.; LU, Z. C.; YUE, J. R.; LIU, Q. X. Chronic diseases and risk for depression in old age: a meta-analysis of published literature. **Ageing research reviews**, v. 9, n. 2, p. 131-141, 2010.

COLE, M. G.; DENDUKURI, N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Psychiatry**, v. 160, n. 6, p. 1147-1156, 2003.

COVIC, T.; TYSON, G.; SPENCER, D.; HOWE, G. Depression in rheumatoid arthritis patients: demographic, clinical, and psychological predictors. **Journal of psychosomatic research**, v. 60, n. 5, p. 469-476, 2006.

COVIC, T.; CUMMING, S. R.; PALLANT, J. F.; MANOLIOS, N.; EMERY, P.; CONAGHAN, P. G.; TENNANT, A. Depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: prevalence rates based on a comparison of the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) and the hospital, Anxiety and Depression Scale (HADS). **BMC psychiatry**, v. 12, n. 1, p. 6, 2012.

DEJEAN, D.; GIACOMINI, M.; VANSTONE, M.; BRUNDISINI, F. Patient experiences of depression and anxiety with chronic disease: a systematic review and qualitative

meta-synthesis. **Ontario health technology assessment series**, Ontario, v. 13, n. 16, p. 1, 2013.

DELANEY, J. A.; ODDSON, B. E.; KRAMER, H.; SHEA, S.; PSATY, B. M.; MCCLELLAND, R. L. Baseline depressive symptoms are not associated with clinically important levels of incident hypertension during two years of follow-up: the multiethnic study of atherosclerosis. **Hypertension**, v. 55, n. 2, p. 408-414, 2010.

DICKENS, C.; JACKSON, J.; TOMENSON, B.; CREED, F. Association of depression and rheumatoid arthritis. **Psychosomatics**, v.44, n. 3, p. 209-215, 2003.

DIDERICHSEN, F.; ANDERSEN, I. The syndemics of diabetes and depression in Brazil—An epidemiological analysis. **SSM-population health**, v. 7, p. 002, 2019.

FINLEY, P. R.; CRISMON, M. L.; RUSH, A. J. Evaluating the impact of pharmacists in mental health: a systematic review. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 23, n. 12, p. 1634-1644, 2003.

GASK, L.; MACDONALD, W.; BOWER, P. What is the relationship between diabetes and depression? A qualitative meta-synthesis of patient experience of comorbidity. **Chronic illness**, v. 7, n. 3, p. 239-252, 2011.

GAZALLE, F. K.; HALLAL, P. C.; DE LIMA, M. S. Depressão na população idosa: os médicos estão investigando?. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v.26, n. 3, p. 145-9, 2004.

GOLDEN, S. H.; LAZO, M; CARNETHON, M.; BERTONI, A. G.; SCHREINER, P. J.; ROUX, A. V. D.; LEE, H. B.; LYKETSOS, C. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. **Jama**, v. 299, n. 23, p. 2751-2759, 2008.

GONZÁLEZ, A. C. T.; IGNÁCIO, Z. M.; JORNADA, L. K.; RÉUS, G. Z.; ABELAIRA, H. M.; DOS SANTOS, M. A. B.; CERETTA, L. B.; DE QUEVEDO, J. L. Transtornos depressivos e algumas comorbidades em idosos: um estudo de base populacional. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p. 95-103, 2016.

GOPINATH, B.; KIFLEY, A.; FLOOD, V. M.; MITCHELL, P. Physical activity as a determinant of successful aging over ten years. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 10522, 2018.

GREWEN, K. M.; GIRDLER, S. S.; HINDERLITER, A.; LIGHT, K. C. Depressive symptoms are related to higher ambulatory blood pressure in people with a family history of hypertension. **Psychosomatic medicine**, v. 66, n. 1, p. 9-16, 2004.

HALL, C. A.; REYNOLDS-III, C. F. Late-life depression in the primary care setting: challenges, collaborative care, and prevention. **Maturitas**, v. 79, n. 2, p. 147-152, 2014.

HAN, K. M.; KO, Y. H.; YOON, H. K.; HAN, C.; HAM, B. J.; KIM, Y. K. Relationship of depression, chronic disease, self-rated health, and gender with health care utilization among community-living elderly. **Journal of affective disorders**, v. 241, p. 402-410, 2018.

