

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



O papel dos antidepressivos no doente oncológico

Patrícia Alexandra Nave de Carvalho

Monografia orientada pelo Professor Doutor Rui Manuel Amaro Pinto,
Professor Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2023

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



O papel dos antidepressivos no doente oncológico

Patrícia Alexandra Nave de Carvalho

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Rui Manuel Amaro Pinto,
Professor Auxiliar

2023

Resumo

A depressão é das doenças psiquiátricas mais comuns a nível mundial. No entanto, a sua gestão não está bem implementada em todos os países e muitos doentes não têm acesso ao tratamento e acompanhamento necessários. Para além disso, também o diagnóstico da depressão é um desafio: não só pela falta de iniciativa dos doentes em procurar ajuda, mas também pelo baixo nível de alerta dos profissionais de saúde para identificar e reconhecer episódios de depressão, pelo estigma social para com os doentes psiquiátricos e ainda pelo reduzido investimento dos sistemas de saúde na área da saúde mental. A dimensão do problema aumenta quando se trata da associação da depressão com outras doenças, em particular as que têm prognósticos reservados e representam experiências avassaladoras para os doentes, como é o caso do cancro. O facto de o mecanismo fisiopatológico da depressão ainda permanecer incerto é um obstáculo ao seu tratamento e, em consequência, existe uma grande diversidade de classes farmacológicas de antidepressivos, com diferentes alvos terapêuticos. Adicionalmente, a variedade de medicamentos e estratégias terapêuticas com aplicação em oncologia, torna ainda mais desafiante a utilização concomitante dos fármacos com indicação em cada uma destas doenças. Por outro lado, tanto a depressão como o cancro são duas patologias que se relacionam, individualmente com a dor. No doente oncológico, a interface entre a depressão e a dor deve ser bem gerida, em prol da sua qualidade de vida e do sucesso terapêutico. Neste contexto, o farmacêutico tem uma vasta possibilidade de intervenção que vai desde o desenho e desenvolvimento de fármacos para a terapêutica tanto da depressão como do cancro; à dispensa dos medicamentos aos doentes ao nível da farmácia comunitária e hospitalar, ao seu aconselhamento e monitorização e a todas as outras etapas do ciclo de vida do medicamento, onde o farmacêutico é essencial: como a produção, distribuição, armazenamento e regulamentação dos medicamentos.

Palavras-chave: Antidepressivos; Cancro; Depressão; Farmacoterapia

Abstract

Depression is the most common psychiatric illness worldwide. However, its management is not well implemented in all countries, and many patients do not have access to the necessary treatment and accompaniment. Furthermore, the diagnosis of depression is also a challenge, not only because of the lack of initiative by patients in seeking help but also because of the low level of alertness of health professionals to identify and recognize episodes of depression, because of the stigma about psychiatric illness, and because of the reduced investment by health systems in the area of mental health. The dimension of the problem increases when it comes to the association of depression with other diseases, in particular those that have reserved prognoses and represent overwhelming experiences for patients, such as cancer. The fact that the pathophysiological mechanism of depression remains uncertain is an obstacle to its treatment, and consequently, there is a large diversity of pharmacological classes of antidepressants, with different therapeutic targets. Additionally, the variety of drugs and therapeutic strategies with application in oncology, makes the concomitant use of drugs indicated in each of these diseases even more challenging. On the other hand, both depression and cancer are two pathologies that are related, individually, to pain. In cancer patients, the interface between depression and pain must be well managed, in favor of their quality of life and therapeutic success. In this context, the pharmacist has a vast possibility of intervention, ranging from the design and development of drugs for the treatment of both depression and cancer; dispensing medication to patients at community and hospital pharmacy level, providing advice and monitoring and all other stages of the medication life cycle, where the pharmacist is essential: such as the production, distribution, storage and regulation of medication.

Keywords: Antidepressants; Cancer; Depression; Pharmacotherapy

Agradecimentos

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Por ter sido casa e escola ao longo dos últimos 5 anos. Obrigada!

Ao Professor Doutor Rui Pinto. Por ter sido o (des)orientador desta monografia. Por ter proposto este tema. Pela ajuda ao longo destes meses. Obrigada!

Aos meus pais. Por serem pilares, multibanco e abrigo. Por terem a palavra certa no momento certo. Pela paciência. Pela liberdade. Pelo apoio. Pelo amor. Obrigada!

À Estrudes. Por ser a irmã que eu mais amo e mais odeio no mesmo segundo. Por me dar os sobrinhos mais fofos. Por me tirar do sério constantemente. Por ser porto de abrigo. Obrigada!

À Francisca e à Márcia. Por terem sido os pilares deste curso. Pelo neurónio que partilhamos. Por todos os momentos. Obrigada!

A todos os amigos e colegas com quem me cruzei ao longo destes anos. Por me terem feito crescer. Obrigada!

A mim. Por acreditar em mim. Por não desistir de mim. Obrigada!

A Deus. Por ser caminho. Obrigada!

À vida. Por me sorrir sempre. Obrigada!

Aqueles que passam por nós não vão sós, não nos deixam sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.

O Príncipezinho

Abreviaturas

5-HT – 5-hidroxitriptamina

ADT – antidepressivos tricíclicos

AMPC – adenosina 3',5'-monofosfato cíclico

AINEs – anti-inflamatórios não esteroides

BDNF – *brain-derived neurotrophic factor* [fator neurotrófico derivado do cérebro]

DSM-V – *Diagnostic and Statistical, Manual of Mental Disorders* [Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais], 5ª edição

ECT – *electroconvulsive therapy* [terapia eletroconvulsiva]

GABA – γ -aminobutyric acid [ácido γ -aminobutírico]

ICD-11 - *International Classification of Diseases* [Classificação Internacional das Doenças], 11ª edição

iMAO – inibidores da monoamina oxidase

IRSN – inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina

ISRN – inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina

ISRS – inibidores seletivos da recaptação da serotonina

MAO – monoamina oxidase

NMDA – *N*-metil-*D*-aspartato

Índice:

1	Introdução.....	15
2	Prevalência da depressão.....	17
2.2	Prevalência da depressão no doente oncológico.....	18
3	Relação direta entre a gravidade da patologia e a depressão	21
3.1	Fatores de risco para depressão nos doentes em geral.....	21
3.2	Fatores de risco para depressão no doente oncológico.....	21
4	O que é a depressão?	23
4.1	Fisiopatologia da Depressão	23
4.1.1	Hipótese das monoaminas	23
4.1.2	Hipótese das alterações no eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal.....	25
4.1.3	Hipótese da inflamação	25
4.1.4	Hipótese da neuroplasticidade e neurogênese	26
4.1.5	Hipótese das alterações estruturais e funcionais a nível cerebral.....	26
4.1.6	Hipótese genética	26
4.1.7	Hipótese do ambiente envolvente/ epigenética	27
4.2	Sintomatologia, classificação e diagnóstico de depressão.....	27
4.3	Diagnóstico de depressão no doente oncológico.....	30
5	Farmacologia e farmacoterapia da depressão	33
5.1	Estratégias terapêuticas.....	33
5.2	Psicologia e psicoterapia	34
5.3	Ferramentas farmacológicas	35
5.3.1	Inibidores da MAO (iMAO)	35
5.3.2	Antidepressivos tricíclicos (ADT) e tetracíclicos	37
5.3.3	Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS).....	39
5.3.4	Inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN).....	40

5.3.5	Moduladores da serotonina	41
5.3.6	Antidepressivos atípicos.....	42
5.3.7	Estabilizantes do humor	43
5.4	Abordagens farmacoterapêuticas.....	44
5.5	Tratamento da depressão clínica no doente oncológico	45
5.6	Fármacos que podem ter interação com fármacos utilizados em oncologia	48
6	O papel do farmacêutico no acompanhamento da depressão no doente oncológico	51
7	Interface da depressão e da dor no doente oncológico.....	55
8	Conclusão e perspectivas futuras.....	57
9	Referências Bibliográficas	59

Índice de Figuras:

Figura 1 – Prevalência da depressão nos vários países do mundo.....	17
Figura 2 – Prevalência de depressão após diagnóstico de cancro e diferença na taxa de prevalência de acordo com o sexo para os três tipos de cancro mais prevalentes: pulmão, hematológicos e ósseos.....	20
Figura 3 – Representação esquemática da hipótese monoaminérgica.....	24
Figura 4 – Esquema simplificado do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal.....	25
Figura 5 – Estruturas químicas dos inibidores da monoaminaoxidase.....	37
Figura 6 – Estruturas químicas dos antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos.....	38
Figura 7 – Estruturas químicas dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina.....	40
Figura 8 – Estruturas químicas dos inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina.....	41
Figura 9 – Estruturas químicas dos moduladores da serotonina.....	42
Figura 10 – Estruturas químicas dos antidepressivos atípicos.....	43

Índice de Tabelas:

Tabela 1 – Sistematização da classificação dos antidepressivos, mecanismos de ação, efeitos adversos e interações medicamentosas com relevância em oncologia.....	50
---	----

Depression isn't a choice, but stigma and ignorance are.

Matt Haig

1 Introdução

A prevalência das doenças mentais está a aumentar em todo o mundo, a um ritmo cada vez mais acelerado. Entre 1990 e 2013, o número de pessoas que sofriam de depressão e/ou ansiedade aumentou perto de 50%. (1) Entre 2005 e 2020, a taxa de aumento superou os 40%. (2) Apenas no primeiro ano da pandemia por COVID-19, verificou-se um aumento de 25% dos casos de doenças mentais. (3,4) Atualmente, cerca de 10% da população é afetada por pelo menos uma destas condições. (5,6) Portugal é um dos países com maior taxa de consumo de medicamentos antidepressivos e, nos últimos anos, a tendência tem sido para aumentar. (7,8)

Não obstante a sua prevalência, muitos são os países em que não existem ou não estão desenvolvidas ferramentas de suporte para pessoas com distúrbios mentais. (5,9,10) Mesmo nos países desenvolvidos, perto de 50% das pessoas com depressão não recebe tratamento. (5,10) Nos países menos desenvolvidos, a percentagem de pessoas que não recebem tratamento sobe para os 75%. (5,10)

A maioria das doenças mentais podem ser prevenidas e tratadas, a um custo relativamente baixo. (5) Ainda assim, a falta de investimento em cuidados de saúde constitui uma barreira ao tratamento eficaz. (10) Adicionalmente, a falta de profissionais de saúde qualificados e sobretudo o estigma social associado aos distúrbios mentais também contribuem para uma ineficácia do tratamento. (10)

Para muitos doentes, receber um diagnóstico de cancro é, por si só, um evento perturbador e stressante, que é depois agravado pelas preocupações relativamente à incerteza sobre a causa da doença, ao seu prognóstico e ao tratamento. (11) Em qualquer das fases do percurso da doença podem surgir distúrbios psicológicos, o que faz com que os doentes oncológicos tenham uma elevada taxa de comorbilidades do foro psiquiátrico (sobretudo depressão e ansiedade) que pode também estar associada a um aumento da taxa de mortalidade nesta população. (11)

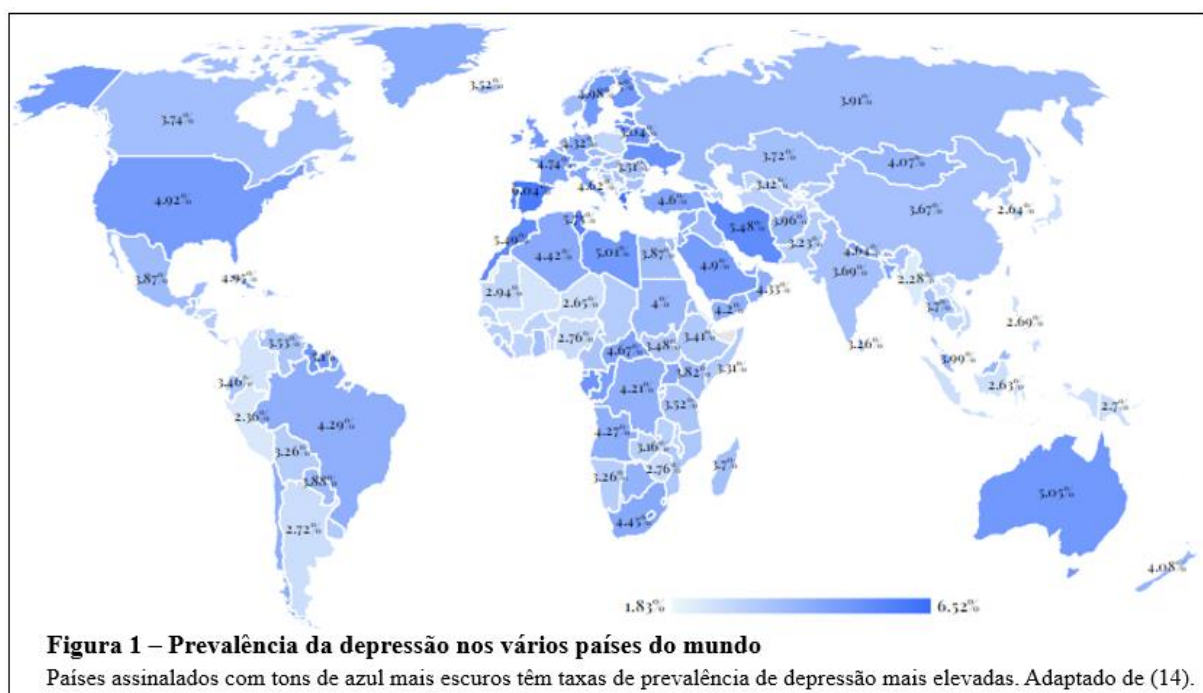
De entre estas, a depressão é uma das doenças psiquiátricas mais comuns nos doentes com cancro. (12) Exemplos de consequências da depressão são: a redução do bem-estar do doente, os significativos encargos financeiros para os sistemas de saúde e a redução da produtividade. (1)

A depressão pode potenciar a proliferação de certos cancros e conduzir a piores resultados clínicos, em parte porque muitos dos mecanismos de oncogénese permanecem desconhecidos. (13)

2 Prevalência da depressão

Atualmente, cerca de 350 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de depressão, valor que corresponde a quase 4% da população mundial. (10) Destas, mais de 264 milhões sofrem de formas moderadas a graves da doença. (14)

Tal como se verifica na *Figura 1*, os países com maiores taxas de depressão são: Grécia (6,52%), Espanha (6,04%), Portugal (5,88%), Palestina (5,76%) e Tunísia (5,75%); ao passo que os últimos lugares do *ranking* são ocupados por: Singapura (2,45%), Timor-Leste (2,41%), Peru (2,36%), Mianmar (2,28%) e Brunei (1,83%). (14)



Dados apontam para que a depressão não esteja relacionada com o nível de desenvolvimento dos países, já que as taxas de depressão nos países menos desenvolvidos são equivalentes às dos mais desenvolvidos. (15,16) Não obstante, certos aspetos sociais, culturais e socioeconómicos podem ter um papel importante na prevalência da depressão. (17,18) Por outro lado, alguns fatores genómicos e outros fatores biológicos subjacentes também podem conduzir a episódios depressivos, como será discutido nas *secções 3 e 4.1*. (19,20)

A depressão é duas vezes mais prevalente na mulher do que no homem. (7) Em ambos os sexos o pico da prevalência ocorre entre a segunda e a terceira décadas de vida. (19,21–24) Um outro pico, embora menos evidente, ocorre por volta da quinta e sexta décadas. (19,21–24)

Em algumas populações, como os adolescentes, as grávidas e as mulheres que já tenham tido pelo menos um filho, verifica-se também um aumento dos episódios de depressão, assim como

dos casos de suicídio a esta associados. (25,26) Em Portugal, 11,5 em cada 100.000 pessoas suicidam-se devido aos seus quadros depressivos, o que posiciona o país na 47ª posição no *ranking* mundial de taxa de suicídio devido a episódios depressivos. (14)

