

**FACULDADE PATOS DE MINAS  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

**THAMIRIS NASCIMENTO SILVA**

**PACIENTE COM NEUROPATIA DIABÉTICA E A DEPRESSÃO COMO  
COMORBIDADE NA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA EM UM MUNICÍPIO  
DO INTERIOR DE MINAS GERAIS**

**PATOS DE MINAS  
2020**

**THAMIRIS NASCIMENTO SILVA**

**PACIENTE COM NEUROPATIA DIABÉTICA E A DEPRESSÃO COMO  
COMORBIDADE NA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA EM UM MUNICÍPIO  
DO INTERIOR DE MINAS GERAIS**

Trabalho apresentado à Faculdade Patos de Minas, como requisito integral para a conclusão de Graduação em Biomedicina.

Orientador: Esp. Geraldo da Silva Xavier Neto

**PATOS DE MINAS  
2020**



Faculdade Patos  
de Minas Curso de Bacharelado em  
Biomedicina

**ATA DE DEFESA DO TRABALHO DE CURSO, APRESENTADO POR  
THAMIRIS NASCIMENTO SILVA  
COMO PARTE DOS REQUISITOS PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE BACHAREL NO CURSO DE GRADUAÇÃO EM  
BIOMEDICINA.**

Aos dias do mês e ano abaixo datado, reuniu-se, no Auditório Central, a Comissão Examinadora designada pelo Colegiado do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Patos de Minas, constituída pelos professores abaixo assinados, na prova de defesa de seu trabalho de curso intitulado:

**PACIENTE COM NEUROPATIA DIABÉTICA E A DEPRESSÃO COMO COMORBIDADE NA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA EM UM MUNICÍPIO DO INTERIOR DE MINAS GERAIS**

Concluída a exposição, os examinadores arguíram alternadamente o graduando(a) sobre diversos aspectos da pesquisa e do trabalho, como REQUISITO PARCIAL DE CONCLUSÃO DE CURSO. Após a arguição, a comissão reuniu-se para avaliar o desempenho do(a) graduando(a), tendo chegado ao resultado, o(a) graduando(a)

THAMIRIS NASCIMENTO SILVA

foi considerado(a) Aprovado(a). Sendo verdade eu, Prof. Dr. Saulo Gonçalves Pereira, Docente Responsável pela Disciplina de TC do Curso de Graduação em Biomedicina, confirmo e lavro a presente ata, que assino juntamente com o Coordenador(a) do Curso e os demais Membros da Banca Examinadora.

Patos de Minas - Defesa ocorrida em quinta-feira, 26 de novembro de 2020

Prof. Esp. Geraldo da Silva Xavier Neto  
**Orientador**

Defesa do trabalho em modo remoto,  
documento assinado pelo professor de  
TC como registro legal da defesa.

Prof. Esp. Bruno Tolentino Caixeta  
**Examinador 1**

Defesa do trabalho em modo remoto,  
documento assinado pelo professor de  
TC como registro legal da defesa.

Prof. Dr. Guilherme Rabelo de Souza  
**Examinador 2**

Defesa do trabalho em modo remoto,  
documento assinado pelo professor de  
TC como registro legal da defesa.

Prof. Dr. Taciano do Reis Cardoso  
**Coordenador do Curso de Graduação em Biomedicina**

**Docente Responsável pela Disciplina de TC do Curso de Graduação em Biomedicina**

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me oferecido saúde e força para conseguir superar obstáculos durante a caminhada até o final do curso.

Aos meus pais, Aparecida e Vagner, que com certeza sem a ajuda e apoio deles jamais conseguiria chegar até aqui.

A toda a minha família por toda ajuda.

Ao meu orientador Geraldo da Silva Xavier Neto, que me ajudou muito com sua disponibilidade e pontuações.

A todos os docentes e discentes que passaram durante o curso.

Aos meus amigos, por conselhos e apoio.

Por fim, a todos que colaboraram de forma direta ou indiretamente para a concretização deste sonho.

*“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível”.*  
*Charles Chaplin*

# **PACIENTE COM NEUROPATIA DIABÉTICA E A DEPRESSÃO COMO COMORBIDADE NA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA EM UM MUNICÍPIO DO INTERIOR DE MINAS GERAIS**

## **PATIENT WITH DIABETIC NEUROPATHY AND DEPRESSION AS COMORBITY IN THE FAMILY HEALTH STRATEGY IN A MUNICIPALITY INSIDE MINAS GERAIS**

Thamiris Nascimento Silva <sup>1</sup>

Geraldo da Silva Xavier Neto <sup>2</sup>

### **RESUMO**

O diabetes mellitus (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de uma deficiência na produção de insulina ou na sua ação. Dentre as possíveis complicações decorrentes do diabetes é importante salientar a neuropatia diabética, pois consiste em um processo patológico insidioso e progressivo afetando componentes do sistema nervoso periférico e autonômico resultando em sintomas dolorosos. A dor neuropática é sem dúvida um desafio para os estudiosos da dor e não menos relevante para os clínicos, onde, normalmente os pacientes não são responsivos aos tratamentos convencionais. A Dor Neuropática Diabética certamente reduz a qualidade de vida do paciente, interferindo no humor e na qualidade do sono. A presença de depressão em pacientes com diabetes foi associada a uma amplificação da sintomatologia porém o mecanismo fisiopatológico que associa essas duas condições não está completamente elucidado. Dessa forma, a proposta desse trabalho foi entender os mecanismos relacionados a gênese da dor neuropática diabética e sua relação com sintomas depressivos, objetivando encontrar relevância clínica na associação entre as duas patologias. Nesse intuito foram obtidas amostras de sangue periférico, bem como amostras de urina para dosagens da glicohemoglobina, glicose média estimada, serotonina e o 5-HIAA (principal metabólito da serotonina) respectivamente. Os resultados obtidos são promissores e apresentaram a correlação proposta no objetivo deste estudo, portanto, novos estudos deverão ser realizados.

**Palavras chave:** Diabetes; Neuropatia Diabética; Depressão.

### **ABSTRACT**

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by persistent hyperglycemia, resulting from a deficiency in insulin production or its action. Among the possible complications resulting from diabetes, it is important to highlight the

---

<sup>1</sup> Graduanda em Biomedicina pela Faculdade Patos de Minas. E-mail: thamiris.10945@alunofpm.com.br

<sup>2</sup> Docente do curso de Farmácia e Biomedicina pela FPM com graduação em Farmácia pelo Centro Universitário de Patos de Minas. E-mail: geraldo.neto@faculdadepatosdeminas.edu.br

diabetic neuropathy, as it consists of an insidious and progressive pathological process that affects components of the peripheral and autonomic nervous system, resulting in painful symptoms. Neuropathic pain is without a doubt, a challenge for the pain scholars and no less relevant for clinicians, in which patients are generally not responsive to conventional treatments. Diabetic Neuropathic Pain certainly reduces the patient's quality of life, interfering in the mood and in the sleep quality. The presence of depression in patients with diabetes has been associated with an amplification of symptoms, yet the pathophysiological mechanism that associates these two conditions is not completely cleared. So, the purpose of this work was to understand the mechanisms related to the genesis of diabetic neuropathic pain and its relationship with depressive symptoms, aiming to find clinical relevance in the association between the two pathologies. To that end, samples of peripheral blood were obtained, as well as urine samples for measurements of glycohemoglobin, estimated average glucose, serotonin and 5-HIAA (main metabolite of serotonin) respectively. The results attained are promising and presented the correlation proposed in the objective of this study, therefore, new studies must be carried out.