HEIN, M.; LANQUART, J. P.; LOAS, G.; HUBAIN, P.; LINKOWSKI, P. Prevalence and risk factors of type 2 diabetes in major depression: A study on 703 individuals referred for sleep examinations. **Psychosomatics**, v. 59, n. 2, p. 144-157, 2018.

HIDER, S. L.; TANVEER, W.; BROWNFIELD, A.; MATTEY, D. L.; PACKHAM, J. C. Depression in RA patients treated with anti-TNF is common and under-recognized in the rheumatology clinic. **Rheumatology**, v. 48, n. 9, p. 1152-1154, 2009.

HIMELHOCH, S.; WELLER, W. E.; WU, A. W.; ANDERSON, G. F.; COOPER, L. A. Chronic medical illness, depression, and use of acute medical services among Medicare beneficiaries. **Medical care**, p. 512-521, 2004.

IMAGAMA, T.; TOKUSHIGE, A.; SEKI, K.; TAGUCHI, T. Weight Bearing Joints Destruction In Rheumatoid Arthritis. **Current rheumatology reviews**, v. 13, n. 1, p. 37-42, 2017.

IMRAN, M. Y.; KHAN, E. A. S.; AHMAD, N. M.; RAJA, S. F.; SAEED, M. A.; HAIDER, I. I. Depression in Rheumatoid Arthritis and its relation to disease activity. **Pakistan journal of medical sciences**, v. 31, n. 2, p. 393, 2015.

INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION. **Focus on mental health**. 2015. Disponível em <https://www.fip.org/files/Focus_on_mental_health_-final.pdf>. Acesso em:

ISIK, A.; KOCA, S. S.; OZTURK, A.; MERMI, O. ANXIETY and depression in patients with rheumatoid arthritis. **Clinical rheumatology**, v. 26, n. 6, p. 872-878, 2007.

ISMAIL, Z.; FISCHER, C.; MCCALL, W. V. What Characterizes Late-Life Depression. **Psychiatric Clinics Of North America**, p. 483-496, v. 36, 2013.

JOSEPH, J. J.; GOLDEN, S. H. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1391, n. 1, p. 20-34, 2017.

LI, Z.; LI, Y.; CHEN, L.; CHEN, P.; HU, Y. Prevalence of depression in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 94, n. 31, 2015.

LINARDAKIS, M.; PAPADAKI, A.; SMPOKOS, E.; MICHELI, K.; VOZIKAKI, M.; PHILALITHIS, A. Association of behavioral risk factors for chronic diseases with physical and mental health in european adults aged 50 years or older, 2004-2005. **Preventing chronic disease**, v. 12, 2015.

LICHT, C. M.; DE GEUS, E. J.; ZITMAN, F. G.; HOOGENDIJK, W. J.; VAN DYCK, R.; PENNINX, B. W. Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). **Archives of General Psychiatry**, v. 65, n. 12, p. 1358-1367, 2008.

LOTFALIANY, M.; BOWE, S. J.; KOWAL, P.; ORELLANA, L.; BERK, M.; MOHEBBI, M. Depression and chronic diseases: Co-occurrence and communality of risk factors. **Journal of affective disorders**, v. 241, p. 461-468, 2018.

LUPPINO, F. S.; DE WIT, L. M.; BOUVY, P. F.; STIJNEN, T.; CUIJPERS, P.; PENNINX, B. W.; ZITMAN, F. G. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Archives of general psychiatry**, v. 67, n. 3, p. 220-229, 2010.

LUSTMAN, P. J.; CLOUSE, R. E. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 19, n. 2, p. 113-122, 2005.

LYOO, I. K.; YOON, S.; JACOBSON, A. M.; HWANG, J.; MUSEN, G.; KIM, J. E.; SIMONONSON, D.C.; BAE, S.; BOLO, N.; WEINGER, K.; LEE, J. H.; RYAN, C. M.; RENSCHAW, P. F.; WEINGER, K. Prefrontal cortical deficits in type 1 diabetes mellitus: brain correlates of comorbid depression. **Archives of general psychiatry**, v. 69, n. 12, p. 1267-1276, 2012.

MALTA, D. C.; STOPA, S. R.; SZWARCOWALD, C. L.; GOMES, N. L.; JÚNIOR, S.; BARBOSA, J.; REIS, A. A. C. D. A vigilância e o monitoramento das principais doenças crônicas não transmissíveis no Brasil-Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, p. 3-16, 2015.

MELLA, L. F. B.; BÉRTOLO, M. B.; DALGALARRONDO, P. Depressive symptoms in rheumatoid arthritis. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 32, n. 3, p. 257-263, 2010.