2.1 Prevalência da depressão no doente oncológico

A prevalência da doença oncológica é elevada e com tendência a afetar uma porção cada vez maior da população. (27) Esta assume-se como uma das principais causas de morte no mundo ocidental. (28) Para além das consequências físicas/funcionais que resultam do crescimento dos tumores, surgem muitas vezes problemas de índole emocional, entre os quais se destaca a depressão. (28) Cerca de metade dos doentes com cancro sofrem de algum distúrbio emocional ao longo do percurso da sua doença. (29)

O facto de, nos últimos anos, se terem identificado e implementado novas estratégias de rastreio e de tratamento das patologias do foro oncológico, conduziu a um aumento da esperança média de vida dos doentes com cancro. (28,30) Assim, torna-se cada vez mais relevante atender a outros aspetos que acompanham a progressão da doença oncológica, nomeadamente as alterações do domínio psicológico. (28,30)

Está demonstrado que a depressão se associa a uma reduzida adesão à terapêutica, a um aumento dos internamentos hospitalares e a uma redução na qualidade de vida. (28,30) Por esta razão, o bem-estar emocional é considerado um dos sinais de alerta nos cuidados oncológicos, o que realça a necessidade de implementação de ferramentas de suporte e acompanhamento dos doentes. (28,30) Ainda assim, ao analisar as taxas de prevalência da depressão ou ansiedade em oncologia há que considerar alguma subjetividade, por várias razões: (12,28)

- Por vezes não é claro se houve um diagnóstico formal de depressão ou se apenas se identificaram alguns sintomas e um quadro emocional mais debilitado (mas insuficientes para formalizar o diagnóstico); (12,28)
- A qualidade das ferramentas e os critérios de avaliação da depressão podem não estar validados empiricamente, já que estão sujeitos a alguma subjetividade, o que resulta em variações nas taxas de prevalência; (12,28)
- As taxas de prevalência são, muitas vezes, avaliadas em vários momentos do percurso da doença e de forma não padronizada – sabe-se que o sofrimento e o estado emocional variam à medida que os doentes enfrentam diferentes etapas (diagnóstico, tratamento

agudo, pós-tratamento) e também consoante o sucesso ou insucesso da abordagem terapêutica. (28)

Entre os doentes oncológicos, aproximadamente um terço sofre de distúrbios psiquiátricos. (11,31) Segundo um estudo descrito por Linden *et al*, em 2012, no qual se estudaram as taxas de prevalência de depressão e ansiedade após o diagnóstico de cancro, em média, 12,9% de uma população com mais de 10.000 doentes com cancro apresentaram um diagnóstico clínico de depressão e outros 16,5% manifestaram perturbações emocionais que não reuniam todos os critérios para formalizar o diagnóstico de depressão. (28,32) Estes dados encontram-se esquematizados no *Figura 2.1*.

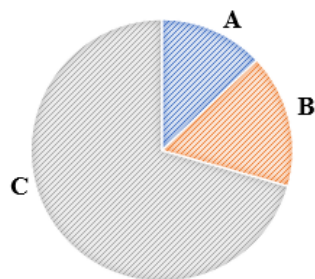
Neste estudo, foram incluídos na amostra doentes com diagnóstico de todos os cancros para os quais já tinha sido estudada a prevalência de depressão e as avaliações sintomáticas e diagnósticos foram realizados de forma padronizada: após o diagnóstico do cancro e antes do início do tratamento, descartando as limitações apresentadas aos estudos anteriores. (28)

Verificou-se ainda que as doentes do sexo feminino apresentaram quase duas vezes mais propensão para quadros clínicos depressivos do que os doentes do sexo masculino (16,4% e 8,6%, respetivamente). (28) Dentro do grupo das mulheres, constatou-se uma maior prevalência de depressão em diagnósticos de cancro do pulmão, com 24,7% de episódios depressivos, seguido dos cancros hematológicos (23,2%) e ósseos (19,4%). (28) Já nos homens, o comportamento relativo das taxas de prevalência foi semelhante, apesar de os valores absolutos serem mais reduzidos. (28) Estes dados apresentam-se na *Figura 2.2*.

No que respeita à relação entre a depressão e a faixa etária, para a generalidade dos cancros, foram associadas taxas mais elevadas de depressão a doentes com idade mais jovem (na faixa etária dos 20-30 anos), não obstante o facto de não haver diferença na idade para o cancro do pulmão (em que a taxa de depressão se manteve semelhante para doentes de todas as idades). (28) Já nos cancros hematológicos e geniturinários, foram as faixas etárias mais avançadas que se demonstram mais deprimidas. (28)

De referir que, apesar de se constatar uma maior taxa de prevalência de depressão em doentes oncológicos *versus* em pessoas sem cancro, se mantém o comportamento dos valores de taxa de depressão no que respeita à idade e ao sexo: de um modo geral, maior taxa de depressão em indivíduos mais jovens e indivíduos do sexo feminino. (12,28)

2.1
Prevalência de depressão após diagnóstico de cancro



2.2
Taxas de prevalência de depressão de acordo com o sexo para os três tipos de cancro mais prevalentes

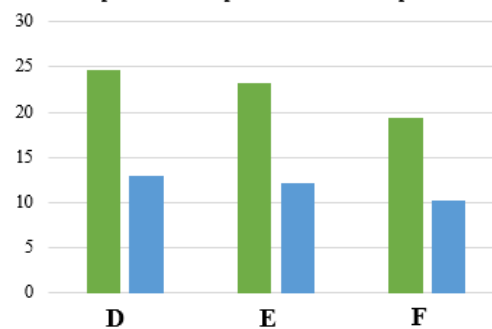


Figura 2 – Prevalência de depressão após diagnóstico de cancro e diferença na taxa de prevalência de acordo com o sexo para os três tipos de cancro mais prevalentes: pulmão, hematológicos e ósseos.

Figura 2.1 – Entre as 10.000 pessoas incluídas no estudo, 12,9% apresentaram diagnóstico de depressão (A), 16,5% manifestaram sintomas mas não reuniam todos os critérios para formalizar o diagnóstico de depressão (B) e os restantes 70,6% não apresentaram qualquer manifestação de episódios depressivos (C). (28)

Figura 2.2 – Para os três tipos de cancros mais prevalentes: cancro do pulmão (D), cancros hematológicos (E) e ósseos (F), verifica-se um padrão de maior taxa de prevalência nas mulheres (barras verdes) do que nos homens (barras azuis). (28)

3 Relação direta entre a gravidade da patologia e a depressão

3.1 Fatores de risco para depressão nos doentes em geral

Nos doentes em geral, apontam-se diversos fatores de risco para depressão, nomeadamente:

- Isolamento social e rede de apoio social reduzida (11,12,33,34)
- Perdas recentes de familiares ou amigos próximos (33,35)
- Tendência para pensamentos pessimistas (33,35)
- Presença de dor ou limitações físicas (11,12,33)
- Pressões socioeconómicas e problemas financeiros (11,17,33)
- Abuso de substâncias e/ou alcoolismo (33,35)
- História de perturbações do humor (11,33,35)
- Histórias de abuso físico ou psicológico (11)
- História de tentativas de suicídio (33,35)
- História prévia de episódios depressivos (12,33,35)

3.2 Fatores de risco para depressão no doente oncológico

Apesar de não se ter a certeza sobre os mecanismos fisiopatológicos da depressão nos doentes oncológicos, todos os fatores referidos na *secção 3.1* podem estar envolvidos na patogénese da doença. (12)

Em particular, aspetos como a localização do tumor e/ou episódios de metastização, a idade jovem no momento do diagnóstico e a existência de barreiras de comunicação com a rede de apoio ou com profissionais de saúde, aumentam o risco de depressão em doentes com cancro. (11,12,33,35–37)

Para além disso, alguns aspetos relacionados com a própria terapêutica do cancro podem predispor ou conduzir a depressão. (32) São exemplos a utilização prolongada de corticoides em doses baixas, que pode desencadear episódios de depressão; e também outros agentes de quimioterapia podem ter efeitos adversos neuropsiquiátricos, como as terapias de privação hormonal, a imunoterapia, terapias dirigidas, radioterapia e cirurgia oncológica. (32)

4 O que é a depressão?

A depressão é um distúrbio do humor caracterizado por sentimentos de tristeza, desamparo, desespero e diminuição ou perda de interesse em quase todas as atividades do dia-a-dia, que em nada se relaciona com o caráter do indivíduo ou com a sua própria vontade. (38,39) Em alguns doentes, os episódios depressivos podem incluir a sensação de inutilidade ou culpa excessiva, alterações do apetite e dos padrões alimentares, do peso corporal, da libido e do padrão de sono. (38) É um quadro que apresenta ainda fadiga, dificuldades cognitivas, pessimismo e, em casos mais extremos, a ideação suicida. (38)

Esta é uma patologia multifatorial, que depende de fatores genéticos, psicológicos e ambientais, e cuja etiologia parece estar associada à deficiência de neurotransmissores como a noradrenalina e a serotonina (também designada de 5-hidroxitriptamina [5-HT]). (38)

4.1 Fisiopatologia da Depressão

Apesar dos progressos que têm sido feitos no estudo da fisiopatologia da depressão, ainda não foi identificado um único modelo ou mecanismo que explique todos os aspetos da doença. (19) Diferentes aspetos fisiopatológicos explicam diferentes episódios em diferentes doentes ou até num mesmo doente, em momentos temporais distintos. (19)

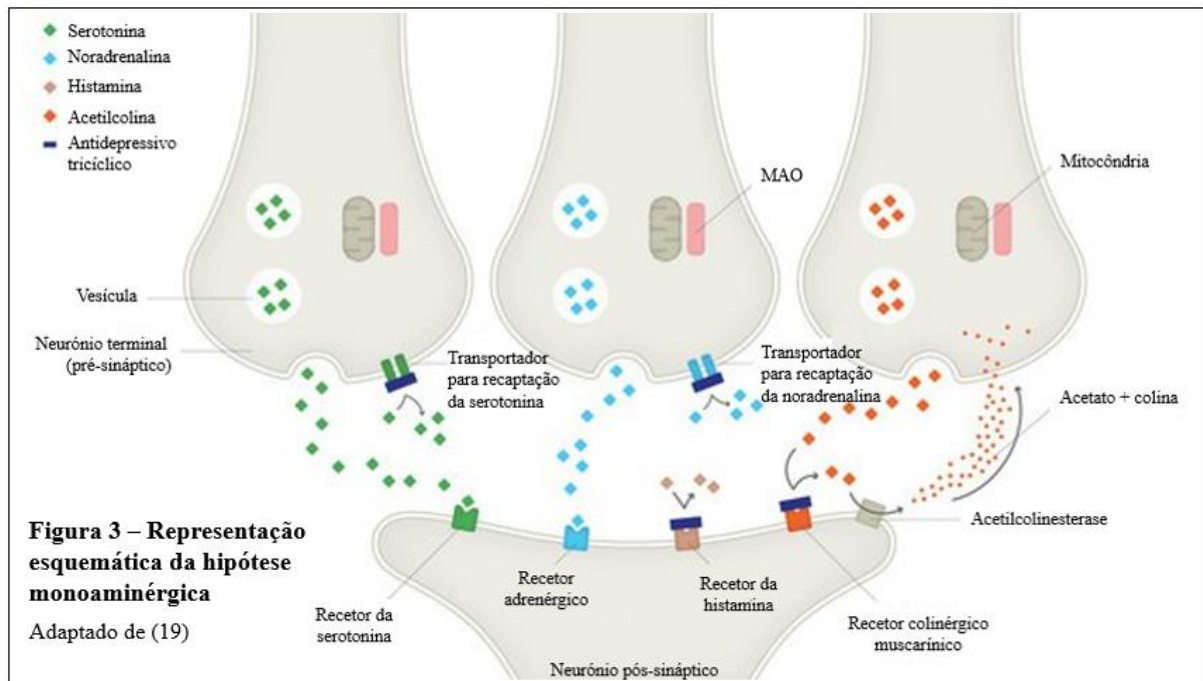
Assim, apresentam-se várias hipóteses para explicar a fisiopatologia da depressão:

- Hipótese das monoaminas
- Hipótese das alterações no eixo-hipotálamo-hipófise-supra-renal
- Hipótese da inflamação
- Hipótese da neuroplasticidade e neurogénese
- Hipótese das alterações estruturais e funcionais a nível cerebral
- Hipótese genética
- Hipótese do ambiente envolvente/ epigenética

4.1.1 Hipótese das monoaminas

Numa situação normal, em resultado da transmissão do impulso nervoso, as monoaminas são libertadas para a fenda sináptica, onde atuam nos recetores do neurónio pós-sináptico. (38) De seguida, estas são removidas das sinapses por um processo de recaptação para o neurónio pré-

sináptico, após o qual podem ser degradadas dentro do neurónio pela monoaminaoxidase (MAO) ou armazenadas em vesículas para serem libertadas na fenda sináptica novamente. (38) Segundo a hipótese monoaminérgica, a depressão resulta da diminuição de neurotransmissores como a noradrenalina e a serotonina nas sinapses. (38) Os processos envolvidos na libertação e recaptação das monoaminas estão representados esquematicamente na *Figura 2*.



Outra possibilidade para a etiologia da depressão, é uma predisposição genética relacionada com as alterações dos recetores dos neurotransmissores, podendo resultar de uma disfunção do número e/ou da sensibilidade destes, de modo que a deficiência das monoaminas resultaria na hipersensibilidade dos recetores que, por um mecanismo de *feedback*, diminuem a síntese e libertações destas. (38)

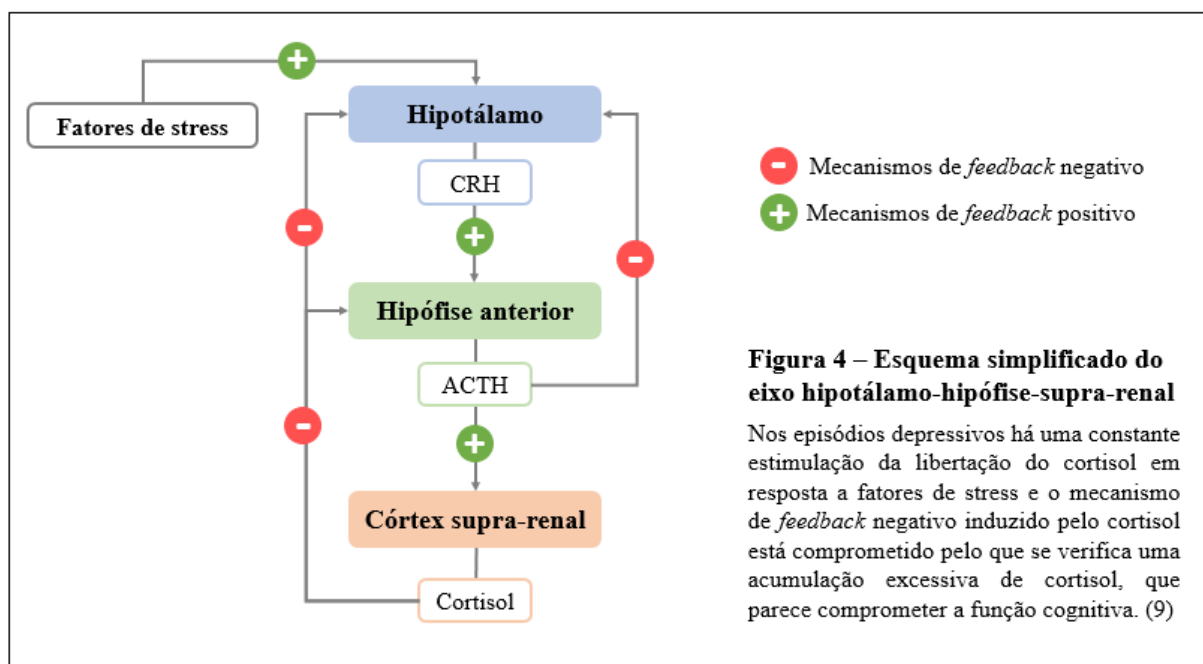
Esta hipótese fisiopatológica é sustentada pelo facto de os antidepressivos tricíclicos e os inibidores das MAO (descritos nas *secções 5.3.2 e 5.3.1*, respetivamente) promoverem, por meio de mecanismos diferentes, a neurotransmissão através das monoaminas (serotonina, noradrenalina e dopamina), sugerindo que é a esse nível que atuam os antidepressivos. Mais ainda, algumas moléculas como a mirtazapina (com atividade agonista sobre os recetores adrenérgicos) e a trazodona (que modula a serotonina) são antidepressivos clinicamente eficazes, com ação a nível das monoaminas também. (19)

