

Depressão nos doentes em cuidados paliativos

Introdução

A prevalência de depressão nos doentes em cuidados paliativos varia entre 3,7 e 58%, dependendo de vários factores, entre os quais o tipo e estágio da doença [1]. Pelo menos 25% dos doentes internados com cancro avançado tem uma doença depressiva tratável [1]. No entanto, muitas vezes a depressão não é detectada e, mesmo quando o é, frequentemente não é tratada. Alguns tipos de cancro associam-se mais à depressão como o cancro do pâncreas [2] e o da cabeça e pescoço [3]. Outros factores de risco para depressão são história de alcoolismo e dor mal controlada [4]. Há causas orgânicas de depressão e as mais frequentes são as metástases cerebrais, a irradiação holocraniana, os corticosteróides e a hipercalcemia; são menos frequentes a desnutrição, alterações hidroelectrolíticas, envolvimento das supra-renais e síndromes paraneoplásicas [6]. Há vários medicamentos de uso corrente que podem produzir sintomas de depressão, embora os graus de evidência sejam variáveis, como bloqueadores beta, bloqueadores do canal do cálcio, clonidina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, barbitúricos, benzodiazepinas, finasterida, anti-inflamatórios, metoclopramida, opióides, macrólidos e fluroquinolonas [4,5,6]. Alguns citostáticos podem também produzir sintomas depressivos: vincristina, vinblastina, procarbazina, L-asparaginase, anfotericina B e interferões α e β [4,6].

Diagnóstico

Um humor deprimido e tristeza podem ser respostas apropriadas num doente com uma doença avançada que encara a morte, o que deve ser claramente distinguido de depressão, que deve ser diagnosticada segundo critérios definidos (tabela 1). A distinção é muito importante porque, entre outras coisas, a depressão definida por critérios responde aos antidepressivos, enquanto que a tristeza ou o humor deprimido não respondem.

Tabela 1. Depressão e tristeza (baseada na referência 7)

Depressão	Tristeza
Sentimento de isolamento	Mantém ligação com os outros
Sensação de que a situação é permanente	Sensação de ser uma situação transitória
Remorsos, ruminação em erros irremediáveis	Capaz de memórias felizes
Autodepreciação	Autoestima mantida
Estado constante	Estado ocasional
Desesperança	Capaz de olhar para o futuro
Desfruta de poucas ou nenhuma actividades	Mantém capacidade de ter prazer
Pensamentos e comportamento suicidário	Desejo de viver.

Há sinais que devem levar à avaliação de depressão, como humor baixo, choro, angústia, perda de interesse nas actividades diárias, isolamento, sentimentos de desesperança, inutilidade ou culpa, pensamentos suicidas incluindo pedidos de morte assistida [7]. Há sintomas físicos associados a depressão, como alterações do apetite, alterações do sono, fadiga, lentificação, diminuição da libido, diminuição da concentração, que podem resultar da doença física ou do tratamento e que, por isso, são menos úteis no diagnóstico. Há sinais não verbais que devem ser tidos em consideração como atitude desanimada, cabisbaixa, poucos movimentos, embotamento afectivo e reactividade emocional reduzida [7]. A depressão associa-se frequentemente a ansiedade, pelo que a ansiedade deve sempre ser avaliada nos doentes com depressão. Não se deve presumir que o episódio actual de depressão é o primeiro resultante do estado de doença avançada, devendo ser colhida informação sobre episódios anteriores de depressão, visto que os doentes com uma história de depressão têm uma maior probabilidade de ter outros episódios [7].

Têm sido definidos vários sistemas de critérios de diagnóstico, um dos mais conhecidos é o incluído no *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders Fifth Edition* (DSM-V) da Associação Psiquiátrica Americana (tabela 2) [8]. Estes critérios incluem sintomas psicológicos e sintomas físicos. Porém, como foi dito atrás, os sintomas físicos de depressão como a anorexia, a insónia, a astenia e a perda de

peso, não são fiáveis e não têm especificidade nos doentes com cancro, visto que podem ser causados pela própria doença. Assim, os sintomas psicológicos adquirem um valor diagnóstico maior: o humor deprimido, diminuição do interesse nas actividades, culpa, ideação suicida, etc.

Tabela 2. Critérios de diagnóstico de depressão DSM-V (8)

A. Pelo menos cinco dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma alteração em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é humor depressivo ou perda de interesse ou prazer. Não incluir sintomas que se possam claramente atribuir a outra condição médica.