**Keywords:** Diabetes; Diabetic Neuropathy; Depression.

## 1 INTRODUÇÃO

A prevalência global de Diabetes *Mellitus* (DM), entre adultos com mais de 18 anos, subiu de 4,7% em 1980 para 8,5% em 2014 da população mundial. Estima-se que para o ano de 2030, haverá aproximadamente 472 milhões de pessoas com a doença, sendo que a frequência absoluta desta condição aumentou de 108 milhões em 1980 para 422 milhões em 2014 (ROGLIC; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

O Diabetes *Mellitus* (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de uma deficiência na produção de insulina ou na sua ação. A hiperglicemia se manifesta por sintomas como produção excessiva de urina, sede excessiva, perda de peso, fome em excesso e visão turva ou por complicações agudas que podem levar a riscos de vida, como a cetoacidose diabética e a síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica. A hiperglicemia crônica está associada a dano, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015). O Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, poligênica, decorrente de destruição das células  $\beta$  pancreáticas, ocasionando deficiência completa na produção de insulina (CHIANG, *et al.*, 2014).

Estima-se que mais de 30 mil brasileiros sejam portadores de DM1 e que o

Brasil ocupe o terceiro lugar em prevalência de DM1 no mundo, segundo a Federação Internacional para estudo do Diabetes (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015).

O Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) trata-se de uma doença também poligênica, com forte herança familiar, ainda não completamente esclarecida, apresentando contribuição significativa de fatores ambientais. Dentre eles, hábitos dietéticos e inatividade física que contribuem diretamente para o desenvolvimento da obesidade, são classificados como principais fatores de risco (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Dentre as possíveis complicações decorrentes do diabetes é importante salientar a neuropatia diabética, pois consiste em um processo patológico insidioso e progressivo afetando componentes do sistema nervoso periférico e autonômico resultando em sintomas dolorosos.

A dor neuropática é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como “dor iniciada ou causada por uma lesão primária ou disfunção no sistema nervoso”. Portanto, a dor neuropática periférica ocorre quando uma lesão ou disfunção afeta o sistema nervoso periférico (RYABOV; SEROV, 2014). Esta dor manifesta-se como uma gama de sintomas diferentes, incluindo dor em queimação contínua, dor semelhante à compressão ou pressão, sensações paroxísticas semelhantes a choque elétrico ou dor aguda e alodinia dinâmica (TRUINI; GARCIA-LARREA; CRUCCU, 2013).

A Neuropatia Periférica Diabética (NPD) é uma complicação comum do DM ocorrendo em 30 a 50% dos pacientes com a doença (GORDOIS *et al.*, 2003). Por afetar um grande número de pessoas, os tratamentos se tornam de custo elevado, pois somente nos Estados Unidos, o custo total associado à NPD é de US\$ 10,9 bilhões por ano (GORDOIS *et al.*, 2003).

A NPD ocorre em pacientes com diabetes do tipo 1, deficientes em insulina e que representam 5-10% da população diabética humana, e em diabéticos do tipo 2, aqueles resistentes à ação da insulina e que representam 90 a 95% de todos os casos clínicos. As complicações clínicas da neuropatia diabética em humanos podem incluir lentidão da condução das fibras nervosas, perda progressiva da sensação térmica e depleção de fibras epidérmicas. Diferenças no tempo de início e na taxa de progressão destas características podem ocorrer nos dois tipos de diabetes *mellitus* (JOLIVALT *et al.*, 2016).



A Dor Neuropática Periférica Diabética (DNPD) certamente reduz a qualidade de vida do paciente, interferindo no humor e a qualidade do sono de aproximadamente 10% a 20% dos pacientes com diabetes *mellitus* (LINDSAY *et al.*, 2010). Em todo o mundo, esse número pode significar aproximadamente 47 milhões de indivíduo (INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN, 2015).

Portanto, diversas são as rotas metabólicas para a neuropatia diabética, as principais são a via do sorbitol (poliol), a via da hexosamina e as isoformas da proteína quinase C (PKC), o acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs) no nervo diabético e do excesso e fluxo de glicose e de ácidos graxos. Embora cada caminho possa ser por si só lesivos, coletivamente causam um desequilíbrio no estado *redox* mitocondrial e levam à formação excessiva de espécies reativas de oxigênio mitocondriais e citosólicas causando danos celulares (FELDMAN *et al.*, 2017).

No entanto, os mecanismos envolvidos na regulação desta via não são compreendidos. Um importante fator que poderia modular negativamente o controle descendente durante a dor neuropática seria a degradação aumentada do aminoácido essencial para a formação de serotonina - o triptofano (TRP) ou da própria serotonina pela ativação da enzima indoleamina 2,3 dioxigenase (IDO), gerando metabólitos biologicamente ativos denominados genericamente de quinureninas.

A depressão representa um problema significativo e crescente para a saúde pública, pois se estima que até 2020, seja a segunda maior causa de incapacitação no mundo, gerando um enorme problema socioeconômico (RAZZOUK; COL, 2009).

No paciente com diabetes a depressão tende a comprometer os vários domínios da qualidade de vida, incluindo saúde física, psicológica, relacionamento social, domínio ambiental, dentre outros (EREN; ERDI; SAHIN, 2008). A presença de depressão em pacientes com diabetes foi associada a uma amplificação da sintomatologia, ou seja, aqueles com depressão apresentavam mais sintomas do que os pacientes sem depressão (CIECHANOWSKI, *et al.*, 2003). Os primeiros estudos observando maior prevalência de depressão entre doentes com diabetes em comparação com a população saudável foram publicados há mais de 30 anos (ANDERSON, *et al.*, 2001).

Existem mecanismos potenciais causais que podem contribuir para a associação entre as patologias, dessa forma depressão e diabetes podem

compartilhar causas comuns, o diabetes pode aumentar o risco de depressão, o inverso também pode existir. O primeiro mecanismo é bem suportado pela evidência existente: idade, educação, estresse de longo prazo, inatividade e obesidade são fatores que aumentam o risco de depressão e diabetes tipo 2 (TABAK, *et al.*, 2014).

Outros estudos sugerem que a desregulação do eixo HPA (eixo hipotálamo-pituitária-adrenal), a imunidade inata e a inflamação estão envolvidas na etiologia do diabetes tipo 2 e depressão (JOSEPH; GOLDEN, 2017). No entanto, a experiência de um distúrbio crônico como diabetes pode aumentar o risco de depressão, e a depressão tem um efeito negativo influenciando no autocuidado e adesão ao tratamento dos pacientes diabéticos (PETRAK *et al.*, 2015). Isso significa que a comorbidade entre a depressão e o diabetes pode levar a consequências sérias, prejudicando o controle do diabetes (PETRAK; RÖHRIG; ISMAIL, 2018).

Considerando a alta incidência de depressão em pacientes diabéticos, torna-se cada vez mais necessária a busca por tratamentos eficazes, visto que os tratamentos farmacológicos disponíveis muitas vezes não são satisfatórios (ZANOVELI *et al.*, 2015).

O estudo se justifica em decorrência dos pacientes com dor neuropática que podem apresentar alterações emocionais. A American Diabetes Association (ADA) preconiza que variáveis psicológicas e sociais estejam presentes no manejo desses pacientes, pois a ansiedade, o estresse crônico e a depressão estão associados ao baixo índice de controle glicêmico, o que favorece as complicações nesses pacientes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

O objetivo principal do presente estudo foi investigar os fatores associados a dor neuropática induzida pelo diabetes e a possibilidade comorbidade com o transtorno depressivo.

Especificamente busca-se elaborar a caracterização do diabetes através da dosagem de glicohemoglobina e glicose média estimada em amostras de sangue total dos pacientes selecionados para o estudo; quantificar os níveis de serotonina total no soro dos pacientes em estudo e por fim, quantificar os níveis de ácido 5-hidroxi-indolacético (HIAA) (metabólito da serotonina) na urina dos pacientes selecionados.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

## 2.1 Recrutamento de pacientes diabéticos com dor neuropática

Para o desenvolvimento do presente projeto de pesquisa foram selecionados pacientes diabéticos e não diabéticos (segundo prontuário) provenientes dos ambulatórios e programas de saúde da família da Secretaria Municipal de Saúde do Município de Patos de Minas - MG.