No entanto, esta teoria não justifica que os episódios depressivos tenham diferentes apresentações clínicas num mesmo indivíduo; nem o facto de uns doentes responderem a uns

antidepressivos e outros não; nem tão pouco explica a razão pela qual os antidepressivos levam semanas a iniciar o seu efeito. (19)

4.1.2 Hipótese das alterações no eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal

Um outro achado nos episódios depressivos é a libertação exacerbada de cortisol, relacionada com o stress, e o comprometimento do *feedback* negativo pelos recetores dos glucocorticoides, que impede a continuação da produção de cortisol. (9,40) Constatou-se que as alterações do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (representado na *figura 3*) também estão associadas ao comprometimento da função cognitiva e que a não normalização deste eixo está associada a uma resposta clínica insuficiente e a elevadas taxas de recaídas. (9,19) Ainda assim, foram testados diferentes fármacos em ensaios clínicos que não demonstraram sucesso na atuação a nível deste eixo. (9,19,40)



4.1.3 Hipótese da inflamação

A concentração periférica de citocinas tem sido associada ao desempenho cerebral, bem-estar e cognição, já que estas podem atuar diretamente nos neurónios, quer atravessando a barreira hematoencefálica, quer por via do nervo vago. (19,41)

Esta hipótese poderia explicar a razão pela qual indivíduos com doenças autoimunes e infeções graves têm maior propensão para sofrer depressão e o porquê de, em terapias com administração

de citocinas, como acontece com o Interferão- γ e a Interleucina-2, serem despoletados fenômenos depressivos. (40,41) Desta forma, o papel da inflamação no início e na exacerbação da depressão promoveu o estudo dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como estratégia terapêutica para a depressão. (19,40)

4.1.4 Hipótese da neuroplasticidade e neurogênese

Uma das mais importantes descobertas na área da neurologia foi a identificação, no cérebro adulto, de células pluripotentes que podem gerar novos neurónios (neurogênese). (19) Estes novos neurónios podem depois crescer e adaptar-se ao ambiente neuronal (neuroplasticidade). (19)

Por um lado, é possível que o fenómeno de neuroplasticidade possa ser afetado pela inflamação e pela disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, ambos em resposta ao stress. (19,41) Por outro lado, o processo de neurogênese é controlado por proteínas reguladoras, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que se encontra diminuído em doentes depressivos. (41) Mais ainda, sabe-se que as quantidades diminuídas de BDNF podem ser restabelecidas com terapias antidepressivas, quer ao nível da farmacoterapia, quer das intervenções psicológicas. (41)

4.1.5 Hipótese das alterações estruturais e funcionais a nível cerebral

Através de estudos estruturais, verificou-se que o volume do hipocampo é menor em doentes com depressão do que em indivíduos saudáveis. (19) No entanto, ainda não é claro se esse volume pode ser revertido com tratamento e se tal reversão é necessária para uma resposta antidepressiva eficaz. (42) Diferentes estratégias terapêuticas têm diferentes efeitos, pelo que esta ainda é uma área em investigação. (19,42)

4.1.6 Hipótese genética

Alguns estudos revelaram um carácter hereditário na depressão: indivíduos com relações de primeiro grau com doentes com depressão têm um risco três vezes maior de desenvolver depressão do que indivíduos sem estas relações em primeiro grau. (19,42) Ainda assim, a identificação dos genes envolvidos na depressão tem sido difícil, o que torna esta uma outra área de elevado interesse de investigação. (19,42)

4.1.7 Hipótese do ambiente envolvente/ epigenética

O papel dos acontecimentos da vida dos indivíduos como causa de depressão é há muito reconhecido. (19) Por exemplo, fatores como a convivência com doenças crónicas, dificuldades financeiras, desemprego, perda de familiares ou amigos próximos, ou até abusos, perdas ou violência na infância têm mostrado evidência robusta de aumentarem a propensão para depressão face a indivíduos que não sofram com estes aspetos. (19,42) Estas conclusões assentam na identificação de pelo menos dois tipos de moléculas: aquelas cujos efeitos dependem das adversidades/fatores referidos acima e outras que estão presentes em todos os casos, independentemente dos fatores. (19,40) Um exemplo, identificado em estudos animais e clínicos, é o de traumas na infância que conduzem a depressão vários anos mais tarde por via do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal: o stress na infância provoca a metilação do DNA em locais chave do gene do recetor dos glucocorticoides, reduzindo a sua expressão, que por sua vez vai afetar a inibição, por *feedback* negativo, da produção de cortisol em resposta ao stress, conduzindo a episódios depressivos a longo prazo. (40,42)

4.2 Sintomatologia, classificação e diagnóstico de depressão

Na área da psiquiatria, as doenças são frequentemente classificadas de acordo com os sinais e sintomas descritos pelos doentes e/ou pelos seus familiares ou cuidadores. (19) Destacam-se dois sistemas internacionais de classificação da depressão: o *Diagnostic and Statistical, Manual of Mental Disorders*, 5ª edição (DSM-V), da Associação Americana de Psiquiatria e a *International Classification of Diseases*, 11ª edição (ICD-11) da Organização Mundial de Saúde. Ambos são muito e igualmente utilizados como ferramentas de diagnóstico de depressão. (19)

O diagnóstico de depressão torna-se especialmente complexo pelo facto de, para além da sua subjetividade, muitas vezes se associar a outras doenças. (43) A complexidade do diagnóstico faz com que as diversas manifestações de depressão se confundam com expressões de depressão não patológicas ou mesmo com estados normais de tristeza. (43)

De acordo com os critérios DSM, o diagnóstico de depressão assenta em vários critérios: (44)

- A. O doente apresenta cinco ou mais de um conjunto de sintomas, praticamente todos os dias, durante pelo menos duas semanas, e estes representam uma mudança face ao seu comportamento habitual. Desses cinco ou mais sintomas, um deles deve ser obrigatoriamente um dos dois primeiros da seguinte lista: (44)
1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias;
 2. Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades (anedonia);
 3. Perda ou ganho significativo de peso ou do apetite sem qualquer alteração da dieta;
 4. Alteração do padrão de sono (insónia ou hipersónia);
 5. Agitação ou retardo psicomotor (que sejam observáveis por outras pessoas e não apenas sensações subjetivas por parte do doente);
 6. Fadiga ou perda de energia;
 7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva/inapropriada;
 8. Capacidade diminuída para se concentrar, pensar ou tomar decisões;
 9. Pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida (ainda que sem nenhum plano específico), tentativa de suicídio ou plano de o cometer.
- B. Os sintomas têm impacto clinicamente significativo no dia-a-dia e no funcionamento social ou profissional do doente. (44)
- C. Os sintomas não são atribuíveis ao efeito fisiológico de alguma substâncias ou outra doença médica. (44)
- D. Os sintomas não são melhor explicados por outra doença psiquiátrica, como esquizofrenia, *delírium*, psicose, etc. (44)
- E. O indivíduo nunca apresentou um episódio maníaco ou hipomaníaco. (44)

O diagnóstico de depressão é então especificado conforme o episódio é isolado ou recorrente, a sua gravidade, o momento de início, a presença de sintomas psicóticos ou outras manifestações concretas e o estado de remissão. Assim surgem vários tipos de depressão: (44)

- Depressão com sintomas de ansiedade;
- Depressão com sintomas mistos;
- Depressão com sintomas melancólicos;
- Depressão com sintomas atípicos;
- Depressão com sintomas psicóticos congruentes com o humor;

- Depressão com sintomas psicóticos incongruentes com o humor;
- Depressão com sintomas de catatonia (quadro de esquizofrenia com alternância de períodos de passividade e de excitação repentinas);
- Depressão com início no período peri-parto;
- Depressão com sintomas de padrão sazonal.

Segundo a classificação ICD, distingue-se episódio depressivo de transtorno depressivo recorrente de acordo com o tempo e a frequência com que surgem as manifestações da doença. Nos episódios depressivos, os doentes apresentam depressão do humor, redução da energia, diminuição da sua atividade, perda de interesse perante sensações agradáveis. (45) Para além disso, diminui a sua capacidade de diversão, interesse e concentração, sentindo cansaço acentuado, mesmo após esforços mínimos. (45) O padrão de sono, libido e apetite podem também ser perturbados, assim como a autoconfiança e autoestima quase sempre se encontram diminuídas e podem ser acompanhadas por sentimentos de culpa e de inutilidade. (45) Dependendo do número e gravidade dos sintomas, um episódio depressivo pode ser classificado em: (45)

- Episódio depressivo leve: dois ou três sintomas presentes – o doente fica normalmente angustiado, mas provavelmente será capaz de continuar com a maioria das atividades diárias. (45)
- Episódio depressivo moderado: quatro ou mais sintomas presentes – o doente terá dificuldades em manter as suas atividades diárias comuns. (45)
- Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos: vários sintomas presentes de forma marcante e angustiante, tipicamente com perda de autoestima, ideais de inutilidade ou culpa e eventualmente pensamentos e atos suicidas. (45)
- Episódio depressivo grave com sintomas psicóticos: para além dos sintomas comuns no episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos, o doente manifesta alucinações, delírios, retardamento psicomotor, que impossibilitam o relacionamento social. (45)

No transtorno depressivo recorrente identificam-se episódios repetidos de depressão, com duração variável entre algumas semanas e muitos meses. (45) De forma semelhante aos episódios depressivos isolados, o transtorno depressivo recorrente classifica-se em: leve, moderado, grave, com e sem sintomas psicóticos. (45)

4.3 Diagnóstico de depressão no doente oncológico

O diagnóstico das perturbações afetivas no doente oncológico, torna-se difícil em resultado de diversos fatores. Por um lado, muitos profissionais de saúde têm dificuldade em conversar com os doentes sobre as suas emoções e sentimentos. (33,46) Por outro lado, torna-se difícil o diagnóstico diferencial entre a depressão clínica e outras entidades do foro psicológico, que também exigem abordagens psicoterapêuticas. (33,47) Mais ainda, entre alguns profissionais de saúde e familiares de doentes, é persistente a ideia de que no decurso de um diagnóstico de uma doença grave, oncológica ou outra, a depressão é uma resposta natural e expectável, pelo que não requer um diagnóstico formal e um acompanhamento médico para instituir de uma terapêutica adequada. (33,46,48)

Em muitos casos também se verifica uma desvalorização da doença mental em detrimento da doença física. Para mais, a sintomatologia da doença oncológica ou os efeitos da sua terapêutica são frequentemente sobrepostos com os sintomas da depressão, como sejam a anorexia, a perda de peso, alterações do sono, falta de interesse ou de energia, défice cognitivo, lentificação psicomotora e outros. (33,35,48) Nestes casos, o correto é considerar os sintomas em questão como consequências da depressão, a menos que sejam clara e totalmente associados a uma outra condição médica. (44) Sintomas como anedonia, sentimento de culpa ou inutilidade, indecisão, dificuldades cognitivas e de concentração e ideação suicida devem ser monitorizados com especial cuidado. (11,44)

Enquanto patologia isolada, a depressão já é muitas vezes não diagnosticada e frequentemente não tratada. (38) Quando se associa a doenças com quadros complicados e prognósticos reservados, é expectável que 25 a 50% das depressões passem despercebidas aos profissionais de saúde ou que, quando detetadas, não sejam incluídas nos processos clínicos e devidamente tratadas, por serem entendidas como normal consequência da doença física que está na sua origem. (33,35,46,49)

Pode, e deve, ser adotada pelos médicos uma estratégia de *screening* de distúrbios psicológicos em todos os doentes com cancro, fazendo uso de instrumentos validados para o diagnóstico de patologias como a depressão. (11,12) Este *screening* deve ser feito desde logo no momento do diagnóstico e repetido periodicamente, em particular sempre que haja alguma alteração no curso da doença ou do seu tratamento. (50) Esta abordagem é suportada pela *American Society of Clinical Oncology*, pela *National Comprehensive Cancer Network*, pelo *American College of Surgeons* e pelo *Institute of Medicine*, segundo o racional de que a depressão e outras doenças

psiquiátricas são sérias, prevalentes, pouco reconhecidas e facilmente tratáveis, para além de que existem ferramentas válidas e uniformizadas para o diagnóstico. (11,51,52)

5 Farmacologia e farmacoterapia da depressão

A depressão, apesar de ser uma patologia do foro psicológico, tem consequências e manifestações físicas, como explorado na *secção 4.2.* (53–55) Os antidepressivos assumem um papel importante na gestão dessas manifestações, mas não necessariamente tratam a causa da doença. (53–55) É importante apostar num acompanhamento psicológico ou psicoterapêutico para que se identifique e trate a causa da depressão e para que a abordagem farmacológica seja o menos duradoura possível. (53–55)

Um dos problemas da utilização de antidepressivos é que cerca de 50% dos doentes não responde à terapêutica de primeira linha e daí surge a necessidade de fazer alterações à terapêutica. (9) Para além disso, os efeitos benéficos dos antidepressivos não são imediatos e, em muitos casos, até se manifestam primeiro os efeitos adversos do que os efeitos terapêuticos, o que pode induzir desmotivação e não-adesão à terapêutica. (9,56)

Outro problema é o facto de muitas vezes, ainda que haja indicação médica para consultas de psicologia, haver resistência por parte dos doentes em partilhar os seus sentimentos e a sua experiência. (56–58) O facto de estas consultas muitas vezes não serem participadas e representarem despesas significativas, faz com que se consigam prescrições de antidepressivos mais facilmente do que seria expectável e que haja intervenção farmacológica, mesmo em fases demasiado precoces e episódios ligeiros da doença, que poderiam ser geridos apenas com psicologia. (56–58)

5.1 Estratégias terapêuticas

As duas grandes ferramentas para enfrentar a depressão são: o apoio psicológico e a farmacoterapia, que podem ser aplicados isoladamente ou em conjunto. (19) Para casos mais ligeiros da doença, a psicologia e estratégias de psicoterapia podem ser suficientes para controlar os sintomas. À medida que a gravidade aumenta, tais abordagens não devem ser descartadas, mas sim combinadas com terapêutica farmacológica antidepressiva. (19)

Os objetivos gerais da terapêutica antidepressiva são: ultrapassar a fase aguda dos sintomas, reduzir, tanto quanto possível, as reações adversas, prevenir a ideação suicida e aumentar as taxas de remissão. (19,59)

Numa fase inicial/aguda do tratamento (primeiras 6 a 12 semanas), pretende-se que o doente tenha uma resposta positiva e que desde logo se identifique uma melhoria dos sintomas, não

esquecendo que o efeito benéfico dos antidepressivos apenas se começa a pronunciar por volta da 4ª a 6ª semanas de tratamento. (60,61)

Depois, espera-se um período de remissão da doença e de manutenção da terapêutica. (60,61) Este período pode variar de doente para doente e devem ser seguidos critérios para descontinuar a terapêutica, de modo a evitar recaídas no futuro. (60,61)

Em situações mais graves ou de resistência ao tratamento, recorre-se a terapia eletroconvulsiva (ECT), que é um método rápido e eficaz para episódios agudos graves e que, por vezes, permite salvar a vida de doentes com ideações suicidas agudas. (19,38)

Existem ainda outras abordagens biológicas para o tratamento da depressão, como a estimulação magnética do cérebro ou a electroestimulação do nervo vago, mas que ainda não estão bem estabelecidas.