1. Humor deprimido anormal na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado pelo doente (ex., sente-se triste, vazio, desesperançado) ou observado por outros (ou humor irritável em crianças e adolescentes).
2. Perda anormal de todo o interesse ou prazer em todas, ou quase todas as actividades na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado pelo doente ou observado por outros.
3. Alterações do apetite ou do peso (aumento ou diminuição) sem dieta.
4. Insónia ou hipersónia quase todos os dias.
5. Agitação psicomotora ou lentificação quase todos os dias, observável por outros, não subjectiva.
6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser ilusórios) quase todos os dias (não somente auto-reprovação ou culpa sobre o estar doente).
8. Diminuição da capacidade de pensar ou de concentração, ou indecisão, quase todos os dias, subjectiva ou observada por outros.
9. Pensamentos mórbidos sobre a morte (não medo da morte), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou um plano específico para cometer suicídio.

B. Os sintomas causam perturbação clinicamente significativa ou perturbação do funcionamento social, ocupacional ou de outras áreas importantes.

C. Os sintomas não são atribuíveis aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.

D. A ocorrência do episódio depressivo maior que não é mais bem explicado por uma doença esquizo-afectiva, esquizofrenia, doença esquizofreniforme, doença delirante ou outra doença psiquiátrica especificada ou não especificada do espectro da esquizofrenia ou outra doença psicótica.

E. Nunca houve um episódio maniaco ou hipomaniaco.

A importância da detecção da depressão reside no impacto negativo que tem na qualidade de vida dos doentes e das suas famílias quando presente e na possibilidade de a tratar.

Existem vários questionários de extensão variável para o rastreio da depressão, mas poucos foram validados em cuidados paliativos. Numa revisão feita por um grupo de trabalho de peritos para a Associação Europeia de Cuidados Paliativos concluiu que a evidência actual não permite recomendar nenhum método de rastreio da depressão para cuidados paliativos [1]. A validação destes questionários deverá ser feita por comparação com um *gold standard*. No caso da depressão o método que mais se aproxima de um *gold standard* é a entrevista psiquiátrica [1]. O método a adoptar basear-se-á num número de perguntas o mais pequeno possível, eventualmente uma só, como no estudo de Chochinov et al [9]. Neste estudo, a pergunta: “Está deprimido(a)?” atingiu uma sensibilidade e especificidade de 100%. No entanto, estes resultados não foram replicados noutros estudos, o que pode ter sido influenciado por razões culturais [10]. Payne et al. estudaram a sensibilidade e a especificidade de duas perguntas: “Está deprimido(a)?” e “Perdeu interesse em coisas ou actividades de que normalmente gostava?” [11]. Neste estudo a combinação das duas perguntas mostrou uma sensibilidade de 90,7% e uma especificidade de 72,6%. Por se tratar de um método de rastreio, a sensibilidade deve ser privilegiada em relação à especificidade pelo que aquela especificidade pode ser aceitável.

Tratamento

A depressão nos doentes com cancro avançado é optimamente tratada com uma combinação de psicoterapia de suporte, técnicas cognitivo-comportamentais e medicação antidepressiva. Esta constitui o componente principal, tendo sido bem estabelecida a sua eficácia.

A possibilidade de haver tentativa de suicídio faz parte da depressão major e pode persistir até à reversão da depressão. Os antidepressivos podem por si causar ideação suicida sobretudo nos mais

jovens, com idade igual ou inferior a 25 anos. Este aspecto deve ser levado em consideração, porque os próprios antidepressivos podem ser usados para o suicídio.

Os antidepressivos são o esteio do tratamento da depressão. O seu efeito varia com a gravidade da depressão. O seu efeito é pequeno na depressão ligeira e mais significativo na depressão moderada a intensa [12].

Os antidepressivos são fármacos lipofílicos, com uma grande afinidade para as proteínas plasmáticas e distribuem-se extensamente na gordura, pelo que alterações nas proteínas e na composição do corpo podem afectar a sua farmacocinética [13]. São facilmente absorvidos por via oral mesmo na presença de má-absorção [13]. A maioria dos antidepressivos tem uma duração de acção de mais de 24 horas, com algumas excepções como a trazodona e a venlafaxina. A eliminação envolve metabolização hepática, excepto a venlafaxina que sofre excreção renal significativa. A isoenzima CYP2D6 está envolvida no metabolismo da maioria dos antidepressivos, mas não da sertralina [13]. O facto de essa isoenzima estar envolvida no metabolismo da maioria dos antidepressivos implica que haja interacções com muitos outros fármacos, como tramadol, neurolépticos, anti-arrítmicos, tamoxifeno e outros antidepressivos. Podem inibir quase completamente a acção analgésica da codeína e da oxicodona que necessitam da CYP2D6 para se transformarem nos seus metabolitos activos.