O estudo foi submetido ao comitê de ética da Faculdade Patos de Minas (FPM) e aprovado sob o número do parecer 3.543.526 CAAE 18795719.0.0000.8078.

Os pacientes incluídos na pesquisa receberam as devidas informações sobre o projeto de pesquisa e sua participação voluntária, de acordo com o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) ressalta. Esse documento ressalta também que a sua não aceitação, ou retirada do estudo em qualquer etapa da pesquisa científica, não implicará em nenhuma alteração do serviço prestado pela Secretaria Municipal de Saúde.

Nessa fase do projeto de pesquisa, foi realizada uma abordagem inicial junto aos pacientes fornecendo orientações quanto aos procedimentos necessários para a coleta das amostras sanguíneas, bem como a obtenção da amostra de urina. Os exames laboratoriais realizados nesta etapa foram as dosagens de glicohemoglobina HBA1c, glicose média estimada, serotonina total e quantificação do ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA).

Foi utilizada para a dosagem de glicohemoglobina HBA1c e glicose média estimada uma amostra de sangue total dos pacientes, após punção venosa, colhidos em tubos a vácuo contendo como anticoagulante padrão (Tubos Vacuete® de 5mL com EDTA, produzidos pela Greiner Bio One®), assim como o sangue total, colhidos em tubos a vácuo contendo gel separador e posteriormente centrifugados para obtenção do soro (Tubos Vacuete® de 5mL produzidos pela Greiner Bio One®), para a dosagem de serotonina total.

Para a obtenção e posterior quantificação do ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) os pacientes foram orientados que para realização do exame seria necessário à coleta de urina por um período de 24 horas em frasco próprio. Os frascos plásticos da marca PROLAB® na cor âmbar foram preparados no laboratório, sendo inserida uma solução de ácido clorídrico SYNTH® HCL 6N (HCL 50%), na proporção de 0,10% urina-conservante. As amostras foram condicionadas em refrigerador.

Os pacientes também foram orientados a não ingerir os seguintes alimentos: abacate, ameixa, abacaxi, banana, berinjela, nozes, tomate e picles nas 24 horas que antecederam a coleta. Foi também realizada uma triagem quanto aos medicamentos utilizados, a fim de se evitar interferentes.

As análises foram realizadas em dois laboratórios terceirizados, um no município de Patos de Minas- MG e outro em Belo Horizonte – MG. As dosagens de glicohemoglobina e a obtenção da glicemia média estimada foram realizadas no laboratório localizado em Patos de Minas – MG no equipamento Capillaris 2®, que utiliza a metodologia de eletroforese capilar, esse método é certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP).

As dosagens de serotonina total e a quantificação do ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), foram realizadas no laboratório sediado em Belo Horizonte – MG nos equipamentos (RIE®) e (ThermoFisher®), que utilizam a metodologias de radioimunoensaio e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) respectivamente.

## **2.2. Dosagem de HbA1c (Glicohemoglobina e glicose média estimada)**

As amostras de sangue para a dosagem de HbA1c foram obtidas de pacientes diabéticos e não diabéticos provenientes do programa de saúde da família do município de Patos de Minas – MG. A seleção das amostras de sangue para o estudo iniciou com a formação de dois grupos com 50 pacientes em cada um, com dados clínicos obtidos através de análise de prontuário. Amostras de pacientes sem DM formaram o grupo controle (GC).

As amostras de sangue coletadas em tubos com EDTA (Greiner Bio One®) para dosagem de HbA1c foram processadas de maneira contínua, diariamente, à medida que as amostras foram obtidas conforme critérios de inclusão e exclusão descritos acima.

Antes dos ensaios o equipamento foi devidamente calibrado e amostras de controle de qualidade foram utilizadas. Para tanto utilizou-se o controle comercial nível 1 e 2 (Sebia Lisses, France). O equipamento utilizado é certificado e calibrado pelo Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) e possuem rastreabilidade dos reativos para o DCCT Research Group.

Após a validação do equipamento pelo controle de qualidade, as amostras foram inseridas nas racks do equipamento automatizado (Capillarys Sebia®) que imediatamente promoveu a homogeneização das amostras por inversão.

O sistema Capillarys Sebia® usa o princípio da eletroforese capilar em solução livre, onde as moléculas carregadas são separadas por sua mobilidade eletroforética em um pH específico em um tampão alcalino. A separação ocorre de acordo com o pH do eletrólito e o fluxo eletro-osmótico. Cada amostra é diluída em um tampão de diluição e os capilares são preenchidos com o tampão de separação; as amostras são então injetadas por aspiração na extremidade anódica do capilar. Uma separação de alta tensão é então realizada; a detecção e quantificação direta das diferentes frações é realizada em um comprimento de onda específico na extremidade catódica do capilar. Após a análise, os capilares são imediatamente limpos com uma solução de lavagem e depois reabastecidos com tampão em preparação para as próximas amostras.

### **2.3 Dosagem de serotonina total**

As amostras de sangue para a dosagem de serotonina total foram obtidas de pacientes diabéticos e não diabéticos. A seleção das amostras de sangue para o estudo iniciou com a formação de dois grupos com 50 pacientes em cada.

As amostras de sangue coletadas em tubos com gel separador Greiner Bio One®) para dosagem de serotonina total foram centrifugadas para obtenção do soro. As amostras foram processadas de maneira contínua, diariamente, à medida foram obtidas conforme critérios de inclusão e exclusão do protocolo experimental.

Após essa etapa as amostras foram congeladas e encaminhadas ao laboratório de apoio. Foram enviadas através de logística própria, em conformidade com a RDC 20/2014, para a execução das análises pelo método de radioimunensaio (RIE®). O procedimento de ensaio segue o princípio básico do radioimunoensaio, envolvendo a competição entre um radioativo e um antígeno não radioativo para um número fixo de locais de ligação a anticorpos. A quantidade de antígeno marcado com  $^{125}\text{I}$  ligado ao anticorpo é inversamente proporcional à concentração de analito da amostra.

Na preparação e acilação de amostras, foram pipetados 25  $\mu\text{L}$  de padrões, controles e amostra nos respectivos tubos. Em seguida foram adicionados 250  $\mu\text{L}$  de

tampão de acilação a todos os tubos e 25 µL de reagente de acilação a todos os tubos. A solução resultante foi homogeneizada e mantida a temperatura ambiente (20 e 25°). Posteriormente pipetou-se 2 ml de água (deionizada, destilada ou ultra-pura) em todos os tubos e procedeu nova homogeneização. Foram pipetadas alíquotas 25 µL dos padrões, controles e amostras acilados para o radioimunoensaio.

Seguindo o protocolo foram pipetados 25 µL de padrões, controles e amostras preparados nos respectivos tubos. Em seguida pipetou-se 50 µL de serotonina 125I em todos os tubos. Posteriormente pipetou-se 50 µL de anti-soro da serotonina em todos os tubos (exceto controle) e homogeneizou. Os tubos foram encubados por 90 minutos (2-8°C).

Após esse período pipetou-se 500 µL do reagente precipitante em todos os tubos e foram homogeneizados em agitador do tipo vortex e foram incubados novamente (2-8°C) por 15 min. As amostras então foram centrifugadas (3.000 x g) em centrífuga refrigerada. O sobrenadante foi aspirado, os tubos secos mantidos de cabeça para baixo por 2 minutos. Após essa etapa os tubos foram levados por 1 minuto em um contador gama.

Os resultados foram obtidos após cálculos com base na concentração dos padrões.