MENG, L.; CHEN, D.; YANG, Y.; ZHENG, Y.; HUI, R. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. **Journal of hypertension**, v. 30, n. 5, p. 842-851, 2012.

MEYER, C. M.; ARMENIAN, H. K.; EATON, W. W.; FORD, D. E. Incident hypertension associated with depression in the Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study. **Journal of affective disorders**, v. 83, n. 2-3, p. 127-133, 2004.

MEZUK, B.; EATON, W.W.; ALBRECHT, S.; GOLDEN, S.H. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. **Diabetes care**, v. 31, n. 12, p. 2383-2390, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. BRASIL. Portaria nº 2.528 de 19 de outubro de 2006. Diário Oficial da União, 2006.

MITCHELL, P.B.; HARVEY, S.B. Depression and the older medical patient—When and how to intervene. **Maturitas**, v. 79, n. 2, p. 153-159, 2014.

MONTORIO, I.; IZAL, M. The Geriatric Depression Scale: a review of its development and utility. **International Psychogeriatrics**, v. 8, n. 1, p. 103-112, 1996.

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**, v.370, n.9590, p.851-858, 2007.

O'REILLY, C.L.; WONG, E.; CHEN, T.F. A feasibility study of community pharmacists performing depression screening services. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 11, n. 3, p. 364-381, 2015.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. **World Population Prospects: The 2017 Revision, Key Findings and Advance Tables**. New York: United Nations Population Division, 2017. Disponível em:

<https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf>. Acesso em 05 de agosto de 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Relatório Mundial de envelhecimento e saúde: resumo**. Geneva: OMS, 2015. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186468/WHO_FWC_ALC_15.01_por.pdf?sequence=6>. Acesso em: 05 de agosto de 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates**. Geneva: OMS, 2017. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 05 de agosto de 2018.

PAN, A.; SUN, Q.; OKEREKE, O.I.; REXRODE, K.M.; RUBIN, R.R.; LUCAS, M.; WILLETT, W.C.; MANSON, J.E.; HU, F.B. Use of antidepressant medication and risk of type 2 diabetes: results from three cohorts of US adults. **Diabetologia**, v. 55, n. 1, p. 63-72, 2012.

PARADELA, E.M.P. Depressão em idosos. **Revista Hospital Pedro Ernesto**, v.10, n.2, 2011. Disponível em: <http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=112>. Acesso em: 17 ago 2018.

PATTEN, S.B.; WILLIAMS, J.V.; LAVORATO, D.H.; CAMPBELL, N.R.; ELIASZIW, M.; CAMPBELL, T.S. Major depression as a risk factor for high blood pressure: epidemiologic evidence from a national longitudinal study. **Psychosomatic Medicine**, v. 71, n. 3, p. 273-279, 2009.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa Nacional de Saúde**, 2013.

PFAFF, J.J.; DRAPER, B.M.; PIRKIS, J.E.; STOCKS, N.P.; SNOWDON, J.A.; SIM, M.G.; BYRNE, G.J.; LAUTENSCHLAGER, N.T.; FLICKER, L.A.; KERSE, N.M.; GOLDNEY, R.D.; ALMEIDA, O.P. Medical morbidity and severity of depression in a large primary care sample of older Australians: the DEPS-GP project. **Med J Aust**, v.190, suppl 7, p. S75-S80, 2009.

PFOHL, B.; REDERER, M.; CORYELL, W.; STANGL, D. Association between post-dexamethasone cortisol level and blood pressure in depressed inpatients. **Journal of Nervous and Mental Disease**, v.179, n. 1, p.44-47, 1991.

PORCU, M.; SCANTAMBURIO, V.M.; ALBRECHT, N.R.; SILVA, S.P.; VALLIM, F.L.; ARAUJO, C.R.; DELTREGGIA, C.; FAIOLA, R.V. . Estudo comparativo sobre a prevalência de sintomas depressivos em idosos hospitalizados, institucionalizados e residentes na comunidade. **Acta Scientiarum**, Maringá, v. 24, n. 3, p. 713-7, 2002.

RATHMANN, W.; Kuß, O.; ANDERSON, D.; BUSCH, S.; HAHN, M.; ENGELHARD, J.; ZOU, M.; KOSTEV, K. Increased depression symptom score in newly diagnosed type 2 diabetes patients. **Psychiatry research**, v. 261, p. 259-263, 2018.

