

DEPRESSÃO NO DOENTE ONCOLÓGICO

Considerações Diagnósticas e Terapêuticas

Bruno TRANCAS, Graça CARDOSO, Antonio LUENGO, Carlos VIEIRA, Dóris REIS

RESUMO

Contexto e Objectivos: A prevalência da doença oncológica é elevada, representando uma das principais causas de morte no mundo ocidental. A ameaça que exerce sobre a existência individual faz com que se acompanhe frequentemente de perturbações emocionais, incluindo depressão clínica. Embora a sua determinação não esteja isenta de problemas metodológicos, esta pode afectar até 50% dos doentes, cursando com intenso sofrimento pessoal. Os autores efectuam uma revisão centrada no rastreio e avaliação da depressão clínica em doentes com doença oncológica (factores de risco, instrumentos e estratégias) e no seu tratamento (psicoterapia, farmacoterapia e prestação de cuidados). **Métodos:** Revisão não sistemática da literatura. A pesquisa foi efectuada na base de dados *Pubmed* utilizando as seguintes palavras chave no campo *title/abstract*: *cancer, oncology, depression, psychiatry, morbidity, screening, treatment, psychotherapy, psychiatric status rating scales*, sem restrição temporal. Incluíram-se artigos redigidos em Português, Inglês ou Castelhana. Foram ainda pesquisadas e incluídas fontes bibliográficas citadas nos artigos encontrados.

Conclusão: Têm sido isolados factores de risco para o aumento da probabilidade de depressão em contexto oncológico, o que pode, aliado a uma estratégia de rastreio, porventura utilizando instrumentos validados como a *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*, permitir aumentar a capacidade de detecção de casos. A revisão das opções terapêuticas mostra que estas devem ser personalizadas e baseadas numa intervenção multidisciplinar, psicofarmacológica e psicoterapêutica, ainda que não recolham para já a melhor evidência baseada em ensaios clínicos aleatorizados. Sublinha-se a necessidade dos técnicos de saúde disporem de tempo para o doente, o que maximiza a sua capacidade de detecção da depressão clínica e subsequente tratamento e permite estabelecer uma relação compreensiva e empática, validando a existência e o sofrimento do doente.

SUMMARY

DEPRESSION IN CANCER PATIENTS Diagnostic and Therapeutic Considerations

Background and Aims: Oncologic diseases currently have a high prevalence and present as one of the leading causes of death in the western world. Clinical depression and emotional distress are often the outcome of the threat these diseases present to individual existence. Although its precise determination is hampered by methodological problems, up to 50% of cancer patients may become clinically depressed and experience intense personal distress. We performed a literature review on screening and evaluating clinical depression in cancer patients (risk factors, instruments and strategies) and its treatment (psychotherapy, drug treatment and care management).

Methods: Non-systematic literature review. The search was performed on *Pubmed* with the following keywords in *title/abstract* fields: *cancer, oncology, depression, psychiatry, morbidity, screening, treatment, psychotherapy, psychiatric status rating scales*, with

B.T., G.C., A.L., C.V.: Serviço de Psiquiatria. Hospital Fernando Fonseca. Amadora
B.T., G.C.: CEDOC. Departamento de Saúde Mental. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa. Lisboa
D.R.: Departamento de Psiquiatria. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. Lisboa

© 2010 CELOM

no time restriction. Articles written in Portuguese, English and Castilian were included. A cross-reference search yielded additional included articles.

Conclusions: Several risk factors for an increased likelihood of clinical depression in oncologic diseases have been identified which, together with screening strategies, including validated scales such as *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*, may enhance our ability to detect cases. While not having, for the moment, the highest possible evidence for effectiveness from randomized trials, the treatment strategies for clinical depression in this population should be available and make use of multidisciplinary interventions, including psychopharmacological and psychotherapeutic options. The need for health care workers to spend adequate time with patients is underscored. This not only enhances their ability to detect and treat depression cases but also allows for an empathic and understanding relationship, validating the existence and suffering of the patient.