#### **2.4 Dosagem de metabólito de serotonina (5HIAA)**

As amostras de urina de 24 horas foram coletadas pelos participantes da pesquisa conforme as seguintes instruções: Ao levantar pela manhã, o paciente deverá desprezar toda a urina contida na bexiga e anotar o horário. A partir desse momento, toda vez que urinar, durante o resto do dia e também à noite, deve-se recolher integralmente a urina de cada micção, colocando-a no mesmo frasco de coleta âmbar. O volume urinário de 24 horas para dosagem de 5HIAA foram obtidas de pacientes diabéticos e não diabéticos. O material foi então preparado para envio ao laboratório de apoio, para tanto a amostra foi homogeneizada, o volume e o pH foram medidos e alíquotas foram enviadas através de logística própria, em conformidade com a RDC 20/2014.

A tecnologia empregada para dosagem do analito é o HPLC seguindo rigorosamente os procedimentos do fabricante (Kit Chromystems).

Este kit para a determinação do 5-HIAA na urina fornece um procedimento rápido e confiável de preparação de amostras com apenas uma etapa de precipitação. O kit contém todos os componentes em um formulário pronto para uso para preparação de amostras e análise por HPLC. Uma coluna de HPLC selecionada e uma fase móvel otimizada especificamente para essa separação permitem uma quantificação confiável. Dessa forma uma alíquota de 200 µl da amostra de urina acidificada em um tubo de ensaio é adicionada a 100 µl de padrão interno.

Em seguida, foi adicionado 700 µl de reagente de precipitação e seguida de homogeneização. Após essa etapa as amostras foram centrifugadas (2 min com pelo menos 10000 x g). Dilui-se então 500 µl de sobrenadante com 500 µl de água ultrapura (grau de HPLC), nova homogeneização e injetou-se 10–20 µl desta solução no sistema HPLC. Os resultados foram avaliados no cromatograma.

Os resultados alcançados foram analisados utilizando um *software GraphPad* versão 7.0 e expressos como média ± erro padrão da média (EPM). A análise inferencial foi efetuada através do teste T para duas amostras independentes.

Para as análises estatísticas o nível de significância considerado foi de 5% ( $p < 0,05$ ). Para comparação de dois grupos foi aplicado o teste “*t*” de *Student*.

### **3 REVISÃO DA LITERATURA OU FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

#### **3.1 Diabetes**

O Diabetes *Mellitus* (DM) tem grande prevalência global entre adultos com mais de 18 anos. Em 1980 havia 4,7% e subiu para 8,5% em 2014 da população mundial. Sendo que a frequência absoluta desta condição aumentou de 108 milhões em 1980 para 422 milhões em 2014 e a estimativa é que até 2030 aumente para 472 milhões de pessoas com a doença (ROGLIC; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

O Diabetes *Mellitus* (DM) se caracteriza por um distúrbio metabólico que consiste em hiperglicemia persistente, decorrente de uma deficiência na produção de insulina ou na sua ação. A hiperglicemia se manifesta por sintomas como produção excessiva de urina, sede excessiva, perda de peso, fome em excesso e visão turva ou por complicações agudas que podem levar a riscos de vida, como a

cetoacidose diabética e a síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica. A hiperglicemia crônica está associada a dano, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015). O diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, multifatorial, decorrente de destruição das células  $\beta$  pancreáticas, ocasionando deficiência completa na produção de insulina (CHIANG, *et al.*, 2014).

Estima-se que mais de 30 mil brasileiros sejam portadores do Diabetes *Mellitus* tipo 1 e que o Brasil ocupe o terceiro lugar em prevalência de deste no mundo, segundo a Federação Intranacional para estudo do Diabetes (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015).

O Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) trata-se de uma doença também multifatorial, com forte herança familiar, ainda não esclarecida completamente, apresentando grande contribuição por fatores ambientais. Dentre eles, hábitos dietéticos e inatividade física que contribuem diretamente para o desenvolvimento da obesidade, são classificados como principais fatores de risco (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2017-2018, 2017).

O desenvolvimento e a manutenção da hiperglicemia ocorrem simultaneamente com hiper glucagonemia, resistência dos tecidos periféricos à ação da insulina, aumento da produção de glicose pelo fígado, disfunção incretínica, aumento de lipólise e aumento de ácidos graxos livres circulantes, aumento da reabsorção de glicose pelos rins e graus variados de deficiência na síntese e na secreção de insulina pela célula  $\beta$  pancreática (DEFRONZO, 2010).

Dentre as possíveis complicações decorrentes do diabetes é importante salientar a neuropatia diabética, pois consiste em um processo patológico insidioso e progressivo afetando componentes do sistema nervoso periférico e autonômico resultando em sintomas dolorosos.

### **3.2 Fisiopatologia da Dor**

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain* - IASP), a dor é uma vivência sensitiva e emocional repulsiva associada ou relacionada à lesão real ou potencial dos tecidos (TREEDE, 2018). A dor tem função fisiológica e atua como um sinal de alerta para que algo que está ameaçando a integridade física do organismo seja percebida (CHAPMAN;



GAVRIN, 1999).

Já é bem esclarecido que a dor é uma experiência complexa que envolve o processamento cognitivo e emocional e não só a transdução do estímulo nocivo (JULIUS; BASBAUM, 2001; ALMEIDA; ROIZENBLATT; TUFIK, 2004). A percepção da dor se apresenta em dois momentos distintos. A nocicepção, que é o primeiro momento, refere-se ao processamento neural de codificação e processamento do estímulo nocivo por receptores específicos, os nociceptores (NAIDU; PHAM, 2015). . O segundo estágio é referente ao processamento dessa informação nociceptiva, levando à consciente percepção da dor (BALDO, 1999).

A primeira etapa que origina o fenômeno sensitivo-doloroso é a transformação dos estímulos ambientais, físicos ou químicos em potenciais de ação que, das fibras nervosas periféricas são transferidos para o SNC (TEIXEIRA, 2001). Dessa forma quando um organismo sofre um estímulo nocivo, os nociceptores são ativados e uma informação de agressão é encaminhada ao SNC (GOZANNI, 2003).

A sensibilização dos nociceptores ocorre pela ação de substâncias químicas, denominadas algio gênicas, presentes no ambiente tissular. São elas: acetilcolina, bradicinina, histamina, serotonina, leucotrieno, substância P, fator de ativação plaquetário, potássio, prostaglandinas, tromboxana, interleucinas, fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ), fator de crescimento nervoso (NGF) e monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) (WEBSTER, 1977).

Diversos estudos ao redor do mundo demonstram que cerca de 7-8% dos adultos apresentam dor com características neuropáticas. A dor neuropática periférica pode ser causada por lesão nervosa ou em consequência a outras doenças. Causas importantes incluem radiculopatia lombar (dor ciática), neuralgia pós-herpética (dor persistente após um episódio de herpes), neuropatia diabética, neuropatia causada por HIV e dor crônica pós-cirúrgica (INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN, 2015).

### **3.3 Dor neuropática diabética**

A dor neuropática é definida pela IASP como dor iniciada ou causada por uma lesão primária ou disfunção no sistema nervoso. Portanto, a dor neuropática periférica acontece quando uma lesão ou disfunção afeta o sistema nervoso periférico (RYABOV; SEROV, 2014). Esta dor manifesta-se como uma gama de

sintomas diferentes, incluindo dor em queimação contínua, dor semelhante à compressão ou pressão, sensações paroxísticas semelhantes a choque elétrico ou dor aguda e alodinia dinâmica (TRUINI; GARCIA-LARREA; CRUCCU, 2013).

A Neuropatia Periférica Diabética (NPD) é uma complicação comum do DM ocorrendo em 30 a 50% dos pacientes com a doença (GORDOIS *et al.*, 2003). Por afetar um grande número de pessoas, os custos com tratamentos podem ser muito altos, pois somente nos Estados Unidos, o custo total associado à NPD é de US\$ 10,9 bilhões por ano (GORDOIS *et al.*, 2003).