5.2 Psicologia e psicoterapia

Cada abordagem terapêutica assenta em diferentes metodologias de tratamento e procura atingir objetivos específicos: (19)

- A terapia cognitivo-comportamental é a abordagem mais amplamente testada e utilizada. (32) Esta procura ensinar os doentes a identificar padrões de pensamentos negativos que conduzam aos seus episódios depressivos e oferece técnicas para gerir esses pensamentos e, se possível, substituí-los por outros mais saudáveis. (19,31)
- A terapia interpessoal concentra-se, essencialmente, nas dificuldades dos relacionamentos, em particular nos conflitos interpessoais e nas interações sociais dos indivíduos. (19,31)

Em doentes com formas leves a moderadas de depressão, a psicoterapia mostra-se tão efetiva como a farmacoterapia e até mais segura. (31) Os efeitos a longo prazo de algumas abordagens, nomeadamente a cognitivo-comportamental têm-se mostrado persistentes mesmo após 1 ano do tratamento, facto que não se verifica com a medicação antidepressiva, em que o efeito apenas se manifesta durante a toma dos antidepressivos. (19)

As principais limitações prendem-se com o facto de haver pouca disponibilidade de terapeutas formados e de o acesso às consultas ser dispendioso. Mesmo assim, têm surgido alguns métodos alternativos para superar estas questões, como as consultas em grupo ou via telefone ou internet. (19)

5.3 Ferramentas farmacológicas

De um modo geral, os antidepressivos inibem a recaptação dos neurotransmissores (atuando ao nível dos recetores) ou diminuem a sua destruição por ação das MAO (inibindo a ação metabólica destas enzimas), resultando num aumento do nível dos mesmos na fenda sináptica e, conseqüentemente, na reestruturação no humor do doente. (38) Recentemente têm surgido outras abordagens e alvos para a utilização de antidepressivos, como por exemplo ao nível de sistemas cerebrais como o recetor *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA), a melatonina ou o ácido γ -aminobutírico (GABA). (19)

A escolha do antidepressivo, de entre os vários que atualmente existem no mercado, tem por base a eficácia do medicamento de acordo com características clínicas do episódio depressivo, as reações adversas do medicamento e ainda a história pessoal e/ou familiar de respostas anteriores a moléculas semelhantes. (31)

A classificação dos antidepressivos não é consensual na literatura; diferentes autores agrupam os antidepressivos em classes de maneiras diferentes. (19,38,62)

Nas secções seguintes são descritas as características das várias classes de antidepressivos e apresentadas as estruturas químicas de cada um dos fármacos referidos:

- Inibidores da MAO (iMAO)
- Antidepressivos tricíclicos (ADT) e tetracíclicos
- Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS)
- Inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSN)
- Moduladores da serotonina
- Antidepressivos atípicos
- Estabilizantes do humor

5.3.1 Inibidores da MAO (iMAO)

Os iMAO têm indicação em diversos distúrbios psiquiátricos, nomeadamente no tratamento da depressão resistente a outras classes de medicamentos. (63) Apesar de serem eficazes no tratamento primário da depressão, é comum serem reservados para episódios resistentes ao tratamento devido às questões de segurança que podem resultar de interações fármaco-fármaco ou fármaco-alimento, para além de que alguns são mais letais em situação de overdose do que

outros antidepressivos, como por exemplo os inibidores seletivos da recaptção da serotonina. (64)

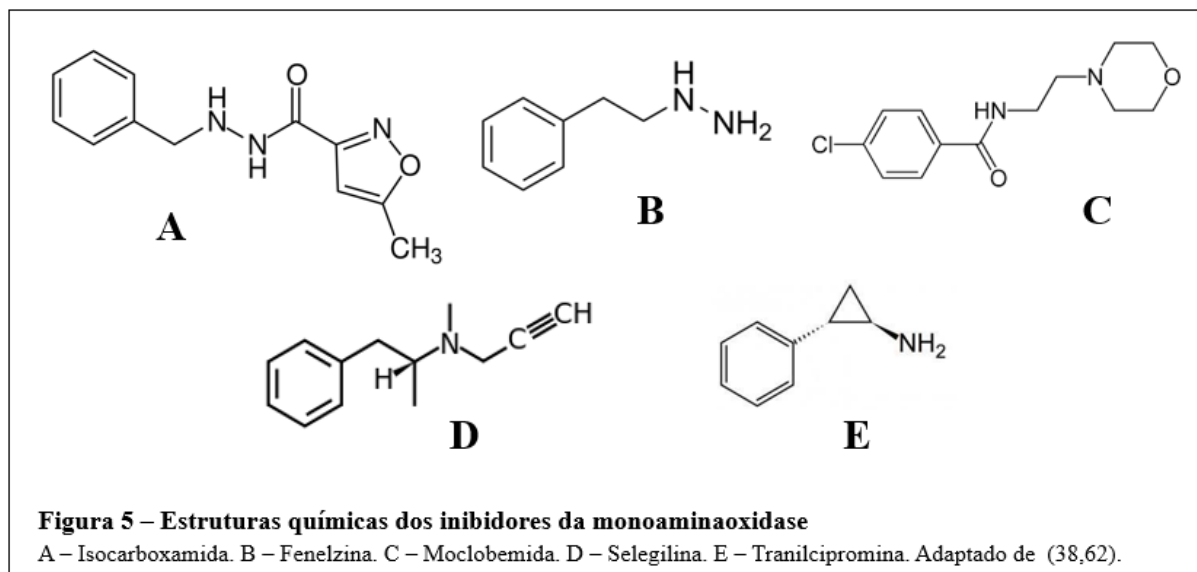
Este grupo de fármacos foi o primeiro a ser utilizado no tratamento da depressão e inclui as seguintes moléculas: isocarboxazida, fenelzina, moclobemida, selegilina e tranilcipromina. (63) O seu mecanismo de ação não é claro: uma hipótese é que estes fármacos bloqueiem a enzima monoamina oxidase, que se encontra em vários órgãos incluindo o sistema nervoso central (SNC) e que degrada a dopamina, a noradrenalina e a serotonina – a inibição da enzima leva ao aumento da concentração destes neurotransmissores na fenda sináptica. (63) Uma outra hipótese é que o mecanismo de ação dos iMAO envolva também uma redução dos recetores adrenérgicos e serotoninérgicos e uma indução da neurogénese na região do hipocampo. (64)

Existem dois subtipos da monoamina oxidase: a MAO-A e a MAO-B. Ambas se encontram a nível cerebral, onde a MAO-A metaboliza a dopamina, noradrenalina e serotonina e a MAO-B apenas a dopamina. A inibição da MAO-A, a nível cerebral, parece importante para o efeito antidepressivo; já os inibidores seletivos da MAO-B não demonstram propriedades antidepressivas tão significativas. (64) O que varia é a distribuição das duas isoenzimas ao longo do corpo, onde metabolizam aminas exógenas, como a tiramina. No trato gastrointestinal, predomina a isoforma MAO-A, pelo que a sua inibição impede o catabolismo da tiramina no intestino, o que conduz à libertação da tiramina na sua forma “íntacta” para a circulação sistémica; esta tiramina interage com neurónios noradrenérgicos e promove a libertação de noradrenalina, um vasoconstritor. (64) A utilização de inibidores da MAO-A pode potenciar em 10 a 20 vezes o efeito hipertensor da tiramina e desencadear uma crise hipertensiva. (64)

Os iMAO têm afinidades variáveis para as duas isoenzimas: a moclobemida inibe seletivamente a MAO-A; a selegilina, em doses reduzidas, inibe seletivamente a MAO-B e perde a seletividade em doses elevadas, inibindo tanto a MAO-A como a MAO-B. (64) A isocarboxazida, a fenelzina e a tranilcipromina não têm seletividade para nenhuma das isoenzimas em particular. (64)

Uma outra particularidade que distingue os iMAO entre si é a forma reversível ou irreversível como interagem com a enzima que inibem. (64) A moclobemida é um antagonista reversível da MAO-A, o que significa que é facilmente deslocada da enzima na presença de outros substratos, como a tiramina (aspeto que permite controlar efeitos adversos como as crises hipertensivas). (64) Pelo contrário, a isocarboxazida, a fenelzina, a selegilina e a tranilcipromina são inibidores irreversíveis, que inibem a enzima ao longo de toda a sua vida. (64)

Os inibidores da MAO não parecem ser responsáveis por interações farmacocinéticas relevantes, contudo algumas interações farmacodinâmicas merecem atenção, como é o caso da síndrome serotoninérgica, quando se associam iMAOs a outros fármacos serotoninérgicos. (64)



5.3.2 Antidepressivos tricíclicos (ADT) e tetracíclicos

O uso desta classe de antidepressivos teve início quando se constatou que a imipramina tinha eficácia particularmente na depressão com sintomas melancólicos, nomeadamente lentificação psicomotora, anergia, disforia e perda de esperança. (38) Desde então outros antidepressivos cíclicos foram desenvolvidos: os tricíclicos - amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, doxepina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina e outros; mas também os tetracíclicos como a maprotilina. (63) Durante muitos anos estes fármacos foram a primeira linha para o tratamento da depressão, até surgirem os inibidores seletivos da recaptação da serotonina. (65)

Os antidepressivos tricíclicos são assim designados devido à sua estrutura química, que consiste num conjunto de três anéis centrais ligados a uma cadeia lateral. (63) A maprotilina, tem uma estrutura de quatro anéis centrais e tem também a cadeia lateral. (65) Na verdade, é a cadeia lateral que determina a função e atividade destas moléculas. Assim, os antidepressivos tricíclicos dividem-se em duas categorias: (65)

- Aminas terciárias, que têm dois grupos metilo no final da cadeia lateral, e que são: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina e trimipramina. (65) Estas são, regra geral, mais potentes no bloqueio da recaptação da serotonina do que da noradrenalina.

Ao bloquear a recaptação do neurotransmissor, aumenta a sua disponibilidade na fenda sináptica. (65)

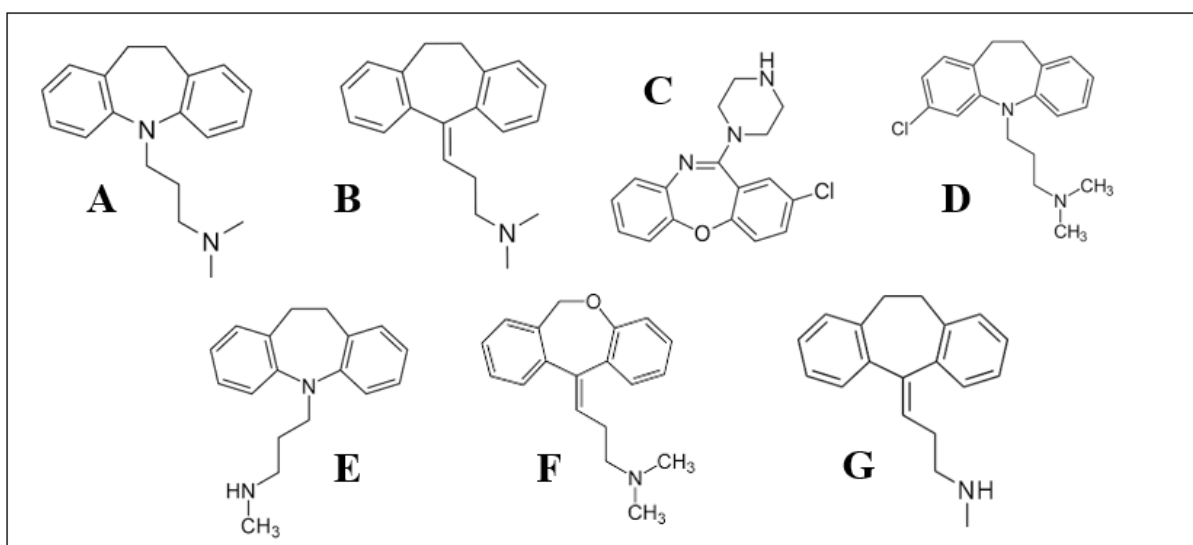
- Aminas secundárias, que têm apenas um grupo metilo no final da cadeia lateral. São exemplos a desipramina (metabolito por desmetilação da imipramina), nortriptilina (metabolito por desmetilação da amitriptilina) e protriptilina. As aminas secundárias são mais potentes no bloqueio da recaptação da noradrenalina. (65)

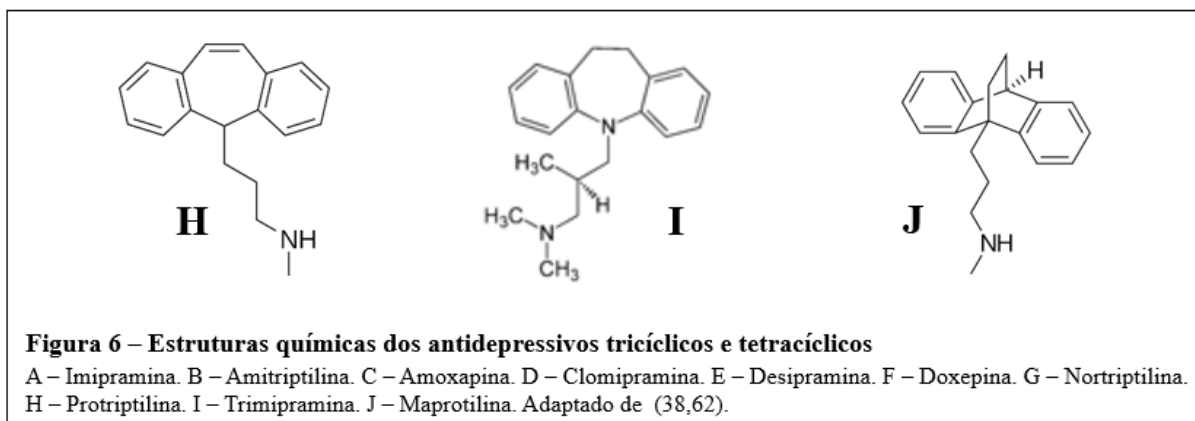
A maprotilina, tetracíclica, tem uma amina secundária no final da sua cadeia lateral, pelo que é mais potente no bloqueio da recaptação da noradrenalina do que da serotonina. (65)

A amoxapina tem uma estrutura de 3 anéis e uma cadeia lateral que difere dos restantes antidepressivos tricíclicos, que lhe confere potentes propriedades de inibição da recaptação da noradrenalina, mas também de bloqueio dos recetores dopaminérgicos pós-sinápticos. (65) Por esta razão é o único antidepressivo com efeitos antipsicóticos. (65)

Nos dias de hoje, os antidepressivos tricíclicos não são tão amplamente utilizados devido aos seus efeitos adversos, sobretudo das aminas terciárias. (31) Os antidepressivos tricíclicos bloqueiam os recetores muscarínicos M_1 , os recetores H_1 da histamina e os recetores α -adrenérgicos, provocando efeitos cardiovasculares (sobretudo arritmias), anticolinérgicos, anti-histamínicos, disfunção sexual, diaforese (transpiração excessiva) e tremores. (65) Os alvos de ação dos antidepressivos tricíclicos estão esquematizados na *Figura 2*.