INTRODUÇÃO

A doença oncológica é uma realidade com que cada vez mais cidadãos se têm de confrontar. O risco de apresentar uma doença oncológica ao longo da vida está actualmente estimado em cerca de 41%¹. Adicionalmente, representa uma das principais causas de morte – 23,1% em 2006 nos EUA¹ e 21,3% em 2003 em Portugal², apenas suplantada pela doença cardiovascular. O risco estimado de morte por doença oncológica é de 21,2% nos EUA¹. Os avanços nas últimas décadas, quer no rastreio quer no tratamento, têm contribuído para o aumento da esperança de vida das pessoas com cancro, realçando a necessidade de atentar a outros domínios do sofrimento humano, nomeadamente os aspectos emocionais do adoecer. A depressão clínica coloca-se como uma das principais morbidades psiquiátricas do doente oncológico³. A evidência existente sobre a influência da depressão clínica como factor de risco para a doença oncológica e como modulador da sua evolução é escassa⁵. No entanto, a depressão *major* está claramente associada a diminuição da adesão à terapêutica, a estadias mais prolongadas no hospital e a redução da qualidade de vida³, agravando-se a última quando associada a doenças médicas⁵⁻¹⁶. Para além do sofrimento pessoal e familiar intenso, a depressão clínica apresenta um impacto significativo na modulação da dor. Está igualmente implicada no aumento do suicídio e do desejo de apressar a morte que muitos destes doentes apresentam, situação particularmente mais intensa em estadios avançados da doença^{3,11,17-35}. A necessária abordagem compreensiva da depressão clínica em contexto de doença oncológica encontra diversos problemas metodológicos e práticos, desde a fiabilidade do diagnóstico aos procedimentos terapêuticos, passando pela capacidade dos técnicos de saúde reconhecerem a sua presença e pela validade e utilidade de instrumentos de rastreio.

OBJECTIVOS E MÉTODOS

Os autores efectuaram uma revisão não sistemática da literatura, centrada no rastreio e avaliação da depressão clínica em doentes com doença oncológica (factores de risco, instrumentos e estratégias) e no seu tratamento (psicoterapia, farmacoterapia e prestação de cuidados). A pesquisa foi efectuada na base de dados *Pubmed* utilizando as seguintes palavras chave no campo *title/abstract: cancer, oncology, depression, psychiatry, morbidity, screening, treatment, psychotherapy, psychiatric status rating scales*, sem restrição temporal. Incluíram-se artigos redigidos em Português, Inglês ou Castelhanos. Foram ainda pesquisadas e incluídas fontes bibliográficas citadas nos artigos encontrados.

Problemas na determinação da prevalência

A abordagem da prevalência da psicopatologia no doente oncológico encontra vários obstáculos. Alguns estudos apresentam falhas metodológicas graves: amostras reduzidas ou populações heterogéneas, viés na selecção da amostra ou utilização de instrumentos de avaliação não validados para a população alvo⁴. A maioria dos estudos não estratificou a prevalência por localização ou estadiamento da doença tumoral⁵. Noutros casos, os dados foram recolhidos em clínicas de cuidados paliativos e os resultados extrapolados para a generalidade da população oncológica⁶. A informação disponível deve portanto ser interpretada com prudência.

Prevalência da depressão clínica nos doentes oncológicos

As informações disponíveis sobre a prevalência da depressão clínica em doentes oncológicos apontam para uma amplitude significativa dos valores, tendo em conta a

heterogeneidade das amostras e os diversos métodos e critérios de diagnóstico adoptados. A localização do tumor, o tempo de evolução, o local da avaliação (enfermaria *versus* ambulatório) são alguns dos factores que fazem oscilar a prevalência.