Os antidepressivos tricíclicos são os mais antigos e provavelmente continuam a ser frequentemente usados. Interferem com receptores de vários neurotransmissores e inibem de forma não selectiva a recaptção da noradrenalina e da serotonina. Têm uma biodisponibilidade de cerca de 50% devido ao extenso metabolismo na primeira passagem pelo fígado. O tratamento deve ser iniciado com doses baixas (10-25 mg, ao deitar) e aumentado lentamente (10-25 mg) cada 3 dias até se atingir um efeito benéfico. Os doentes com cancro têm muitas vezes uma resposta a doses muito mais baixas (25-125 mg) do que as habitualmente requeridas pelos fisicamente saudáveis (150- 300 mg). Em relação a alguns antidepressivos como a nortriptilina, amitriptilina e a imipramina, é possível determinar o seu nível sérico, o que pode ser útil nos doentes debilitados em quem os níveis terapêuticos podem ser

atingidos com doses relativamente baixas. A escolha do antidepressivo tricíclico depende do perfil de efeitos laterais, dos problemas médicos presentes, da natureza dos sintomas depressivos e da eventual resposta anterior a estes fármacos. Os efeitos anticolinérgicos são a causa mais frequente de efeitos laterais. Os antidepressivos sedativos, como a amitriptilina, prescrevem-se para os doentes deprimidos agitados e com insónia. A nortriptilina tem menos efeitos anticolinérgicos, sendo assim útil quando há risco de retenção urinária, há motilidade intestinal diminuída, estomatite, ou nos que recebem outros fármacos com propriedades anticolinérgicas e que estão em risco de desenvolver delírium anticolinérgico [14,15]. Uma razão para escolhermos estes fármacos, sobretudo a amitriptilina, no tratamento da depressão pode ser também a necessidade de usar um antidepressivo como adjuvante para o tratamento da dor neuropática.

Os antidepressivos de segunda geração são menos tóxicos e igualmente eficazes. Por isso podem ser mais adequados nos doentes com doenças crónicas avançadas que tomam múltiplos medicamentos. A trazodona é fortemente sedativo, podendo em doses baixas (100 mg ao deitar) ser útil nos doentes deprimidos com insónia. A trazodona pode provocar priapismo, devendo ser usado com cuidado nos homens; pode também provocar hipotensão ortostática nos idosos. A fluoxetina, a paroxetina e a sertralina são inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS); os seus efeitos laterais mais importantes são náuseas, cefaleias, xerostomia, tonturas, nervosismo/agitação, sudção, trémulo e disfunção sexual [14]. Estes efeitos são geralmente transitórios. A fluoxetina pode causar náusea ligeira, anorexia, aumento transitório da ansiedade e insónia. A paroxetina pode causar também xerostomia e sonolência ligeira [14]. Os ISRS e também os inibidores da recaptção da serotonina e da norepinefrina (IRSN), como a venlafaxina e a duloxetina, podem causar a síndrome da serotonina que é caracterizado por agitação confusão, febre, tremor e, nos casos mais graves, convulsões, coma e morte [12]. O risco é maior quando outros fármacos que aumentam a tonicidade serotoninérgica são usados em combinação com os ISRS e os IRSN, como os antidepressivos tricíclicos, tramadol, triptanos, ondansetron e metoclopramida [12].

Tabela 3. Antidepressivos (7,12,16)