Apesar de tudo, ainda hoje muitos doentes estão medicados com antidepressivos tricíclicos, e a escolha do fármaco é feita de acordo com o perfil de efeitos adversos e considerando os sintomas que também são manifestados pelo doente como consequências físicas da depressão. (31)





5.3.3 Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS)

A classe dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina inclui: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina. (63) Estes são frequentemente usados como antidepressivos de primeira linha, não só devido à sua eficácia, mas sobretudo pela sua boa tolerabilidade e baixo perfil de efeitos adversos. (31,66)

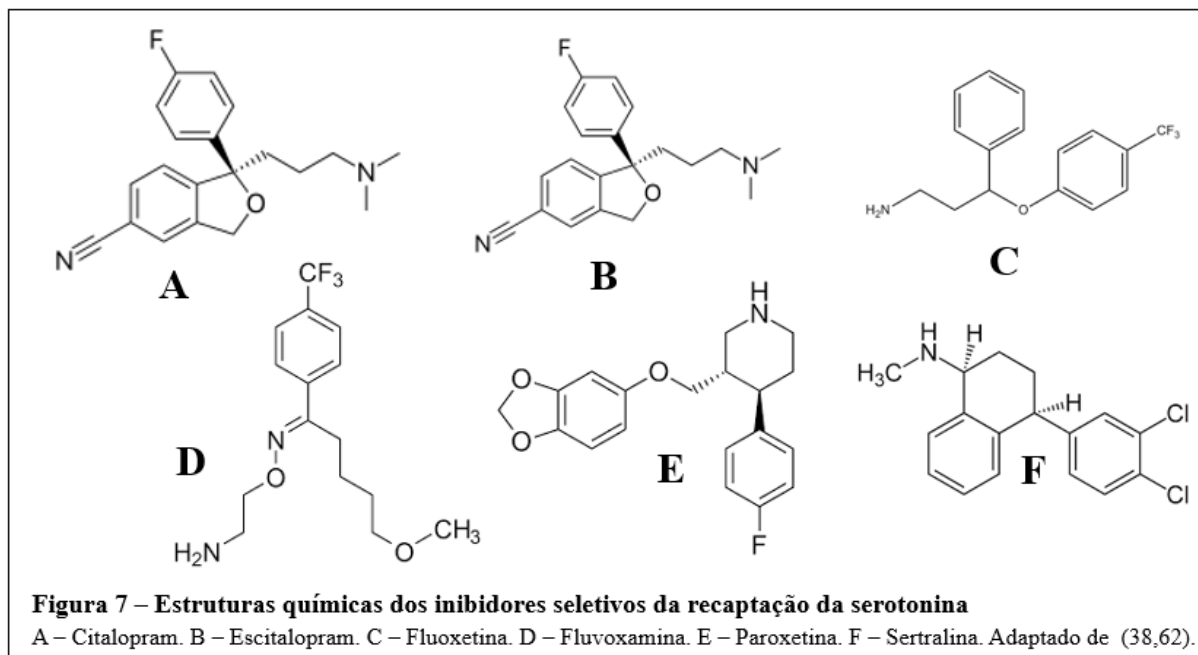
Os fármacos deste grupo variam quanto à sua estrutura e quanto à sua atividade de inibição da recaptação da serotonina. (63) Por exemplo, o citalopram e o escitalopram são enantiómeros, mas o escitalopram é mais potente do que o citalopram. (66)

A neurotransmissão serotoninérgica envolve pelo menos 14 tipos diferentes de recetores de serotonina pré- e pós-sinápticos. (66) Os ISRS diminuem de forma potente a ação dos recetores pré-sinápticos, impedindo a recaptação da serotonina e aumentando o tempo em que esta está disponível na fenda sináptica para atuar sobre os recetores pós-sinápticos. (66) No entanto, a inibição da recaptação da serotonina parece não ser suficiente para tratar a depressão: a inibição da recaptação tem início assim que se inicia a toma dos ISRS, mas o efeito terapêutico completo apenas se verifica 3 a 8 semanas após o início do tratamento. (66) A resposta clínica completa parece envolver outros efeitos a jusante, nomeadamente a produção de proteínas neuroprotetoras como o BDNF, em resposta ao aumento da serotonina na sinapse. (66,67)

Nenhum dos ISRS parece afetar os recetores α -adrenérgicos, histamínicos ou colinérgicos, à exceção da paroxetina (que antagoniza recetores colinérgicos, ainda que fracamente). (31) Esta é a razão pela qual são preferidos aos antidepressivos tricíclicos: não pela sua maior eficácia, mas pelo seu melhor perfil de efeitos adversos. (31) O perfil de efeitos adversos dos ISRS inclui: náuseas, xerostomia (sensação de boca seca), dores de cabeça, insónias ou sonolência, suores,

tremores, variações de peso, aumento do risco de hemorragia e de fraturas ósseas, sintomas extrapiramidais e hiponatremia. (66)

A escolha do ISRS a utilizar em cada doente depende da sua tolerância individual, da experiência do médico e do custo, já que a sua eficácia parece ser transversal a todos. Há que ter em conta, no entanto, alguns aspetos como o facto de não administrar ISRS em doentes tratados com iMAOs nas últimas 2 semanas, ou com outros fármacos serotoninérgicos, já que estes podem interagir e resultar numa síndrome serotoninérgica. (66)



5.3.4 Inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN)

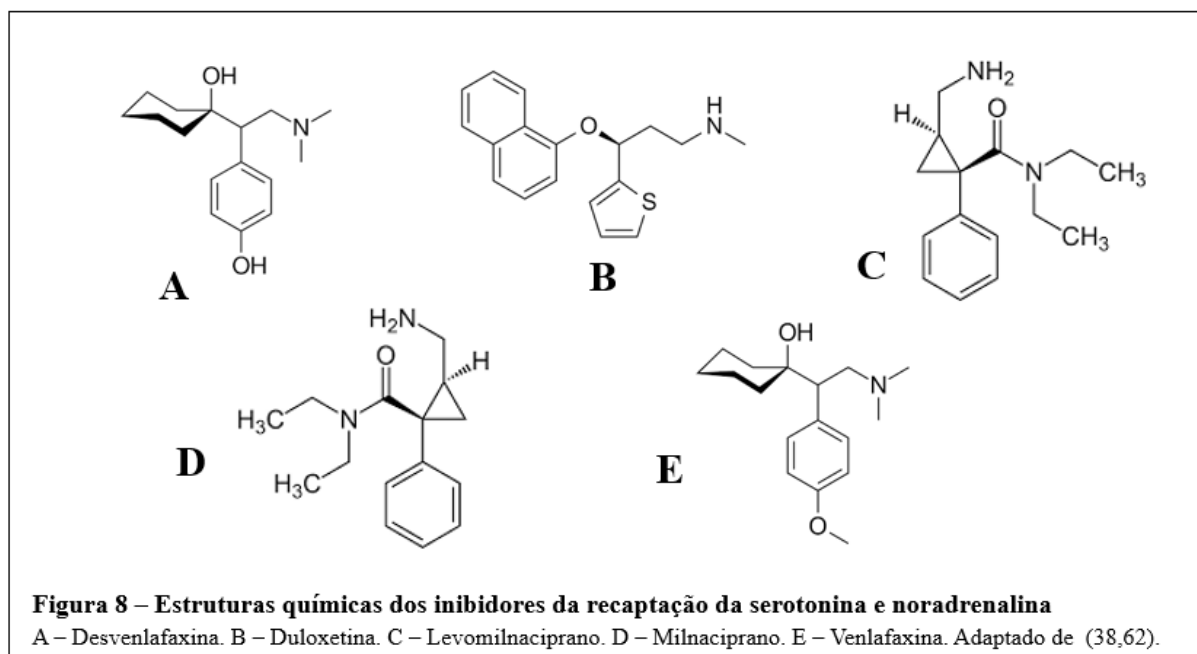
Os IRSN atuam sobre os recetores serotoninérgicos e noradrenérgicos e têm pouca ou nenhuma ação sobre os recetores colinérgicos, adrenérgicos, dopaminérgicos e histaminérgicos. (63) Esta classe inclui a desvenlafaxina, a duloxetina, o levomilnaciprano, o milnaciprano e a venlafaxina. (68)

A inibição dos dois recetores que são alvo destes fármacos desencadeia vários mecanismos homeostáticos que culminam na estimulação dos recetores pós-sinápticos. (63) Ainda assim, as moléculas desta classe variam na sua afinidade para os recetores da noradrenalina e da serotonina: a venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina são inibidores mais potentes da recaptção da serotonina do que da noradrenalina; já o milnaciprano e o levomilnaciprano bloqueiam preferencialmente a recaptção da noradrenalina. Para além da própria afinidade das moléculas, também a dose pode fazer variar a potência da inibição dos recetores. (68)

Os IRSN parecem ser mais eficazes como antidepressivos do que os ISRS, no entanto a diferença não é significativa. (31,68)

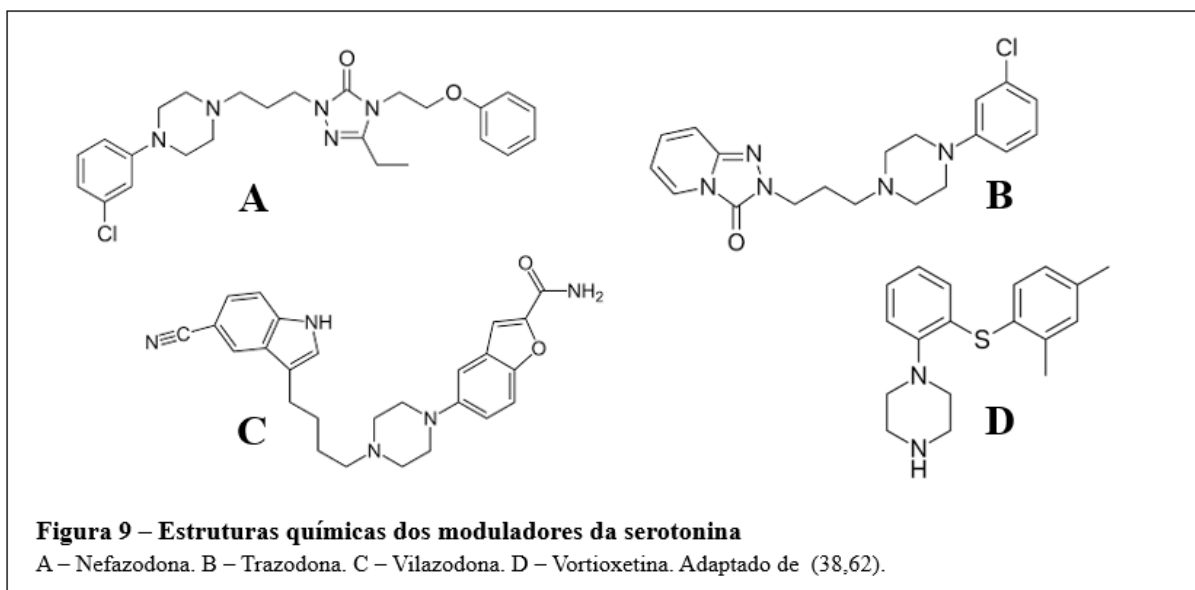
Apesar de não atuarem sobre os recetores colinérgicos, a ação dos IRSN sobre os recetores noradrenérgicos do sistema nervoso simpático resulta numa diminuição relativa do tónus parassimpático, que pode provocar efeitos "pseudoanticolinérgicos", como obstipação, retenção urinária e xerostomia. (68)

Estes fármacos são contraindicados em doentes que tenham sido medicados com iMAOs nas últimas 2 semanas, pelo risco de síndrome serotoninérgica e crise hipertensiva. (63) De igual modo, um doente que tome IRSN e se pretenda alterar para iMAO, deve também aguardar um período de 2 semanas sem tomar nenhum dos dois. (68)



5.3.5 Moduladores da serotonina

A classe dos moduladores da serotonina inclui: a nefazodona, a trazodona, a vilazodona e a vortioxetina. (69) Estes fármacos parecem aumentar a concentração de serotonina extracelular, através da combinação de mecanismos que envolvem transportadores e recetores de serotonina: os moduladores da serotonina antagonizam o recetor 5-HT_{2A} e também o 5-HT₁, enquanto os seus metabolitos são agonistas diretos do recetor 5-HT_{2C}, o que permite contrabalançar o efeito de aumento da serotonina e prevenir alguns efeitos adversos. (70) São tipicamente sedativos e, por isso, são muito utilizados em situações de distúrbios do sono. (31,69)



5.3.6 Antidepressivos atípicos

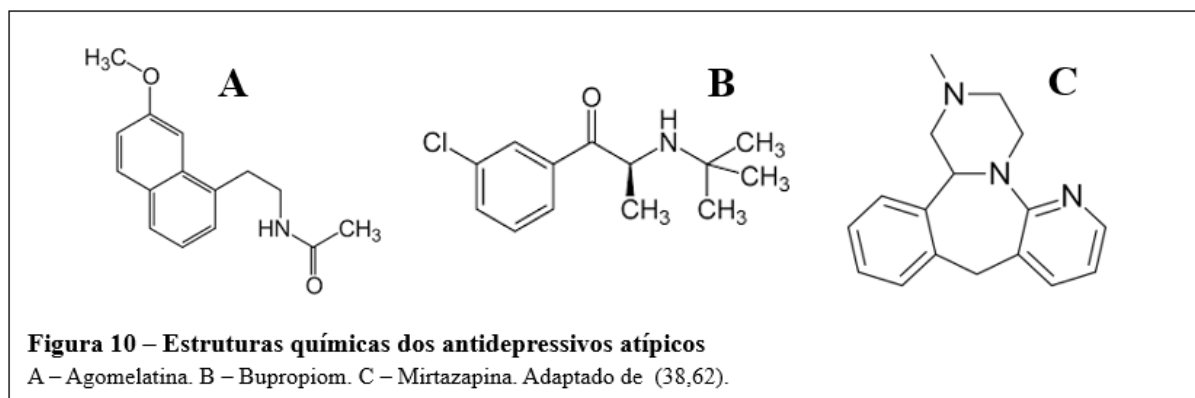
Os avanços na compreensão da neurofisiologia cerebral permitiram o desenvolvimento dos antidepressivos atípicos, que incluem: agomelatina, bupropiom e mirtazapina. (71) Estes são frequentemente utilizados em doentes depressivos que não consigam respostas adequadas com as restantes classes de antidepressivos ou que não tolerem os efeitos adversos dos ISRS utilizados em primeira linha. (71) Ainda assim, podem também ser utilizados em primeira linha caso tenham alguma particularidade interessante, por exemplo: o menor efeito sobre a função sexual ou o ganho de peso do bupropiom ou o efeito de sonolência ou aumento do apetite da mirtazapina. (71)

A agomelatina atua como agonista dos recetores da melatonina e parece fornecer efeitos benéficos sobre os distúrbios do sono, ajudando a restaurar os ritmos circadianos normais. Para além disto, este fármaco antagoniza o recetor serotoninérgico 5-HT_{2C}, o que promove a libertação de noradrenalina e dopamina. (71) Não tem efeito sobre os níveis de serotonina extracelular nem sobre a recaptção das monoaminas, nem sobre os recetores adrenérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos e histaminérgicos. (71) Tem a desvantagem de poder ser hepatotóxico, pelo que a sua utilização deve ser evitada em doentes com doença hepática. Outros efeitos adversos relevantes são: tonturas, insónias, parestesias, visão turva e sinusite. (71)

O bupropiom é considerado um inibidor da recaptção da noradrenalina e dopamina, já que inibe a recaptção pré-sináptica destes dois neurotransmissores (com maior efeito sobre a

dopamina). (71) Os efeitos adversos relacionam-se com a dose e destacam-se: tonturas, xerostomia, náuseas, insónias, dispepsia, tremores e convulsões. (71) O bupropiom tem um efeito ligeiramente estimulante (que pode ser interpretado como episódios de ansiedade e provocar insónias), mas que pode ser um bom partido em doentes deprimidos com sintomas como fadiga, hipersónia e dificuldades de concentração. (31,71)