A prevalência da depressão clínica situa-se entre 3 e 58%, variando com as características da população, o tipo de doença oncológica e seu estadiamento⁶⁻⁸. Derogatis e colaboradores, num estudo pioneiro, avaliaram 215 doentes oncológicos escolhidos de forma aleatória em regime de internamento e ambulatório, verificando que 6% cumpriam critérios para perturbação afectiva *major* (DSM-III)⁴. Bukberg et al noutro estudo clássico, encontraram uma prevalência de 42% de depressão *major* não bipolar numa população de 62 doentes oncológicos internados⁹. Hardman et al determinaram uma prevalência de 23% para perturbação afectiva numa enfermaria de doentes oncológicos, enquanto em doentes terminais os estudos apontam para prevalências entre 6-25%, com alguns autores a referirem prevalências superiores a 70%^{10,11}. Entre 25 a 50% dos doentes oncológicos apresentam problemas psicológicos e mais de 25% têm critérios para depressão *major* ou perturbação de adaptação com humor depressivo¹². Miovic e Block, numa revisão sobre perturbações mentais em doença oncológica avançada, reportam que pelo menos 50% dos doentes cumprem critérios para perturbação psiquiátrica quando se inclui a perturbação de adaptação e que a co-morbilidade psiquiátrica é comum (7,5 - 35%)³.

Honda e Goodwin, partindo da informação recolhida no *National Comorbidity Survey*, com mais de 5800 participantes, avaliaram a relação entre doença oncológica e perturbações mentais (prevalência anual). A existência de doença oncológica estava associada a um aumento da prevalência de depressão *major* e dependência de substâncias, sendo a associação mais forte no género masculino¹³.

Sharpe et al efectuaram um estudo de rastreio de depressão *major* em 5613 doentes consecutivos, utilizadores de consultas externas de uma unidade de oncologia. Os potenciais casos foram identificados pelo auto-preenchimento da *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) e, posteriormente, pela aplicação telefónica da *Structured Clinical Interview for DSM-IV* (SCID). A prevalência estimada de depressão *major* na amostra de doentes oncológicos ambulatórios foi de 8%¹⁴.

Härter et al avaliaram a prevalência de perturbações mentais em dois ambientes diferentes: duas clínicas de reabilitação oncológicas e dois hospitais agudos oncológicos, incluindo 256 doentes. Verificaram um aumento da prevalência de perturbações mentais, de acordo com cri-

térios DSM-IV, utilizando o *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI) e a HADS, tanto na população em reabilitação (prevalência mensal 34%, semestral 45% e ao longo da vida 79%) como na população de doentes agudos (respectivamente 24, 38 e 49%). As perturbações mais frequentes foram as perturbações afectivas e de ansiedade, apresentando prevalências superiores à da população em geral¹⁵. Sublinhe-se a prevalência mais elevada em populações com doença mais prolongada.

Factores de risco para depressão clínica em doentes oncológicos

Os factores de risco para depressão apontados em doentes oncológicos são: isolamento social, perdas recentes, tendência para o pessimismo, presença de dor, pressões socioeconómicas, abuso de substâncias, diagnóstico de alcoolismo, história de perturbações do humor ou tentativas de suicídio⁸. O factor de risco mais relevante para depressão *major* num doente com cancro avançado é a existência de história prévia de depressão *major*; outros factores incluem: idade jovem, escassa rede de apoio social, baixo status funcional e dor. Algumas modalidades terapêuticas (e.g. corticóides, tamoxifeno, interferão) ou complicações médicas (e.g. hipo ou hipertiroidismo, anemia, metástases cerebrais) podem predispor para depressão *major*³. Existe alguma evidência que a prevalência da depressão aumenta com a gravidade da doença somática⁸, recorrência da doença, um estadio mais avançado e aumento da incapacidade e da dor¹². Ainda que de forma não unânime, a localização do tumor também tem sido implicada na incidência da depressão, com neoplasias pancreáticas, oro-faríngeas, da mama e do pulmão associadas a taxas de depressão clínica mais elevadas^{3,7,12}. A existência de limitação física relevante ou desconforto físico decorrente da doença ou do tratamento, bem como idade situada nos extremos da vida, estão associados a aumento da incidência da depressão clínica¹¹.