Classe e fármaco	Dose diária	Efeitos indesejáveis	Outros dados
Antidepressivos tricíclicos			
Amitriptilina	10-150 mg	Efeitos antimuscarínicos como sedação, delírium, xerostomia, hipotensão ortostática, hiponatremia, quedas, retenção urinária.	Atualmente não é de primeira linha no tratamento da depressão, mas pode ser tentada na depressão resistente a outros fármacos. A considerar quando há dor neuropática concomitante. Na insuficiência renal deve usar-se uma dose mais baixa.
Nortriptilina	10-125 mg	Produz menos efeitos laterais do que a amitriptilina	A usar um antidepressivo tricíclico a nortriptilina é o menos tóxico. Diminuir a dose na insuficiência renal.
ISRS			
Paroxetina	10-60 mg	Efeitos anticolinérgicos, gastrointestinais e sexuais	Risco de síndrome de privação, requerendo retirada lenta; as formas de libertação modificada têm menos risco de privação; a considerar nos doentes também com ansiedade; risco aumentado de interações farmacológicas
Fluoxetina	20-80 mg	Efeitos gastrointestinais e sexuais, agitação	Metabolitos activos de acção longa o que diminui o risco de síndrome de privação; necessita de 1 semana de intervalo para mudar para outro SSRI ou SNRI; risco de interações aumentado.
Sertralina	50-200 mg	Efeitos gastrointestinais e sexuais, cefaleias; perfil de efeitos indesejáveis em geral aceitável	Risco de efeitos indesejáveis sexuais maior do outros SSRI e SNRI
Citalopram	10-40 mg	Efeitos gastrointestinais e sexuais, sedação; perfil de efeitos indesejáveis em geral aceitável	Não devem ser usadas doses superiores a 40 mg devida ao prolongamento do intervalo QT
Escitalopram	5-20 mg	Efeitos indesejáveis gastrointestinais e sexuais	Pode estar associado a menor risco de cefaleias, tonturas, sedação e efeitos gastrointestinais do que outros SSRI e SNRI. S-enantiómero do citalopram.
IRSN			
Venlafaxina	37,5-225 mg	Efeitos indesejáveis gastrointestinais e sexuais, cefaleias, agitação, insónia, tremor, hipertensão, taquicardia, sudção	Risco de síndrome de privação, podendo requerer descontinuação lenta; o risco está reduzido nas formas de libertação modificada. Pode aumentar a energia, podendo ajudar nos sintomas de anergia e de atenção. Pode necessitar de ajuste da dose na insuficiência renal.
Duloxetina	60 mg, numa ou 2 doses	Agitação, insónia, tremor, hipertensão, taquicardia e sudção	Pode aumentar a energia, podendo ajudar nos sintomas de anergia e de atenção. A considerar em doentes com dor coexistente.
Outros agentes			
Trazodona	25-300 mg	Sonolência, cefaleias, mioclonias, tonturas, xerostomia, disgeusia, náuseas e vómitos, sudção, obstipação, diarreia, hiponatremia, hipotensão ortostática e eritema	Pode causar toxicidade hepática, por vezes grave, aumento da libido, priapismo, arritmias e discrasias sanguíneas.
Mirtazapina	15-45 mg	Sedação, aumento do apetite, aumento de peso.	Considerar em combinação com SSRI ou SNRI; considerar em doentes com depressão e ansiedade; doses mais baixas podem ser mais sedativas; considerar ao deitar se insónia ou anorexia; não deve ser usada se o peso for um problema; associada a menos disfunção sexual do que SSRI e SNRI e pode ajudar na disfunção sexual induzida pelos SSRI.
Metilfenidato	5-60 mg	Agitação, insónia, xerostomia, náuseas, vómitos, tremor, anorexia, cefaleias, palpitações	Não é um antidepressivo. Pode iniciar-se com 5 mg ao levantar ou ao pequeno-almoço e, depois, deve usar-se em 2 doses, sendo a última ao meio dia ou almoço.

Os SSRI podem aumentar o risco de hemorragia e devem ser usados com cuidado em combinação com os anti-inflamatórios, aspirina e anticoagulantes ou em doentes em risco de hemorragia.

A síndrome de privação pode envolver sintomas gripais, insónia, desequilíbrio, alterações sensoriais e excitação.

ISRS – Inibidor selectivo da recaptção de serotonina; IRSN - Inibidor da recaptção da serotonina e da norepinefrina

Os antidepressivos heterocíclicos são outra alternativa aos tricíclicos. Têm um perfil de efeitos laterais semelhante ao dos tricíclicos. A maprotilina deve ser evitada em doentes com tumores cerebrais e nos que estão em risco de convulsões. A mianserina tem sido usada com sucesso e segurança.

A mirtazapina aumenta a libertação de norepinefrina ao bloquear os receptores α_2 -adrenérgicos e os receptores da serotonina 5-HT_{2A} e 5-HT₃ e os receptores da histamina H₁ [17]. Tem uma eficácia semelhante à dos antidepressivos tricíclicos e à dos ISRS, e tem a vantagem adicional de melhorar o apetite e aumentar o peso, aspectos importantes em cuidados paliativos. É também sedativa, sendo particularmente útil nos doentes com insónia. Tem menor probabilidade de causar disfunção sexual [7].