A NPD ocorre em pacientes com diabetes do tipo 1, deficientes em insulina e que representam 5-10% da população diabética humana, e em diabéticos do tipo 2, aqueles resistentes à ação da insulina e que representam 90 a 95% de todos os casos clínicos. As complicações clínicas da neuropatia diabética em humanos podem incluir lentidão da condução das fibras nervosas, perda progressiva da sensação térmica e depleção de fibras epidérmicas. Diferenças no tempo de início e na taxa de progressão destas características podem ocorrer nos dois tipos de Diabetes *mellitus* (JOLIVALT *et al.*, 2016).

A Dor Neuropática Periférica Diabética (DNPD) certamente reduz a qualidade de vida do paciente, interferindo no humor e a qualidade do sono de aproximadamente 10% a 20% dos pacientes diabéticos (LINDSAY *et al.*, 2010). Em todo o mundo, esse número pode significar aproximadamente 47 milhões de indivíduo (INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN, 2015).

Portanto, diversas são as rotas metabólicas para a neuropatia diabética, as principais são a via do sorbitol (poliol), a via da hexosamina e as isoformas da proteína quinase C (PKC), o acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs) no nervo diabético e do excesso e fluxo de glicose e de ácidos graxos. Embora cada caminho possa ser por si só lesivos, coletivamente causam um desequilíbrio no estado *redox* mitocondrial e levam à formação excessiva de espécies reativas de oxigênio mitocondriais e citosólicas causando danos celulares (FELDMAN *et al.*, 2017).

Um importante fator que poderia modular negativamente o controle descendente durante a dor neuropática seria a degradação aumentada do aminoácido essencial para a formação de serotonina - o triptofano (Trp) ou da própria serotonina pela ativação da enzima indoleamina (2,3)-dioxigenase (IDO), gerando metabólitos biologicamente ativos denominados genericamente de

quinureninas. No entanto, os mecanismos envolvidos na regulação desta via não são compreendidos.

A via das quinureninas se torna uma importante via metabólica que pode estar envolvida na dor neuropática diabética, pois, é conhecido que alguns de seus metabólitos podem ativar receptores do tipo NMDA, receptores de glutamato envolvidos na dor neuropática. Essa via metabólica tem como etapa limitante, a ativação da enzima indoleamina 2,3 dioxigenase (IDO) sendo responsável por metabolizar o aminoácido triptofano a formilquinurenina, que, através de metabolizações subsequentes, dará origem a diversos metabólitos biologicamente ativos denominados genericamente de quinureninas (KYN), incluindo os ácidos 3-hidroxiquinurênico, quinurênico, 3-hidroxi-antranílico, antranílico e quinolínico (CARLIN, *et al.*, 1989).

Em situações normais, a expressão da IDO é relativamente baixa, no entanto, o aumento na expressão e atividade de IDO tem sido correlacionado a patologias como Alzheimer, depressão e dor inflamatória. Acredita-se que o aumento na expressão e atividade de IDO seja modulado por citocinas pró-inflamatórias como IFN- $\gamma/\alpha$ , TNF- $\alpha$  ou produtos bacterianos (ex. LPS) com a possível ativação de fatores de transcrição e vias de sinalização celular como NF $\kappa$ B, STAT e MAPKs. (CARLIN, *et al.*, 1989).

A inflamação é uma resposta natural do organismo, que leva a mudanças comportamentais coletivamente chamadas de comportamento doentio (*Sickness Behavior*), que possui muitos sintomas em comum com a depressão, como letargia, anedonia, perda de apetite, fadiga entre outros (DANTZER *et al.*, 2011a; O'CONNOR *et al.*, 2009 b).

Evidências apontam que a ligação entre a inflamação e a depressão é feita pela enzima Indoleamina 2,3 dioxigenase (IDO). Esta enzima é a primeira de uma via responsável por metabolizar o triptofano, dando origem às quinureninas e é diretamente ativada por citocinas inflamatórias. O triptofano é um aminoácido essencial precursor da serotonina e a ativação da IDO desvia a via em direção a formação de quinureninas, conseqüentemente diminuindo a formação de serotonina, provocando sintomas depressivos (DANTZER *et al.*, 2011b; MAES *et al.*, 2011b).

### **3.4 Comorbidade entre neuropatia diabética e depressão**

A depressão representa um problema significativo e crescente para a saúde pública, pois se estima que até 2020 seja a segunda maior causa de incapacitação no mundo, gerando um enorme problema socioeconômico (RAZZOUK; COL, 2009).

No paciente com diabetes a depressão tende a comprometer os vários domínios da qualidade de vida, incluindo saúde psicológica e física, domínio ambiental, convívio social, dentre outros (EREN; ERDI; SAHIN,2008). Os pacientes com depressão apresentavam mais sintomas do que os pacientes sem depressão, portanto, a presença de depressão em pacientes com diabetes foi associada a uma amplificação da sintomatologia. (CIECHANOWSKI, *et al.*, 2003). Os primeiros estudos observando maior prevalência de depressão entre doentes com diabetes em comparação com a população saudável foram publicados há mais de 30 anos (ANDERSON, *et al.*, 2001).

Segundo Sousa (2002), a dor é considerada subjetiva e pessoal podendo ser descrita quanto ao dano real ou potencial nos tecidos ou por ambos os aspectos onde é percebida como uma experiência multidimensional, que vai desde a qualidade até a intensidade sensorial, sendo afetada por várias motivações afetivas.

Freud (1917) afirma que:

Os traços mentais distintivos da melancolia são um desânimo profundamente penoso, a cessação de interesse pelo mundo externo, a perda da capacidade de amar, a inibição de toda e qualquer atividade, e uma diminuição dos sentimentos de autoestima a ponto de encontrar expressão em autorecriminação e autoenvelhecimento, culminando numa expectativa delirante de punição (FREUD, 1976, p. 276).

Existem mecanismos potenciais causais que podem contribuir para a associação entre as patologias, dessa forma depressão e diabetes podem compartilhar causas comuns, o diabetes pode aumentar o risco de depressão e o inverso também pode existir. O primeiro mecanismo é bem suportado pela evidência existente: idade, educação, estresse de longo prazo, inatividade e obesidade são fatores que estendem o risco de depressão e diabetes tipo 2 (TABAK, *et al.*, 2014).

Outros estudos sugerem que a desregulação do eixo HPA (eixo hipotálamo-pituitária-adrenal), a imunidade inata e a inflamação estão envolvidas na etiologia do diabetes tipo 2 e depressão (JOSEPH; GOLDEN, 2017). No entanto, a experiência de um distúrbio crônico como diabetes pode aumentar o risco de depressão, e a depressão tem um efeito negativo influenciando no autocuidado e adesão ao tratamento dos pacientes diabéticos (PETRAK *et al.*, 2015). Isso significa que a

comorbidade entre a depressão e o diabetes pode levar a consequências sérias, prejudicando o controle do diabetes (PETRAK: RÖHRIG: ISMAIL, 2018).

Considerando a alta incidência de depressão em pacientes diabéticos, torna-se cada vez mais necessária a busca por tratamentos eficazes, visto que os tratamentos farmacológicos disponíveis muitas vezes não são satisfatórios (ZANOVELI *et al.*, 2015).