A mirtazapina tem uma estrutura tetracíclica (apesar de não se relacionar com o antidepressivo tetracíclico maprotilina). (71) Este fármaco não é um inibidor da recaptação da noradrenalina nem da serotonina. A molécula antagoniza os recetores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos, o que resulta no aumento da libertação da noradrenalina e da serotonina. (71) Adicionalmente, bloqueia ainda os recetores pós-sinápticos serotoninérgicos 5-HT₂ e 5-HT₃, o que potencia a neurotransmissão mediada pela serotonina via recetores 5-HT₁. (71) Para além disso, tem afinidade para os recetores H₁ da histamina, o que lhe confere propriedades sedativas. (71) A mirtazapina tem baixa afinidade para os recetores colinérgicos, α_1 -adrenérgicos e dopaminérgicos. (71) De entre os principais efeitos adversos, destacam-se a sonolência e sedação e o aumento de peso e de apetite. (31,71)



5.3.7 Estabilizantes do humor

O lítio começou por ser usado como estabilizador do humor na depressão bipolar; contudo, atualmente é muito usado nos indivíduos com depressão recorrente que não controlam os seus sintomas com a terapêutica "convencional". (72) Por ter um mecanismo de ação distinto dos restantes antidepressivos que, de um modo geral, se relacionam todos com a regulação da disponibilidade de monoaminas nas sinapses; o lítio representa uma alternativa, para além de que é o único fármaco com uma eficácia anti-suicídio bem estabelecida e documentada. (72)

O mecanismo de ação do lítio também ainda não está bem estabelecido. Do ponto de vista morfológico, o lítio parece preservar ou aumentar o volume de estruturas cerebrais envolvidas na regulação emocional (córtex pré-frontal, hipocampo e amígdala). (72) A nível neuronal, o lítio reduz a neurotransmissão excitatória via dopamina e glutamato e aumenta a inibitória GABA, o que despoleta mecanismos compensatórios complexos que culminam na manutenção da homeostasia. (72) Já a nível intracelular e molecular, parece atuar sobre segundos mensageiros como o fosfatidilinositol, o AMPc e a proteína cinase C, modulando as vias de transdução de sinal. (72)

O lítio é um elemento químico e, como tal, não é metabolizado como as restantes moléculas. (72) Por esta razão, é necessário garantir que os doentes têm uma função renal adequada antes da sua administração. (72) Este fármaco é, assim, uma última linha terapêutica, porque também tem efeitos secundários significativos que requerem monitorização. (72) Mesmo em doses terapêuticas, podem verificar-se efeitos adversos como ataxia, tonturas, tremores, disartria, náuseas e vômitos. (72) Situações de intoxicação podem culminar em convulsões, coma e morte. (72)

5.4 Abordagens farmacoterapêuticas

Pela diversidade de antidepressivos disponíveis no mercado, em que as evidências científicas de superioridade de uns face a outros são muito escassas, a escolha do antidepressivo baseia-se fundamentalmente nas particularidades da doença, do doente e dos fármacos; nos efeitos adversos; nas indicações de tratamento de comorbilidades; nas interações com outros fármacos que possam estar a ser administrados concomitantemente e na experiência do prescritor. (61,73)

De um modo geral, a estratégia terapêutica envolve sempre três fases: (60)

1. fase aguda, que corresponde às primeiras 6 a 12 semanas, em que o tratamento pode incluir farmacoterapia ou outras intervenções biológicas ou psicológicas com o objetivo de reduzir, em pelos menos 75% a intensidade dos sintomas. (61,73) Nesta fase, deve manter-se uma monitorização clínica regular para avaliar a resposta à medicação e a ocorrência de efeitos adversos. (61,73) A primeira linha é o uso de antidepressivos, que devem ser prescritos logo na fase aguda da doença (começar por um único fármaco antidepressivo) e deve ser avaliada a sua efetividade no prazo máximo de 8 semanas a partir da data de início da terapêutica. (74) Se nesta altura ainda não se verificar uma redução de pelos menos 50% da intensidade dos sintomas, deve ser feita uma

reavaliação clínica do doente, reconsiderando o diagnóstico, pesquisando comorbidades e/ou fatores psicossociais e considerando a troca para outro antidepressivo com um mecanismo de ação diferente ou a associação de dois antidepressivos de classes diferentes. (74) Se o doente apresentar uma resposta parcial (redução de pelo menos 25% dos sintomas) e boa tolerabilidade no que respeita aos efeitos adversos, não atingindo a remissão às 6 semanas, o tratamento pode ser estendido para além das 6 semanas, mantendo o fármaco e considerando um aumento de dose, caso ainda não se tenha atingido o limite superior da margem terapêutica. (60)

2. fase de continuação, cujo objetivo é manter o doente assintomático por mais 4 a 9 meses, prevenindo recaídas, de modo que se possa considerar que o episódio depressivo está resolvido. (61,73) No caso de indivíduos num primeiro episódio depressivo esta fase não deve ser inferior a 6 meses; para indivíduos com história de dois episódios anteriores, o tratamento não deve ser inferior a 2 anos após a remissão, por haver um maior risco de recorrência. (61,73) Também durante a fase de continuação, o doente deve ser monitorizado de forma a identificar precocemente sinais de recaída e efeitos adversos. (61,73)
3. fase de manutenção, que engloba um período mais alargado no tempo, no qual se pretende prevenir novos episódios depressivos (61,73)

Importa referir que no caso de se substituir o antidepressivo por outro, da mesma classe ou de classe diferente, não se deve suspender subitamente, deve reduzir-se gradualmente a dose de um e aumentar lentamente a dose do que se introduz. (60) Isto é particularmente relevante se a substituição for entre antidepressivos de classes diferentes. (60)

5.5 Tratamento da depressão clínica no doente oncológico

O acompanhamento médico e tratamento do doente oncológico não deve limitar-se a um oncologista. Preferencialmente, o doente deve ser acompanhado por uma equipa multidisciplinar, que inclua, para além dos oncologistas, médicos de família, cirurgiões, psiquiatras, farmacêuticos e enfermeiros. (31,33) É imprescindível que sejam implementadas abordagens psicofarmacológicas, psicoterapêuticas e psicossociais para o tratamento da depressão, tendo em vista a minimização do sofrimento, a melhoria da qualidade de vida e da saúde em geral, não esquecendo a promoção da adesão à terapêutica. (33)

Um aspeto extremamente importante, e com efeito na minimização da depressão e da ansiedade do doente oncológico, é a forma e a qualidade da informação que lhe é transmitida pelos profissionais de saúde. (33) As estratégias de comunicação devem incentivar o doente a expressar as suas emoções acerca da doença, e as suas inseguranças e dúvidas devem ser respondidas de forma clara. (33)

Iniciar precocemente uma intervenção psiquiátrica ou farmacoterapêutica poderá influenciar positivamente o prognóstico da doença oncológica. (31) É razoável que, no doente oncológico que apresente história de episódios depressivos, sintomas de depressão que ainda não permitam formalizar um diagnóstico ou outros fatores de risco, sejam prescritos antidepressivos de forma profilática. (31) Não obstante, a medicação deve ser ajustada para cada doente, tendo em conta as suas necessidades, as diferentes características dos fármacos e fatores específicos da terapêutica oncológica instituída. (33)

Não deve ser descartada a possibilidade de ocorrerem reações específicas na administração de antidepressivos em associação com a quimioterapia, como por exemplo os efeitos anticolinérgicos e arritmisantes dos antidepressivos tricíclicos, os efeitos pró-eméticos dos ISRSs e as potenciais interações farmacocinéticas entre os antidepressivos e outros fármacos. (33)

Na verdade, um doente com cancro em estadios iniciais é muito semelhante ao típico doente que necessita de um antidepressivo. (31) Doentes com cancro podem ser tratados, por exemplo, com inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou outras classes, mantendo a segurança e eficácia dos fármacos, em doses semelhantes às usadas numa população sem doença oncológica. (31)

A seleção do antidepressivo depende de um conjunto de fatores: (31)

- O tipo dos sintomas manifestados. Por exemplo, um doente deprimido com agitação e insónias pode beneficiar de um antidepressivo com efeito sedativo, como sejam a trazodona ou a mirtazapina. (31) Por outro lado, doentes que apresentem fadiga ou lentificação psicomotora beneficiam mais de fármacos menos sedativos, como os ISRS ou os estimulantes do humor. (31) Os efeitos adversos dos antidepressivos podem também, assim, ser utilizados em benefício do doente. (33)
- Eventuais problemas de saúde concomitantes.

- Um exemplo é o facto de a duloxetina, um IRSN, para além de ter indicação no tratamento da depressão, também é eficaz no tratamento da dor neuropática induzida pela quimioterapia. (31)
- Os ADTs também têm propriedades analgésicas e podem potenciar a ação de analgésicos opióides que possam já estar a ser administrados. (31)
- Indivíduos com doenças cardiovasculares e/ou de idade avançada devem ser tratados com fármacos com baixo risco de provocar hipotensão ortostática, como a fluoxetina ou a sertralina. (31)
- Doentes com motilidade intestinal reduzida ou com retenção urinária, devem ser medicados com moléculas que provoquem efeitos anticolinérgicos mínimos, como os ISRS. (31)
- Em doentes com risco de convulsões, devem ser evitados fármacos com o bupropiom. (31)
- A *compliance* do doente para a toma de medicamentos. Certos antidepressivos existem apenas na forma de comprimidos; em doentes que não tenham facilidade e deglutir ou que tenham resistência a tomar comprimidos, fármacos com apresentações líquidas podem ser melhores opções - são exemplos a fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram, doxepina e nortriptilina. (31)
- O perfil de efeito de adversos dos fármacos e tolerância do doente. Embora não devam ser descartados os efeitos adversos das diferentes classes de fármacos e que podem ser prejudiciais ao doente, muitos desses efeitos podem ser usados em seu benefício, como sejam os efeitos de sedação em doentes agitados ou a estimulação do apetite em doentes com anorexia. (31)

De um modo geral a eficácia e o perfil de efeitos adversos tornam os ISRS atrativos para alguns doentes com cancro. (31) Estes fármacos provocam menos arritmias cardíacas, hipotensão e efeitos anticolinérgicos do que os antidepressivos tricíclicos. (31) Por outro lado, os ADTs são também frequentemente utilizados em doentes oncológicos, nos quais até se verificam respostas terapêuticas com doses menores do que em doentes fisicamente saudáveis. (31)

Doentes com cancro e depressão são geralmente mais reativos à evolução da doença e ao efeito desta nas suas vidas. (31) Muitas vezes, algumas intervenções psicoterapêuticas, comportamentais e psicossociais podem ajudar doentes, famílias e cuidadores a melhorar

as suas capacidades para lidar com a doença, através de estratégias educacionais, comportamentais e psicossociais. (31)

5.6 Fármacos que podem ter interação com fármacos utilizados em oncologia

Para cada doença estão identificados um conjunto de fármacos e de abordagens farmacológicas e farmacoterapêuticas que, quando bem implementadas, conduzem ao seu tratamento. (75) No entanto, muitas das doenças não surgem isoladas e o facto de um mesmo doente sofrer diferentes patologias obriga a que se façam associações de fármacos. (75) Se cada fármaco já tem as suas particularidades a nível de mecanismo de ação, efeitos adversos e margem terapêutica, ao associar diferentes fármacos com diferentes especificidades, surge um novo problema: o das interações medicamentosas (para além da possibilidade de ocorrerem interações entre medicamentos e alimentos, por exemplo). (75)

Não sendo exceção, a administração concomitante de antidepressivos e antineoplásicos para o tratamento da depressão em doentes oncológicos pode resultar em potenciais interações fármaco-fármaco. (76) Estas interações podem revelar-se preocupantes, tendo em conta que estes fármacos têm tipicamente margens terapêuticas estreitas e curvas dose-toxicidade particulares. (77) Alterações mínimas na concentração plasmática dos fármacos podem resultar em efeitos sub-terapêuticos ou tóxicos, em resultados de interações que tanto podem ser farmacocinéticas como farmacodinâmicas. (77)

As interações farmacocinéticas resultam, na generalidade dos casos, da inibição ou indução de isoenzimas do citocromo P450. (78) De facto, a maioria dos antidepressivos e antineoplásicos são metabolizados por este sistema enzimático. (78) Por outro lado, interações farmacodinâmicas podem acontecer sempre que a administração simultânea de dois fármacos leva à alteração do efeito terapêutico ou tóxico, sendo que os fármacos podem agir de forma aditiva, sinérgica ou antagónica. (78)

Alguns exemplos:

- A fluvoxamina inibe o CYP3A4 e pode aumentar a concentração agentes alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida), de taxanos (docetaxel, paclitaxel), de alcalóides da vinca (vincristina, vinblastina), ou ainda de corticosteróides (dexametasona). (79) Alguns antineoplásicos podem também inibir o sistema do CYP450, nomeadamente a

isoenzima CYP2B6, pela qual é metabolizado o bupropiom. (80) Um exemplo particular é a doxorrubicina, que é metabolizada pela CYP2D6 e inibe a CYP2B6, ao passo que o bupropiom é metabolizado pela CYP2B6 e inibe a CYP2D6 – a administração simultânea destes fármacos culmina no aumento das concentrações plasmáticas de ambos. (78)

- A procarbazina, concomitantemente com antidepressivos tricíclicos, ISRS, IRSN, mirtazapina ou moclobemida pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, em resultado de uma hiperestimulação do recetor 5-HT_{1A}. Relativamente à moclobemida esta interação pode ser explicada pelo efeito aditivo na inibição da MAO. (81)
- Em associação com a selegilina, a procarbazina aumenta o risco de crise hipertensiva por sinergismo dos efeitos simpaticomiméticos de ambos os fármacos, que resultam numa libertação exacerbada de noradrenalina. (82)
- O tamoxifeno e a doxorrubicina, juntamente com ADT, provocam arritmias graves em resultado de uma interação farmacodinâmica do tipo aditivo, com consequências como o prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes*. (83)
- O irinotecano inibe o metabolismo do citalopram pelo CYP3A4. (84)
- A fluoxetina, a fluvoxamina, a amitriptilina e a nortriptilina podem reduzir a metabolização de inibidores tirosina cinase como o erlotiib e o gefitinib. (78)

De um modo geral, a sertralina e o citalopram são os fármacos que parecem ter menor propensão para interações e que tendem a ser melhor tolerados por doentes oncológicos. (32) Ainda assim, em todas as situações é relevante fazer uma monitorização estreita das concentrações dos fármacos e da sintomatologia manifestada pelos doentes, no sentido de se identificar em tempo útil interações desconhecidas e evitar consequências indesejáveis. (78)

Tabela 1 – Sistematização da classificação dos antidepressivos, mecanismos de ação, efeitos adversos e interações medicamentosas com relevância em oncologia