Um problema com o uso dos antidepressivos nos doentes em cuidados paliativos é o tempo necessário para que o seu efeito se inicie, o qual é de várias semanas. Os psicoestimulantes, como o metilfenidato, tendo um efeito mais rápido podem ter um papel importante nos doentes deprimidos cuja sobrevivência esperada é de poucas semanas. Pode mesmo associar-se o metilfenidato aos antidepressivos primários como os ISRS para se obter um efeito mais rápido, suprimindo-o depois quando o ISRS produzir o seu efeito. Porém, dada a “exaustão vital” de muitos doentes em cuidados paliativos a resposta ao metilfenidato obtém-se apenas numa minoria de doentes [18].

Os doentes a fazer carbonato de lítio devem continuar, embora a dose possa ter de ser reduzida em doentes debilitados. Deve ser prescrito com cuidado em doentes a fazer cisplatina porque são ambos potencialmente nefrotóxicos [15].

O tratamento deve ser mantido em doses correctas por 2 a 3 semanas e se não houver resposta apropriada deve ser alterado. Após a resolução da depressão, o tratamento deve continuar por pelo menos 4 a 6 meses e depois retirado progressivamente [1].

Referências

1. Stiefel F, Trill MD, Berney A, Olarte JMN, Razavi D. Depression in palliative care: a pragmatic report from the Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. *Support Care Cancer* 2001;9:477-488.
2. Mayr M, Schmid RM. Pancreatic cancer and depression: myth and truth. *BMC Cancer* 2010, 10:569.
3. Howren MB, Christensen AJ, Karnell LH, Funk GF. Psychological factors associated with head and neck cancer treatment and survivorship: evidence and opportunities for behavioral medicine. *J Consult Clin Psychol* 2013;81:299–317.
4. Massie MJ, Holland JC. Depression and the cancer patient. *J Clin Psychiatry* 1990;51(7,suppl):12-17.
5. Berney A, Stiefel F, Mazzocato C, Buclin T. Psychopharmacology in supportive care of cancer: a review for the clinician. III. Antidepressants. *Support Care Cancer* 2000;8:278-286.
6. Rogers D, Pies R. General medical with depression: drugs associated. *Psychiatry (Edgemont)* 2008;5:28–41.
7. Rayner L, Higginson IJ, Price A, Hotopf M. The Management of depression in palliative care: European Clinical Guidelines. London: Department of Palliative Care, Policy & Rehabilitation (www.kcl.ac.uk/schools/medicine/depts/palliative/) European Palliative Care Research Collaborative (www.epcrc.org); 2010.
8. dislex.co.pt/images/pdfs/DSM_V.pdf (acedido em 18/02/2019).
9. Chochinov HM, Wilson KG, Enns M, Lander S. "Are you depressed?" Screening for depression in the terminally ill. *Am J Psychiatry*. 1997;154:674-676.
10. Lloyd-Williams M, Spiller J, Ward J. Which depression screening tools should be used in palliative care? *Palliat Med* 2003;17:40-43.

11. Payne A, Barry S, Creedon B, Stone C, Sweeney C, O'Brien T, O'Sullivan K. Sensitivity and specificity of a two-question screening tool for depression in a specialist palliative care unit. *Palliat Med* 2007;21:193-198.
12. Park LT, Zarate CA. Depression in the primary care setting. *N Engl J Med* 2019;380:559-568.
13. Berney A, Stiefel F, Mazzocato C, Buclin T. Psychopharmacology in supportive care of cancer: a review for the clinician. III. Antidepressants. *Support Care Cancer* 2000;8:278-286.
14. Andrews JM, Nemeroff CB. Contemporary management of depression. *Am J Med* 1994; 97(suppl 6A):24S-32S.
15. Breitbart W. Psycho-oncology: depression, anxiety, delirium. *Sem Oncol* 1994;21:754-769.
16. Lasheen W, Walsh D. Methylphenidate side effects in advanced cancer: a retrospective analysis. *Am J Hospice Palliat Med* 2010;27:16-23.
17. Mann JJ. The medical management of depression. *N Engl J med* 2005;353:1819-1834.
18. Macleod AD. Methylphenidate in terminal depression. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:193-198.