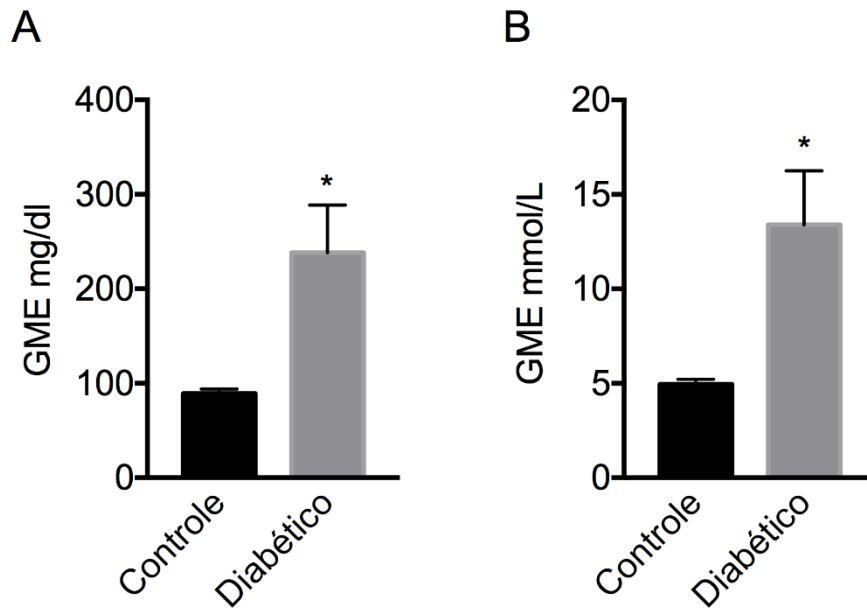
## **4 RESULTADOS**

### **4.1 Rastreo e caracterização do Diabetes através da glicohemoglobina**

Além de ser um marcador de controle glicêmico, mais recentemente, a A1C passou a ser utilizada como teste de rastreo ou mesmo de diagnóstico para o diabetes adicionalmente ao teste de glicemia de jejum e do teste oral de tolerância à glicose (TOTG) (WEYKAMP CW, 1999). A partir do resultado da A1C calcula-se a glicose média estimada através de uma equação matemática proposta pelo grupo de estudo denominado A1c-Derived Average Glucose (ADAG) (NATHAN DM, 2008).

Os resultados dessas dosagens estão apresentados na figura 1 e 2 após a testagem das amostras em sangue total dos grupos experimentais (diabéticos e não diabéticos). Os resultados apresentados confirmam o perfil diabético no grupo respectivo, ( $p < 0,05$ ).

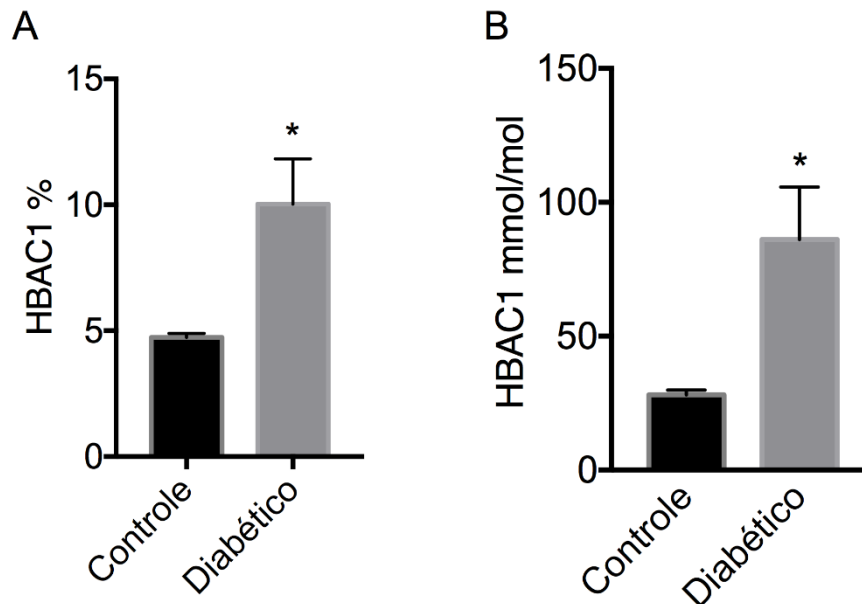
**Figura 1: Concentração de glicose média estimada**



**Legenda:** (Fig. 1A e 1B) com base na glicohemoglobina. (controle n=90; diabéticos n=240) dados em mg/dL (Fig 1 A) e em mmol/L (Fig. 1B). Nota: \* Indica significância estatística comparada ao grupo controle \*p<0,05

**Fonte:** Neto (2020)

**Figura 2: Concentração de HBA1c**



**Legenda:** (Fig. 2A e 2B). (controle n=4,95; diabéticos n=10) dados em % (Fig 2A) e em mmol/mol (Fig 2B). Nota: \* Indica significância estatística comparada ao grupo controle \*p<0,05

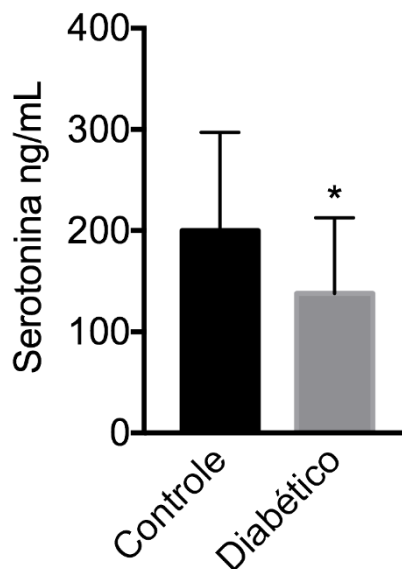
**Fonte:** Neto (2020)

## 4.2 Dosagem de Serotonina Total (5HT)

Os resultados da dosagem de serotonina total obtida após a dosagem das amostras em soro dos dois grupos experimentais (diabéticos e não diabéticos) estão apresentados na Figura 3.

Os resultados após análise estatística demonstraram que houve uma diminuição dos níveis totais de serotonina nos pacientes diabéticos em relação aos pacientes controle ( $p < 0,05$ ).

**Figura 3: Concentração de serotonina total**



**Legenda:** (Fig.3) Grupos experimentais (controle n=200; diabéticos n=135) dados em ng/mL. (Nota: \* Indica significância estatística comparada ao grupo controle \* $p < 0,05$ )

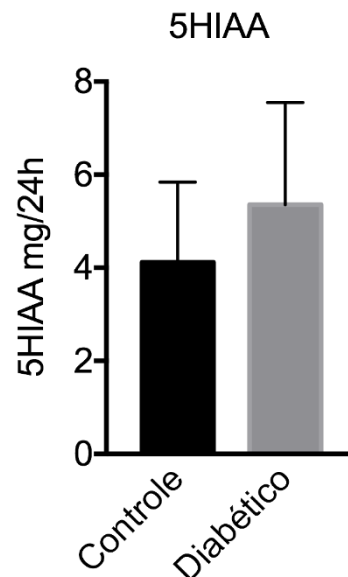
**Fonte:** Neto (2020)

## 4.3 Dosagem de 5-hidroxi-indolacético (HIAA)

Os resultados de 5-hidroxi-indolacético (HIAA), principal metabólito da serotonina, obtidos após a testagem das amostras em urina 24 horas dos dois grupos experimentais (não diabéticos e diabéticos) estão apresentados na Figura 4.

A análise estatística demonstrou que os pacientes do grupo diabetes apresentaram uma tendência de aumento nos níveis de HIAA, porém não apresentando até o momento uma grande diferença entre os grupos experimentais.

**Figura 4: Concentração de 5HIAA mg/24h**



**Legenda:** (Fig.4) Grupos experimentais (controle n=4; diabéticos n=5,75) dados em ng/mL. (Nota: \* Indica significância estatística comparada ao grupo controle \*p<0,05

**Fonte:** Neto (2020)

## 5 DISCUSSÃO

As neuropatias diabéticas (NDs) constituem as complicações crônicas que mais ocorrem entre indivíduos diabéticos, afetando mais de 50% dos pacientes, caracterizam-se pela presença de disfunção dos nervos do sistema nervoso periférico somático e/ou do autonômico em indivíduos com DM (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2019-2020).