Classe terapêutica	Exemplos de fármacos	Mecanismo de ação	Efeitos adversos mais relevantes	Interações relevantes na área da oncologia
Inibidores da MAO	Isocarboxamida, Moclobemida, Fenzilina, Selegilina, Tramiciopromina	Antagonismo, reversível ou irreversível da MAO-A e/ou da MAO-B.	Cries hipertensivas, síndrome serotoninérgica	Procarbazina + Moclobemida: risco de síndrome serotoninérgica Procarbazina + Selegilina: risco de crise hipertensiva
Antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos	Imipramina, Amitriptilina, Amoxapina, Clomipramina, Desipramina, Doxepina, Nortriptilina, Protriptilina, Trimipramina, Maprotilina	Inibição da recaptação da serotonina (sobretudo aminas terciárias) e/ou da noradrenalina (principalmente aminas secundárias)	Arritmias, efeitos anticolinérgicos, efeitos anti-histaminicos, disfunção sexual, diaforese, tremores	Procarbazina: risco de síndrome serotoninérgica Tamoxifeno e Doxorubicina: arritmias graves Amitriptilina e Nortriptilina reduzem a metabolização de inibidores tirosina cinase
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina	Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina	Inibição dos receptores serotoninérgicos	Perfil de efeitos adversos favorável	Fluoxetina inibe o CYP3A4, aumentando a concentração de agentes alquilantes, taxanos, alcalóides da vinca e corticosteróides. Procarbazina: risco de síndrome serotoninérgica Irinotecano inibe metabolismo do Citalopram via CYP3A4 Fluoxetina e Fluvoxamina reduzem a metabolização de inibidores tirosina cinase
Inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina	Desvenlafaxina, Duloxetina, Levomilnaciprano, Milnaciprano, Venlafaxina	Inibição dos receptores serotoninérgicos e noradrenérgicos	Síndrome serotoninérgica, crises hipertensivas, efeitos “pseudoanticolinérgicos”: obstipação, retenção urinária, xerostomia	Procarbazina: risco de síndrome serotoninérgica
Moduladores da serotonina	Nefazodona, Trazodona, Vilazodona, Vortioxetina	Antagonismo dos receptores 5-HT _{2A} e 5-HT ₁	Sedação	
Antidepressivos atípicos	Agomelatina	Agonismo dos receptores da melatonina e antagonismo do receptor 5-HT _{2C}	Hepatotoxicidade, tonturas, insônias, parestesias, visão turva, sinusite	
	Bupropiom	Inibição da recaptação da noradrenalina e dopamina	Tonturas, xerostomia, náuseas, insônias, dispepsia, tremores, convulsões	Doxorubicina inibe o CYP2B6, comprometendo a metabolização do Bupropiom. Bupropiom inibe o CYP2D6, comprometendo a metabolização da Doxorubicina.
Estabilizantes do humor	Mirtazapina	Agonismo dos receptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos e bloqueio dos receptores pós-sinápticos 5-HT _{1,2,5} -HT ₃	Sedação, sonolência, aumento de peso e de apetite	Procarbazina: risco de síndrome serotoninérgica
	Lítio	Mecanismo de ação pouco estabelecido	Ataxia, tonturas, tremores, disartria, náuseas, vômitos	

6 O papel do farmacêutico no acompanhamento da depressão no doente oncológico

“A primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e bem-estar do doente e do cidadão em geral” e “promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança”. (85)

O diagnóstico da depressão é um ato médico, mas o farmacêutico pode ter uma intervenção importante no mesmo, estando atento aos sintomas de alerta para que a patologia possa ser identificada o mais rápido possível e para que o doente seja acompanhado e devidamente tratado. (19)

Também no que respeita ao acompanhamento da terapêutica do doente, o farmacêutico assume um papel fundamental: mais facilmente o doente se dirige à farmácia com queixas de que já não se sentia bem antes de iniciar a terapêutica e de que ainda está a piorar; ou chega mesmo a abandonar a medicação, do que procura uma nova consulta médica. A este nível, o farmacêutico deve ter uma voz ativa, transmitindo ao doente que: (86,87)

- É bastante provável que os efeitos adversos se manifestem primeiro que os efeitos terapêuticos, mas que estes são passageiros e é importante não interromper a toma da medicação. (38)
- Os antidepressivos podem demorar cerca de 4 a 6 semanas a atingir o seu efeito máximo. Uma vez mais, é importante estimular o doente a não abandonar a terapêutica. (38)
- Para a maioria dos fármacos existe uma vasta gama de dosagens disponíveis e o doente deve ser informado de que deve reportar o que sente. Por vezes, um ligeiro aumento ou redução de doses; ou até uma alteração na hora da toma pode ser significativo para atenuar efeitos adversos específicos. (38)
- Quando se inicia uma fase de redução de dose, é possível que surjam sintomas de descontinuação, mas estes são geralmente ligeiros e autolimitados (duram cerca de uma semana). No entanto, estes sintomas podem ser graves se a terapêutica for interrompida subitamente. (60)

Sobretudo em doentes fidelizados a uma farmácia, é relativamente fácil avaliar e acompanhar a adesão à terapêutica. (19) O farmacêutico deve assumir um papel ativo, garantindo que o doente não desiste da terapêutica quando se manifestam os primeiros efeitos adversos nem,

mais tarde, quando se começa a sentir melhor mas a depressão ainda não está curada e ainda existe o risco de recaídas. (19)

Enquanto profissional do medicamento, o farmacêutico conhece as especificidades dos fármacos e está capacitado para o aconselhar sobre alterações e cuidados simples, mas com impacto significativo no sucesso terapêutico e no efeito dos fármacos. (19) Um exemplo é o risco de crises hipertensivas em doentes medicados com iMAOs (em particular os irreversíveis) – o farmacêutico pode, e deve, alertar o doente para este risco e pode apresentar soluções para o evitar: por exemplo, evitando ou reduzindo o consumo de alimentos ricos em tiramina. (38)

Um outro fator que leva muitos doentes a abandonar a terapêutica é a despesa na farmácia. Certos doentes polimedicados não têm capacidade de suportar as despesas com a sua medicação. (19) Não só na área da depressão, mas em todas as outras, o farmacêutico pode assumir um importante papel, mostrando aos doentes quais as opções de medicamentos genéricos mais económicos, ou identificando medicamentos da mesma classe que os prescritos para o doente mas que tenham genéricos ou genéricos mais baratos. Com esta informação, e com o apoio do médico, o doente pode encontrar alternativas mais económicas e igualmente eficazes. (19)

Independentemente das várias áreas em que o farmacêutico intervém, sem dúvida de que é na farmácia hospitalar e na farmácia comunitária que o seu papel é mais ativo no acompanhamento das doenças do foro psiquiátrico como a depressão. (53) Em ambiente hospitalar, o acesso ao processo clínico dos doentes e a proximidade com os médicos e outros profissionais de saúde são armas poderosas que podem ser usadas a favor do doente. (53) Por outro lado, na farmácia comunitária, a relação que o farmacêutico estabelece com o doente é mais pessoal, dá espaço à criação de um relacionamento de confiança, que também pode ser uma boa ferramenta na gestão da saúde mental dos doentes em geral e dos doentes oncológicos com depressão em particular. (53,86,87)

O envolvimento do farmacêutico no acompanhamento dos doentes deprimidos é crucial, tendo em consideração as características particulares do tratamento farmacológico: o atraso no aparecimento dos resultados clínicos, os riscos associados à descontinuação abrupta da terapêutica sem a indicação médica e ainda os vários efeitos adversos e interações medicamentosas que podem surgir. (59) São exemplos de possíveis intervenções do farmacêutico na gestão da saúde mental:

- Incluir os cuidados centrados na saúde mental no quadro de serviços prestados em farmácia comunitária, aproveitando a relação próxima do doente com a farmácia comunitária, e o reconhecido conhecimento e formação dos farmacêuticos nesta área. (86,88–90)
- Rastrear e identificar precocemente distúrbios do foro psiquiátrico, dando a devida atenção a sinais e sintomas de alerta e encaminhando os doentes para ajuda médica sempre que se revelar necessário. (53,88,91)
- Promover e garantir o uso responsável do medicamento, incentivando e monitorizando a adesão à terapêutica, certificando-se que “o medicamento certo, na dose certa e no momento certo” está ao alcance do doente certo, com a indicação certa e os cuidados certos. (55,92)
- Vigiar e acompanhar a saúde física dos doentes com problemas de saúde mental, que podem culminar em doenças crónicas físicas com um prognóstico tanto melhor quanto mais cedo forem implementadas estratégias terapêuticas e quanto melhor forem geridos os fatores de risco. (93–95)
- Contribuir para a literacia em saúde dos doentes e respetivos familiares e/ou cuidadores, mostrando-se disponível para fornecer informação, esclarecer dúvidas e receios e combater o estigma social associado a determinadas doenças. (96–99)

7 Interface da depressão e da dor no doente oncológico

Todas as pessoas sentem dor, nem todas da mesma forma, nem todas com a mesma tolerância.

(100) A dor é uma experiência subjetiva complexa, e para além de ser uma sensação desagradável, a sua perceção é influenciada por motivações pessoais, sociais e culturais. (100)

A dor é considerada uma das maiores ameaças à qualidade de vida dos doentes oncológicos e o seu tratamento é uma das prioridades a considerar nos cuidados de saúde prestados a estes indivíduos. (101)

Mais de 70% dos doentes oncológicos sentem dor, quer provocada pela doença, quer pelo tratamento. (102) Entre os doentes com cancros em estadios avançados, 40 a 50% descrevem a dor como moderada a intensa e 25 a 30% descrevem-na como máxima. (102)

Entre os fatores que promovem a depressão e outras doenças psiquiátricas no doente oncológico, nomeiam-se, por exemplo: o estado avançado da doença oncológica, história de episódios psiquiátricos e padrões intensos de dor ou dor não controlada. (29)

A dor tem um profundo impacto a nível psicológico e estima-se que 15% dos doentes com dor oncológica sofrem de depressão. (103) A relação da dor oncológica com a depressão e outras afeções psiquiátricas nem sempre é linear e de fácil compreensão, no entanto são claras as repercussões negativas na qualidade de vida e o sofrimento que provoca tanto aos doentes como aos familiares. (103)

Períodos longos de dor estão correlacionados com o aparecimento de sintomas depressivos. (33) Pelo contrário, a ausência de dor está associada a um menor número de episódios depressivos e de ideação suicida. Esta relação, entre a depressão e a dor, é bidirecional: a dor favorece o aparecimento da depressão e a depressão pode agravar os episódios de dor. (33) Deste modo, para além dos efeitos na qualidade de vida dos doentes, o tratamento da dor revela-se fundamental na prevenção e tratamento da depressão. (33)

8 Conclusão e perspectivas futuras

A depressão tem sido associada a uma pior qualidade de vida, a uma menor adesão à terapêutica e a maiores taxas de mortalidade. O tratamento para a depressão existe e é eficaz, quer no âmbito da psicoterapia quer a nível da farmacoterapia. É extremamente importante o acompanhamento dos doentes e o investimento na terapêutica. Para além de subtratada, a depressão é subdiagnosticada e, como tal, deve haver uma aposta no diagnóstico, já que um maior número de casos identificados representa um maior número de casos potencialmente tratados. Por si só, a depressão representa uma grande preocupação para os doentes e profissionais de saúde e é uma área onde é crucial investir.

O cancro, por sua vez, é também uma patologia que afeta em muito a qualidade de vida dos doentes, porque se trata de uma doença com um diagnóstico complicado, um prognóstico reservado e certos doentes podem não ter capacidade para lidar com toda a informação. Adicionalmente, o tratamento prolonga-se durante muito tempo e tem consequências diretas na vida dos doentes: quer a nível físico, funcional, mental e social.

Os doentes oncológicos têm uma prevalência de depressão bastante superior à que se verifica na população em geral. Os fatores por isso responsáveis são variados, complexos e de difícil gestão. Se, individualmente, a depressão e o cancro são quadros muito pesados para os doentes e são áreas que representam grandes preocupações para os profissionais de saúde, quando surgem como consequência um do outro, o problema torna-se ainda mais grave e mais relevante.

Neste sentido, abre-se uma janela de oportunidades de intervenção dos profissionais de saúde no acompanhamento dos doentes, na monitorização da sua terapêutica, na gestão de efeitos adversos e na prestação de informação. Para que se alcancem os melhores resultados, é imprescindível que sejam construídas equipas multidisciplinares, com profissionais qualificados em diferentes áreas, cujas intervenções se complementem e valorizem.

Daqui se destaca o papel do farmacêutico no acompanhamento da depressão no doente oncológico. O farmacêutico está envolvido em todas as fases do ciclo de vida do medicamento e pode também estar envolvido em todas as fases do ciclo da doença: desde o diagnóstico, ao tratamento e ao acompanhamento/monitorização dos doentes.

Apesar de tudo, verificam-se algumas barreiras que dificultam a intervenção do farmacêutico, nomeadamente a falta de informação sobre o doente e o tratamento (caso o doente não seja

fidelizado a uma farmácia ou a um hospital); a falta de tempo para atendimentos personalizados e sistematizados na farmácia comunitária e ainda a falta de capacidade dos sistemas de saúde para oferecer adequados cuidados a nível psiquiátrico.

Não obstante as limitações referidas, a depressão pode e deve ser devidamente diagnosticada e tratada; os doentes oncológicos podem e devem ser acompanhados e monitorizados no que respeita à sua saúde mental e os profissionais de saúde podem e devem manter-se atentos e empenhados na prevenção, identificação, tratamento, acompanhamento e monitorização dos episódios de depressão nos doentes oncológicos.

O caminho é este, mas ainda há muito que andar.

9 Referências Bibliográficas

1. Zimovetz EA, Wolowacz SE, Classi PM, Birt J. Methodologies used in cost-effectiveness models for evaluating treatments in major depressive disorder: A systematic review. *Cost Eff Resour Alloc.* 2012;10:1–18.
2. Renee D. Goodwin. Depression Prevalence From 2015 to 2020: The Widening Treatment Gap. *Am J Prev Med.* 2022;63(5):726–33.
3. Zedong Li JL. Anxiety and depression in the post-pandemic era: concerns about viral mutation and re-outbreak. *BMC Psychiatry.* 2022;22(678).
4. WHO. COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide: wake-up call to all countries to step up mental health services and support [Internet]. [cited 2023 Jul 1]. Available from: [who.int/news/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide](https://www.who.int/news/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide)
5. Chong SA, Mok YM, Subramaniam M. Depression: Let's talk. *Ann Acad Med Singapore.* 2017;46(4):121–3.
6. Hailey Meaklim Mp. Pre-existing and post-pandemic insomnia symptoms are associated with high levels of stress, anxiety and depression globally during the COVID-19 pandemic. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(10):2085–97.
7. Carvalho Á. Depressão e outras perturbações mentais comuns: Enquadramento global e nacional e referência de recurso em casos emergentes. Direção-Geral da Saúde [Internet]. 2018;3–15. Available from: <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/dms2017-depressao-e-outras-perturbacoes-mentais-comuns-pdf.aspx>
8. OECD. Health at a Glance 2019: OECD Indicators [Internet]. OECD; 2020. (Health at a Glance). Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2019_4dd50c09-en
9. Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: Mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry.* 2003;54(3):269–82.
10. Depressive disorder (depression) [Internet]. who.int. 2023 [cited 2023 Jun 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
11. Rivest J, Levenson J. Clinical features and diagnosis of psychiatric disorders in patients with cancer: Overview - UpToDate. 2019;1–36. Available from: www.uptodate.com

12. Jacynthe Rivest. Clinical features, assessment, and diagnosis of unipolar depressive disorders in patients with cancer. *UpToDate*. 2020;1–12.
13. Pan C, Wu J, Zheng S, Sun H, Fang Y, Huang Z, et al. Depression accelerates gastric cancer invasion and metastasis by inducing a neuroendocrine phenotype via the catecholamine/ β 2-AR/MACC1 axis. *Cancer Commun*. 2021;41(10):1049–70.
14. Depression Rate by Country [Internet]. <https://wisevoter.com/>. 2023 [cited 2023 Jun 20]. Available from: <https://wisevoter.com/country-rankings/depression-rate-by-country/#portugal>
15. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* [Internet]. 2015 Aug;386(9995):743–800. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615606924>
16. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* [Internet]. 2012 Dec;380(9859):2163–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612617292>
17. Alonso J, Benjet C, Chiu WT, Florescu S, Girolamo G De, Gureje O, et al. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: Results from the WHO World Mental Health (WMH) Surveys. 2019;48(9):1560–71.
18. De Aquino JP, Londono A, Carvalho AF. An Update on the Epidemiology of Major Depressive Disorder Across Cultures. In: *Understanding Depression* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2018. p. 309–15. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-981-10-6580-4_25
19. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299–312.
20. Heim C, Binder EB. Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene–environment interactions, and epigenetics. *Exp Neurol* [Internet]. 2012 Jan;233(1):102–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014488611004043>

21. Kessler RC, Bromet EJ. The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annu Rev Public Health* [Internet]. 2013 Mar 18;34(1):119–38. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409>
22. Hirschfeld RMA. The Epidemiology of Depression and the Evolution of Treatment. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2012 Jul;73(suppl 1):5–9. Available from: <http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10007973>
23. Moffitt TE, Caspi A, Taylor A, Kokaua J, Milne BJ, Polanczyk G, et al. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychol Med* [Internet]. 2010 Jun 1;40(6):899–909. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291709991036/type/journal_article
24. WHO. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization; 2017.
25. Woody CA, Ferrari AJ, Siskind DJ, Whiteford HA, Harris MG. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2017;219:86–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.003>
26. Miller L, Campo J V. Depression in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385(5):445–9.
27. WHO. Global Cancer Observatory [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 1]. Available from: gco.iarc.fr
28. Linden W, Vodermaier A, Mackenzie R, Greig D. Anxiety and depression after cancer diagnosis: prevalence rates by cancer type, gender, and age. *J Affect Disord* [Internet]. 2012 Dec 10;141(2–3):343–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.03.025>
29. Gundugurti P, Bhattacharyya R, Koneru A. Management of psychiatric disorders in patients with cardiovascular diseases. *Indian J Psychiatry*. 2022;64(8):S355–65.
30. Bultz BD, Carlson LE. Emotional Distress: The Sixth Vital Sign in Cancer Care. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Sep 10;23(26):6440–1. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.02.3259>
31. Gundugurti P, Bhattacharyya R, Koneru A. Management of psychiatric disorders in patients with cancer. *Indian J Psychiatry*. 2022;64(8):S355–65.