ROY, M.; SENGUPTA, N.; SAHANA, P.K.; DAS, C.; TALUKDAR, P.; BAIDYA, A.; GOSWAMI, S. Type 2 diabetes and influence of diabetes-specific distress on depression. **Diabetes research and clinical practice**, v. 143, p. 194-198, 2018.

RUBIO-VALERA, M.; SERRANO-BLANCO, A.; MAGDALENA-BELIO, J.; FERNANDEZ, A.; GARCIA-CAMPAYO, J.; PUJOL, M.M.; DEL HOYO, Y.L. Effectiveness of pharmacist care in the improvement of adherence to antidepressants: a systematic review and meta-analysis. **Annals of pharmacotherapy**, v. 45, n. 1, p. 39-48, 2011.

RUBIO-VALERA, M.; CHEN, T.; O'REILLY, C. New roles for pharmacists in community mental health care: a narrative review. **International journal of environmental research and public health**, v. 11, n. 10, p. 10967-10990, 2014.

SAMAAN, Z.; GARASIA, S.; GERSTEIN, H.C.; ENGERT, J.C.; MOHAN, V.; DIAZ, R.; ANAND, S.S.; MEYRE, D. Lack of association between type 2 diabetes and major depression: epidemiologic and genetic evidence in a multiethnic population. **Translational psychiatry**, v. 5, n. 8, p.e618, 2015.

SAMBAMOORTHY, U.; SHAH, D.; ZHAO, X. Healthcare burden of depression in adults with arthritis. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res**, v.17, n. 1, p.53–65, 2017.

SATO, E.; NISHIMURA, K.; NAKAJIMA, A.; OKAMOTO, H.; SHINOZAKI, M.; INOUE, E.; TANIGUCHI, A.; MOMOHARA, S.; YAMANAKA, H. Major depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis. **Modern Rheumatology**, v.23, n. 2, p.237–244, 2012.

SCALCO, A. Z.; SCALCO, M.Z.; SERRO AZUL, J.; LOTUFO NETO, F. Hypertension and depression. **Clinics**, v. 60, n. 3, p. 241-250, 2005.

SCHAUB, R.T.; LINDEN, M.; COPELAND, J.R. A comparison of GMS-A/ AGECAT, DSM-III-R for dementia and depression, including subthreshold depression (SD): results from the Berlin Aging Study (BASE). **Int J Geriatr Psychiatry**, v.18, n. 2, p.109–117, 2013.

SCHERRER, J.F.; XIAN, H.; LUSTMAN, P.J.; FRANZ C.E.; MCCAFFERY, J.; LYONS, M.J.; JACOBSON, K.C.; KREMEN, W.S. A test for common genetic and environmental vulnerability to depression and diabetes. **Twin Res Hum Genet**, v.14, n. 2, p.169–172, 2011.

SEMENKOVICH, K.; BROWN, M.E.; SVRAKIC, D.M.; LUSTMAN, P.J. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. **Drugs**, v. 75, n. 6, p. 577-587, 2015.

SMITH, B. W.; ZAUTRA, A. J. The effects of anxiety and depression on weekly pain in women with arthritis. **Pain**, v. 138, n. 2, p. 354-361, 2008.

TENG, C. T.; DE CASTRO HUMES, E.; DEMETRIO, F. N. Depressão e comorbidades clínicas. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 32, n. 3, p. 149-159, 2005.

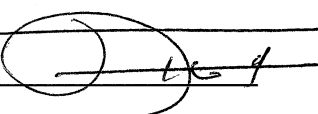
UNÜTZER, J.; PATRICK, D.L.; SIMON, G.; GREMBOWSKI, D.; WALKER, E.; RUTTER, C.; KATON, W. Depressive symptoms and the cost of health services in HMO patients aged 65 years and older: a 4-year prospective study. **JAMA**, v. 277, n. 20, p. 1618-1623, 1997.

VAN CAUTER, E. V. E.; SPIEGEL, K. Sleep as a mediator of the relationship between socioeconomic status and health: a hypothesis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 896, n. 1, p. 254-261, 1999.

VAZ, S. F. A; GASPAR, N. M. S. A depressão no idoso institucionalizado: estudo em idosos residentes nos lares do distrito de Bragança. **Revista de Enfermagem Referência**, v. 3, n. 4, 2011.

24/4/19 

Data e assinatura do aluno(a)

24/04/2019 

Data e assinatura do orientador(a)