A depressão é uma das comorbidades mais frequentemente observadas em indivíduos com diabetes. Em termos gerais, a prevalência de transtorno depressivo maior associado à doença pode ser cerca de três vezes maior do que a observada na população em geral, podendo variar de 9 a 60%, dependendo do método de rastreamento (LLOYD, 2000).

Em nosso trabalho, observamos que a dosagem laboratorial da glicohemoglobina, hemoglobina glicosilada ou HbA1c (Fig 1 e 2) se mostrou um excelente marcador do controle glicêmico, pois trata-se de um instrumento importante para avaliação de pacientes diabéticos. Esse analito reflete os níveis glicêmicos, através da glicose média estimada, dos últimos três meses.



Outro estudo que também utilizou a dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c) demonstrou que a mesma apresenta papel importantíssimo no controle glicêmico em pacientes diabéticos, pois fornece informações sobre o índice retrospectivo da glicose plasmática (SACKS, *et al.*, 2002).

A dosagem de glicose plasmática sofre grandes flutuações, ao contrário da HbA1c, bem como estar relacionada diretamente ao risco de complicações em pacientes com DM tipos 1 e 2 (DCCT RESEARCH GROUP, 1993). Dessa forma a dosagem de HbA1c é de fundamental importância na avaliação dos pacientes diabéticos, sendo os seus resultados determinantes para a conduta médica.

Tradicionalmente, o diabetes tem categorizadas complicações como distúrbios microvasculares e macrovasculares, que se seguem por retinopatia, nefropatia, neuropatia, doenças cerebrovascular, coronariana e arterial periférica (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2019-2020).

Estudo utilizando os dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 apresentou que, dentre os pacientes que declararam se apresentar como diabéticos, 26,6% relataram ter outra morbidade associada; 23,2%, de outras duas; e 32,0%, de outras três ou mais morbidades associadas (RZEWUSKA M., *et al.*, 2017).

Sintomas de depressão que não preenchem os critérios diagnósticos para transtorno depressivo maior, como falta de humor, desinteresse por cuidados pessoais, perda de energia e dificuldade de se concentrar, são muito comuns entre pacientes com diabetes e se associam a diminuição do autocuidado (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2019-2020). A presença de depressão tem um impacto negativo sobre o controle metabólico, e, por sua vez, o mau controle metabólico pode piorar consideravelmente a depressão (GARY T. L. *et al.*, 2000).

De acordo com o Manual diagnóstico e estatístico americano, publicado em 2013, a depressão se apresenta por cinco ou mais determinados sintomas, dentre eles insônia ou hipersônia, retardo ou agitação psicomotor, perda ou ganho de peso, fadiga, sentimentos de inutilidade ou baixa autoestima, ideias ou “tentativa suicida” por no mínimo 2 semanas, onde obrigatoriamente deve haver humor deprimido e/ou anedonia (DSM-V, 2013).

A neurobiologia da depressão ainda não é esclarecida na sua totalidade, dessa forma surgiram algumas hipóteses com o objetivo de explicá-las, dentre elas a mais conhecida é a hipótese monoaminérgica.

A hipótese monoaminérgica constatou que determinados fármacos exerciam efeito antidepressivo devido a capacidade de aumentar os níveis de monoaminas, como serotonina, noradrenalina e dopamina, na fenda sináptica, portanto, segundo a hipótese monoaminérgica a depressão seria o resultado da diminuição destes neurotransmissores (DELGADO, 2000).

Corroborando com a hipótese monoaminérgica, observamos em nossos estudos uma diminuição na concentração de níveis de serotonina total (Fig 3) em pacientes diabéticos. Dessa forma nossos experimentos sugerem que o paciente com diabetes apresentam uma diminuição dos níveis séricos de serotonina total acarretando na diminuição destes neurotransmissores.

Muitas evidências apontam que a relação entre a inflamação e o comportamento tipo-depressivo é mediada pela enzima indoleamina 2,3 dioxigenase, que é ativada por citocinas pró-inflamatórias. Esta enzima cataboliza o triptofano na via das quinureninas e leva a uma redução nos níveis de serotonina, provocando os sintomas depressivos (MAES et al., 2011). Aspecto comum que relaciona as duas patologias, diabetes e depressão.

A ativação da enzima indoleamina 2,3 dioxigenase, enzima participante na diminuição dos níveis de serotina (5-HT) através do metabolismo do triptofano, como já descrita, tem sua expressão relacionada ao sistema imunológico, assim sendo a proposta desse trabalho é entender os mecanimos relacionados a associação da depressão e o do diabetes.

A principal via de metabolismo da serotonina (5-HT) envolve a desaminação oxidativa pela monoaminoxidase (MAO), com formação de um intermediário acetaldeído; o aldeído é convertido em ácido 5-hidroxiindolacético (5HIAA) por uma enzima ubíqua a aldeído desidrogenase (SUNDERS-BUSH; MAYER, 2006).

Em nosso trabalho, observamos que a dosagem do metabólito da serotonina, o 5-hidroxi-indolacético (HIAA), apresentou uma tendência no aumento deste analíto em pacientes diabéticos, porém até o presente momento não apresentando estatísticas diferentes o bastante entre os grupos experimentais.

Várias são as evidências que demonstram a grande importância da via serotoninérgica na depressão. Existe uma forte associação entre baixos níveis do ácido 5-Hidroxiindolacético (5-HIAA), metabólito da serotonina, com a tendência ao suicídio na depressão (ASBERG; TRÄSKMAN; THORÉN, 1976).

Em conjunto nossos resultados apontam que a depressão pode ser sim uma

comorbidade associada ao diabetes, porém novas análises serão realizadas com o objetivo de aumentar o número de participantes da pesquisa. Em um segundo momento testes serão realizados em animais para avaliar o comportamento tipo depressivo em animais diabéticos, conforme protocolo experimental.

Diante disso, nosso estudo torna-se de grande relevância, pois ao nosso conhecimento ainda não existem na literatura quais as consequências e possíveis mecanismos envolvidos que elucidem a correlação direta entre o diabetes e a depressão.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossas descobertas sugerem, a priori que a via IDO / quinurenina pode ser um alvo notável para uma proposta de tratamento referente à depressão associada ao diabetes. Porém, novos estudos são extremamente necessários para avaliar completamente o potencial da via e suas correlações visando a contribuição para o meio acadêmico e para os portadores das morbidades citadas, uma vez que o risco de desenvolver depressão em paciente diabético e vice-versa, sendo os dois problemas com um aumento mundial frequente, podem causar grandes consequências, desde na morbidade propriamente dita quanto ao tratamento como visto no trabalho apresentado.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, T. F.; ROIZENBLATT, S.; TUFIK, S. **Afferent pain pathways: a neuroanatomical review.** *Brain Research*, v.1000, n.1-2, p.40-56, Mar. 2004.

ANDERSON, R. J. *et al.* The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes. A meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 24, p.1069–1078, 2001.

ASBERG, M.; TRÄSKMAN, L.; THORÉN, P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? **Archives of general psychiatry**, v. 33, n. 10, p. 1193– 1197, 1976.

BALDO, M. V. C. Somestesia. In: AIRES, M.M. et al. *Fisiologia*. 2.ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1999.

CARLIN, J. M. *et al.* Interferon-induced indoleamine 2,3-dioxygenase activity in human mononuclear phagocytes. **J Leukoc**

**Biol** 45, 29-34, 1989.

CHAPMAN, C.R.; GAVRIN, J. Suffering: the contributions of persistent pain. *The Lancet*, v.353, n.9171, p.2233-2237, Jun. 1999.

CHIANG, J. L. *et al.* Type 1 Diabetes Through the Life Span: a position statement of the american diabetes association. **Diabetes Care**, [S.L.], v. 37, n. 7, p. 2034-2054, 16 jun. 2014. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1140>. Disponível em: <https://care.diabetesjournals.org/content/early/2014/06/09/dc14-1140>. Acesso em: 30 out. 2018.