32. Pitman A, Suleman S, Hyde N, Hodgkiss A. Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ* [Internet]. 2018 Apr 25;361(April):k1415. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.k1415>
33. Trancas B, Cardoso G, Luengo A, Vieira C, Reis D. DepressãO no doente oncológico: Considerações Diagnósticas e Terapêuticas. *Acta Med Port.* 2010;23(6):1101–12.
34. Götze H, Brähler E, Gansera L, Schnabel A, Gottschalk-Fleischer A, Köhler N. Anxiety, depression and quality of life in family caregivers of palliative cancer patients during home care and after the patient’s death. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018;27(2):1–8.
35. McDaniel JS. Depression in Patients With Cancer. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1995 Feb 1;52(2):89. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.1995.03950140007002>
36. Massie MJ. Prevalence of Depression in Patients With Cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* [Internet]. 2004 Jul 1;2004(32):57–71. Available from: <https://academic.oup.com/jncimono/article-lookup/doi/10.1093/jncimonographs/lgh014>
37. Fallowfield L, Ratcliffe D, Jenkins V, Saul J. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2001 Apr 15;84(8):1011–5. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1054/bjoc.2001.1724>
38. Baldessarini RJ, Tarazi FI. Drug Therapy of Depression and Anxiety Disorders. In: Brunton LL, editor. *Goodman & Gilman’s: The Pharmacological Basis of Therapeutics* [Internet]. 13th ed. New York, NY; 2006. p. 429–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378608018300023>
39. Coryell W. Unipolar depression in adults: Course of illness. *UpToDate* [Internet]. 2016;1–15. Available from: www.uptodate.com
40. Haihua Tian, Zhenyu Hu, Jia Xu CW. The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics. *MedComm.* 2022;3(3).
41. Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry.* 9(3):155–61.
42. Emmanuel Jesulola, Peter Micalos JJB. Understanding the Pathophysiology of Depression: From Monoamines to the Neurogenesis Hypothesis model - are we there yet? *Behav Brain Res.* 2017;

43. Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, Barbui C, Hotopf M. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(4).
44. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013. 155–168 p.
45. *International Classification of Diseases* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 22]. Available from: icd.who.int/browse10/2019/en#/F30-F39
46. Stiefel F, Trill M, Berney A, Olarte J, Razavi D. Depression in palliative care: a pragmatic report from the Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. *Support Care Cancer* [Internet]. 2001 Oct 22;9(7):477–88. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s005200100244>
47. Miovic M, Block S. Psychiatric disorders in advanced cancer. *Cancer* [Internet]. 2007 Oct 15;110(8):1665–76. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.22980>
48. Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KRR, et al. Mood Disorders in the Medically Ill: Scientific Review and Recommendations. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2005 Aug;58(3):175–89. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322305005743>
49. Mayou R, Hawton K. Psychiatric Disorder in the General Hospital. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1986 Aug 29;149(2):172–90. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000212816/type/journal_article
50. Annunziata MA, Muzzatti B, Bidoli E, Flaiban C, Bomben F, Piccinin M, et al. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) accuracy in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2020;28(8):3921–6.
51. Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, Gruman J, Champion VL, Massie MJ, et al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 May 20;32(15):1605–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733793>
52. Holland JC, Andersen B, Breitbart WS, Buchmann LO, Compas B, Deshields TL, et al. Distress management. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2013 Feb 1;11(2):190–209. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23411386>

53. Rubio-Valera M, Chen T, O'Reilly C. New Roles for Pharmacists in Community Mental Health Care: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2014 Oct 21;11(10):10967–90. Available from: <http://www.mdpi.com/1660-4601/11/10/10967>
54. Palha J, Palha F. Perspetiva sobre a Saúde Mental em Portugal. *Gaz Médica* [Internet]. 2018 Feb 22; Available from: <https://www.gazetamedica.pt/index.php/gazeta/article/view/110>
55. Teixeira JM. Guia essencial para jornalistas sobre saúde mental. *Informemente*. 2016;
56. Zarea K, Fereidooni-Moghadam M, Hakim A. Adherence to Medication Regimen in Patients with Severe and Chronic Psychiatric Disorders: A Qualitative Study. *Issues Ment Health Nurs* [Internet]. 2016 Nov 29;37(11):868–74. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01612840.2016.1239147>
57. Cardoso AMP. Adesão ao tratamento nas perturbações psiquiátricas graves. 2016;I:1–345. Available from: [https://run.unl.pt/bitstream/10362/20387/1/Cardoso Ana Margarida TD 2016.pdf](https://run.unl.pt/bitstream/10362/20387/1/Cardoso%20Ana%20Margarida%20TD%202016.pdf)
58. Amado ALM. Terapêutica com antidepressivos e o contributo do Farmacêutico. 2016;1–69.
59. Kamusheva M, Ignatova D, Golda A, Skowron A. <p>The Potential Role of the Pharmacist in Supporting Patients with Depression – A Literature-Based Point of View</p>. *Integr Pharm Res Pract*. 2020;Volume 9:49–63.
60. Direcção-Geral da Saúde. Normas DGS: Terapêutica Farmacológica da Depressão maior e da sua Recorrência no Adulto. *Direcção geral de Saúde*. 2012;034/2012:1–21.
61. Grassi L, Nanni MG, Rodin G, Li M, Caruso R. The use of antidepressants in oncology: A review and practical tips for oncologists. *Ann Oncol*. 2018;29(1):101–11.
62. Ciraulo DA, Shader RI. *Pharmacotherapy of depression: Second edition*. *Pharmacotherapy of Depression: Second Edition*. 2011. 1–423 p.
63. Luellmann H, Mohr K, Hein L, Bieger D. *Therapy of Depressive Illness. Color Atlas Pharmacol*, Third Ed. 2005;226–31.
64. Hirsch M, Birnbaum RJ. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs): Pharmacology, administration, safety, and side effects. *UpToDate* [Internet]. 2021;1–28. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/monoamine-oxidase-inhibitors-maoispharma>

cology-administration-safety-and-side-effects?topicRef=1725&source=see_link

65. Hirsch M, Byrne PPR, Solomon D. Tricyclic and tetracyclic drugs: Pharmacology, administration, and side effects. UpToDate. 2016;1–16.
66. Birnbaum RJ, Hirsch M. Selective serotonin reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects - UpToDate. UpToDate [Internet]. 2020;1–20. Available from: https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/selective-serotonin-reuptake-inhibitors-pharmacology-administration-and-side-effects?search=selective-serotonin-reuptake-inhibitors-pharmacology-administration-and-side&source=search_result&selectedTitl
67. Lavergne F, Jay TM. Antidepressants Promote and Prevent Cancers. *Cancer Invest* [Internet]. 2020;38(10):572–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/07357907.2020.1817481>
68. Hirsch M, Birnbaum RJ. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs): Pharmacology, administration, and side effects. UpToDate [Internet]. 2014;1–11. Available from: http://www.uptodate.com/contents/serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-snr-is-pharmacology-administration-and-side-effects?source=see_link
69. Michael Hirsch RJB. Serotonin modulators: Pharmacology, administration, and side effects. UpToDate. 2018;1–23.
70. Cantarelli MDG, Marcolin MA. Trazodone: Pharmacology and drug interactions. *Rev Psiquiatr Clin*. 2006;33(6):329–36.
71. Hirsch M, Bimbaum RJ. Atypical antidepressants: Pharmacology, administration, and side effects. UpToDate®. 2016;1–10.
72. Bschor T. Lithium in the treatment of major depressive disorder. *Drugs*. 2014;74(8):855–62.
73. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540–60.
74. Macqueen G, Santaguida P, Keshavarz H, Jaworska N, Levine M, Beyene J, et al. Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Failed Antidepressant Treatment Response in Major Depressive Disorder, Dysthymia, and Subthreshold Depression in

- Adults. *Can J Psychiatry*. 2017;62(1):11–23.
75. Levy RH, Ragueneau-Majlessi I. Past, Present, and Future of Drug–Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(6):1286–8.
76. Yap Ky-L, Tay Wl, Chiu Wk, Chan A. Clinically relevant drug interactions between anticancer drugs and psychotropic agents. *Eur J Cancer Care (Engl)* [Internet]. 2011 Jan;20(1):6–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2354.2009.01113.x>
77. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. 1010Drug–drug interactions in oncology: Why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2005 Aug;55(2):117–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1040842805000582>
78. Chan A, Ng TR De, Yap KY. Clinically–relevant anticancer-antidepressant drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2012 Feb 23;8(2):173–99. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425255.2012.645804>
79. Kashuba ADM, Nafziger AN, Kearns GL, Leeder JS, Gotschall R, Rocci ML, et al. 5656Effect of fluvoxamine therapy on the activities of CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A as determined by phenotyping*. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 1998 Sep;64(3):257–68. Available from: [http://doi.wiley.com/10.1016/S0009-9236\(98\)90174-6](http://doi.wiley.com/10.1016/S0009-9236(98)90174-6)
80. Kerbusch T. 5858Modulation of the cytochrome P450–mediated metabolism of ifosfamide by ketoconazole and rifampin. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2001 Aug;70(2):132–41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1067/mcp.2001.117283>
81. Reese MJ, Wurm RM, Muir KT, Generaux GT, St. John-Williams L, Mcconn DJ. 6868An in Vitro Mechanistic Study to Elucidate the Desipramine/Bupropion Clinical Drug-Drug Interaction. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2008 Jul;36(7):1198–201. Available from: <http://dmd.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/dmd.107.020198>
82. Ito D, Amano T, Sato H, Fukuuchi Y. 173173Paroxysmal hypertensive crises induced by selegiline in a patient with Parkinson’s disease. *J Neurol* [Internet]. 2001 Jun 1;248(6):533–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s004150170168>
83. Crouch MA, Limon L, Cassano AT. 4343Clinical Relevance and Management of Drug-Related QT Interval Prolongation. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2003 Jul;23(7):881–908. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1592/phco.23.7.881.32730>

84. Richards S, Umbreit JN, Fanucchi MP, Giblin J, Khuri F. 7979 Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-induced Rhabdomyolysis Associated with Irinotecan. *South Med J* [Internet]. 2003 Oct;96(10):1031–3. Available from: <http://sma.org/southern-medical-journal/article/selective-serotonin-reuptake-inhibitor-induced-rhabdomyolysis-associated-with-irinotecan>
85. Assembleia da República. Lei 131/2015, de 4 de Setembro. Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos. *Diário da República* 2015 p. 7010–48.
86. Hattingh HL, Kelly F, Fowler J, Wheeler AJ. Implementation of a mental health medication management intervention in Australian community pharmacies: Facilitators and challenges. *Res Soc Adm Pharm* [Internet]. 2017 Sep;13(5):969–79. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1551741116303254>
87. Farmacêuticos O dos. A Farmácia Comunitária [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 25]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
88. RPharmS. No health without mental health: How can pharmacy support people with mental health problems? 2018;(June):22. Available from: https://www.rpharms.com/Portals/0/Documents/RPS_mental_health_roundtable_report_June_2018_FINAL.pdf?ver=2018-06-04-100634-577
89. Ministério da Saúde. Portaria nº 97/2018 de 9 de abril. Serviços Farmacêuticos que podem ser prestados nas farmácias. *Diário da República Port* [Internet]. 2018;2. Available from: <https://files.dre.pt/1s/2018/04/06900/0155601557.pdf>
90. Ordem dos Farmacêuticos. Regulamento interno de qualificação. 2019;1–6.
91. WHO. Relatório Mundial da Saúde [Internet]. *The World Health Report*. 2002. 206 p. Available from: http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_po.pdf
92. Ordem dos Farmacêuticos. *Recomendações da ordem dos farmacêuticos*. 2016;
93. De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* [Internet]. 2011 Feb;10(1):52–77. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x>
94. Moore S, Shiers D, Daly B, Mitchell AJ, Gaughran F. Promoting physical health for people with schizophrenia by reducing disparities in medical and dental care. *Acta*

- Psychiatr Scand [Internet]. 2015 Aug;132(2):109–21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acps.12431>
95. Gonzalvo JD, Hamm JA, Shan M. A pharmacist-managed cardiovascular risk-reduction clinic for individuals experiencing serious mental illness. J Am Pharm Assoc [Internet]. 2019 Sep;59(5):698–703. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1544319119302900>
 96. Direção-Geral da Saúde. Health Literacy Action Plan 2019-2021. Direção-Geral da Saúde [Internet]. 2019;26. Available from: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/plano-de-acao-para-a-literacia-em-saude-2019-2021-pdf.aspx>
 97. Andrade Á, Augusto B, Fernandes C, Rodrigues C, Almeida CV, Brito DV, et al. Literacia Em Saúde, um desafio emergente: contributos para a mudança de comportamento. Coletânea de Comunicações. 2020. 52 p.
 98. Bento M. O Estigma da Doença Mental e os Meios de Comunicação Social. Fac Ciências E Tecnol Univ Coimbra [Internet]. 2014;27–84. Available from: <https://eg.uc.pt/bitstream/10316/26881/1/Tese de Mestrado Mariana Bento- O Estigma da Doença Mental e os Meios de Comunicação Social.pdf>
 99. Sousa JF De. O estigma da saúde mental. O Portal do Psicol [Internet]. 2017;1–7. Available from: <https://www.psicologia.pt/artigos/textos/A1120.pdf>
 100. Dourado M. Fisiopatologia da Dor. In: Fisiopatologia - fundamentos e aplicação. 2007.
 101. Raimundo AI. A dor no doente oncológico. 2014; Available from: <http://hdl.handle.net/10400.1/8083>
 102. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and Pain Comorbidity. Arch Intern Med [Internet]. 2003 Nov 10;163(20):2433. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.163.20.2433>
 103. Valentine AD. Cancer pain and depression: management of the dual-diagnosed patient. Curr Pain Headache Rep [Internet]. 2003 Aug;7(4):262–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11916-003-0046-9>