CIECHANOWSKI, P. S. *et al.* The relationship of depressive symptoms to symptom reporting, self-care and glucose control in diabetes. **Gen Hosp Psychiatry**. v.25, n.4, p. 246-252, 2003.

CRUCCU, G. *et al.* EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. **European Journal of Neurology**, v. 17, n. 8, p. 1010–1018, ago. 2010.

DANTZER, R. *et al.* Inflammation-associated depression: From serotonin to kynurenine. *Psychoneuroendocrinology*, v. 36, n. 3, p. 426–436, 2011a.

DCCT RESEARCH GROUP. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of the long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med**, v. 329, p. 977-86, 1993.

DEFRONZO, R. A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. the claude bernard lecture 2009. **Diabetologia**, [S.L.], v. 53, n. 7, p. 1270-1287, 2 abr. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-010-1684-1>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-010-1684-1>. Acesso em: 29 set. 2020.

DELGADO, P. L. Depression: the case for a monoamine deficiency. **J Clin Psychiatry**. 2000; 61 Suppl 6:7-11.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2017-2018 / Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. - São Paulo : Editora Clannad, 2017.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2019-2020/ Organização Adriana Costa e Forti , *et al* - São Paulo : Editora Clannad, 2019.

DSM-V - Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Porto Alegre, Ed. Artes Médicas, 2013.

EREN, I.; ERDI, O.; SAHIN, M. The effect of depression on quality of life of patients with type II diabetes mellitus. **Depress Anxiety**. v.25, n.2, p.98-106, 2008.

FELDMAN, E. L. *et al.* New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms,

Bioenergetics, and Pain. **Neuron**, v. 93, n. 6, p. 1296–1313, 22 mar. 2017.

FREUD, S. **Luto e melancolia**. Obras completas, Vol.XIV. Rio de Janeiro, Imago Editora, 1976.

GARY T. L. *et al.* Depressive symptoms and metabolic control in African Americans with type 2 diabetes. **Diabetes Care**. 2000;23(1):23-9.

GORDOIS, A. *et al.* The Health Care Costs of Diabetic Peripheral Neuropathy in the U.S. **Diabetes Care**, v. 26, n. 6, p. 1790–1795, 1 jun. 2003.

GOZANNI, J. L. Fisiopatologia da dor. In: CAVALCANTI, I. L.; MADDALENA, M. L. **Dor**. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2003. 299p.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. Global Year Against Neuropathic Pain. Disponível em: <<https://www.iasp-pain.org/Advocacy/Content.aspx?ItemNumber=3934>>. Acesso em: 30 out. 2018.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015. Disponível em: <<http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>> Acesso em: 27 out. 2018.

JOLIVALT, C. G. *et al.* Phenotyping Peripheral Neuropathy in model of diabetes. **Current protocols in mouse biology**, v. 6, n. 3, p. 223–255, 1 set. 2016.

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**, n. 1391, p. 20–34, 2017.

JULIUS, D.; BASBAUM, A. I. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, v.413, n.6852, p.203-210, Sep. 2001.

LLOYD, C. E.; DYERT, P. H.; BARNETT, A. H. Prevalence of symptoms of depression and anxiety in a diabetes clinic population. **Diabet Med**. 2000;17(3):198-202.

LINDSAY, T. J. *et al.* Treating Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. **American Family Physician**, v. 82, n. 2, p. 151–158, 15 jul. 2010.

MAES, M. *et al.* The new “ 5-HT ” hypothesis of depression : Cell-mediated immune activation induces indoleamine 2 , 3-dioxygenase , which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 35, n. 3, p. 702–721, 2011a.

NAIDU, R. K.; PHAM, T. M. Pain management. In: SIKKA, P. K.; BEAMAN, S. T.; STREET, J. A. **Basic Clinical Anesthesia**. New York: Springer, 2015. p. 265-296.

NATHAN, D. M. *et al.* **Translating the A1C assay into estimated average glucose values.** *Diabetes Care* 2008; 31: 1473-1478.

NETO, G. S. X. **Paciente com neuropatia diabética e a depressão como comorbidade na estratégia de saúde na família em um município do interior de Minas Gerais.** Patos de Minas. 2020.

O'CONNOR, J. C. *et al.* Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. **Molecular psychiatry**, v. 14, p. 511–522, 2009a.

PETRAK, F.; BAUMESITER, H. *et al.* Depression and diabetes: Treatment and health-care delivery. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, n. 3, p. 472–485, 2015.

PETRAK, F.; RÖHRIG, B.; ISMAIL, K. Depression and diabetes. In L. J. De GROOT, G. CHROUSOS, K. DUNGAN, *et al.*, (Eds.) **Endotext [Internet]**. Available from: [https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK498652/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK498652/), 2018.

RAZZOUK, D. (col). **O impacto econômico e o custo social da depressão.** IN: Lacerda, A.L.T. **DEPRESSÃO: do neurônio ao funcionamento social.** Porto Alegre: ArtMed, 2009.

ROGLIC, G. WORLD HEALTH ORGANIZATION (EDS.). **Global report on diabetes.** Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2016.

RYABOV, G. G.; SEROV, V. A. On Classification of k-Dimension Paths in n-Cube. **Applied Mathematics**, v. 05, n. 04, p. 723–727, 2014.

RZEWUSKAM. *et al.* Epidemiology of multimorbidity within the Brazilian adult general population: evidence from the 2013. **National Health Survey (PNS 2013).** PLoS One. 2017;12(2):e0171813.

SANDERS-BUSH, E.; MAYER, S. E. Agonistas e antagonistas dos receptores de 5-hidroxitriptamina (serotonina) In: Goodman e Gilman **As bases farmacológicas da terapêutica**, 11 ed. McGraw-hill, New York, 2006. cap 11, p 265-282.

SACKS, D. B. *et al.* Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. **Clin Chem**, v. 48, p. 436-72, 2002.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (BR), Diretrizes Da Sociedade Brasileira De Diabetes: 2015-2016; [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio]. – São Paulo: **AC Farmacêutica**, 2016.

SOUSA, F. A. E. F. Dor: o quinto sinal vital. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 10, n. 3, p.446-447, 2002.  
Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-11692002000300020&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-11692002000300020&script=sci_arttext&tlng=pt)>. Acesso em: 19 fev. 2020.

TABAK, A. G. T., *et al* Depression and type 2 diabetes: A causal association? **The Lancet Diabetes Endocrinology**, n. 2, v.3, p. 236–245, 2014.

TEIXEIRA, M. J. Dor: epidemiologia, fisiopatologia, avaliação, síndromes dolorosas e tratamento. São Paulo: Grupo Editorial Moreira Jr, 2001. 406p.

TREEDE, R. D. **Definição de dor da Associação Internacional para o Estudo da Dor**: tão válido em 2018 quanto em 1979, mas precisa de notas de rodapé atualizadas regularmente, Relatórios PAIN: março / abril de 2018 - Volume 3 - Edição 2 - p e643 doi: 10.1097 / PR9.0000000000000643.

TRUINI, A.; GARCIA-LARREA, L.; CRUCCU, G. Reappraising neuropathic pain in humans—how symptoms help disclose mechanisms. **Nature Reviews Neurology**, [S.L.], v. 9, n. 10, p. 572-582, 10 set. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2013.180>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24018479/>. Acesso em: 30 out. 2018.

ZANOVELI, J. M. *et al*. Depression associated with diabetes: from pathophysiology to treatment. **Curr Diabetes Rev** [Epub ahead of print], 2015.

WEBSTER, K. E. Somaesthetic pathways. *Br Med Bull*, 1977; 33:113-120.

WEYCAMP, C. W.; Miedema, K.; Haan, T.; Doelman, C. J. A. **Carbamylated hemoglobin interference in glycohemoglobin assays**. *Clin Chem*, 1999; 45:438-440.