Dificuldades no diagnóstico de depressão clínica

Múltiplos factores dificultam o diagnóstico das perturbações afectivas no doente oncológico. Por um lado, muitos médicos e técnicos de saúde têm dificuldade em falar com os doentes sobre emoções.⁶ Por outro, é por vezes difícil o diagnóstico diferencial com outras entidades, como a perturbação de adaptação com sintomas depressivos ou com o luto antecipado. Este último geralmente cursa com tristeza associada à noção de perda, mas a capacidade de sentir prazer está mantida e não existe desejo activo de morte, ao contrário da depressão clínica, onde a anedonia é uma constante e existem frequente-

mente desejos suicidários expressos e activos. O luto antecipado exige uma abordagem psicoterapêutica³. Persiste ainda entre alguns técnicos de saúde e familiares de doentes a ideia que a depressão no decurso de uma doença somática grave é inevitável e constitui uma resposta natural e esperada, portanto não sujeita a diagnóstico formal e a terapêutica^{5,6}. A secundarização da doença mental em detrimento da doença somática e o estigma ainda sentido por muitos não são alheios a esta realidade. Por outro lado, a sintomatologia da doença oncológica ou do seu tratamento sobrepõem-se frequentemente aos sintomas pesquisados na avaliação da depressão, tais como anorexia, perda ponderal, insónia, perda de interesse nas actividades, perda de energia, défice cognitivo, lentificação psicomotora^{5,8}. Não é surpreendente, portanto, que vários estudos indiquem que 25 a 50% das depressões passem despercebidas aos internistas e enfermeiras e que, quando são detectadas, exista grande probabilidade de não serem referidas no processo clínico^{6,8,17}.

Partindo dos relatos que apontavam os médicos oncologistas como pouco eficazes na discussão de problemas psicológicos ou no reconhecimento da depressão e ansiedade, Fallowfield et al desenharam um estudo, envolvendo 143 médicos e 2297 doentes seguidos em consulta externa. Antes das consultas era pedido aos doentes que auto-preenchessem o *General Health Questionnaire-12* (GHQ12) (utilizado para rastreio psicológico de populações). Os médicos sabiam o que estava a ser avaliado mas o resultado do GHQ12 não lhes era fornecido e as entrevistas foram todas filmadas. No final das consultas os médicos tinham que atribuir um grau de sofrimento psicológico através de uma escala visual analógica. A sensibilidade dos médicos foi de 28,9% e a especificidade foi de 84,8%. A taxa de erro de classificação foi de 34,7%. Dos 827 doentes com elevada pontuação na GHQ12, apenas 242 foram reconhecidos pelos médicos como tendo provável perturbação psiquiátrica, o que indica que 595 doentes foram *perdidos*. Não existiu qualquer diferença no que respeita ao género do médico ou se era ou não o médico habitual do doente. Um aspecto importante foi verificar que quanto mais longa fosse a consulta maior a probabilidade do médico detectar o sofrimento psicológico, apontando para problemas na organização de cuidados de saúde. Os autores concluíram que a morbilidade psicológica é frequente e que uma boa parte passa despercebida aos médicos e não é tratada¹².

No estudo de Sharpe et al, numa população de 150 doentes com depressão *major* identificados em mais de 5600 doentes utilizadores de consulta externa de oncologia, apenas 49% deles mencionaram o humor depressivo ao

médico, só 27% receberam proposta de tratamento farmacológico com antidepressivos e a apenas 60% destes tinha sido prescrita uma dose terapêutica. A avaliação final revelou que apenas 15% dos doentes com depressão *major* receberam um tratamento potencialmente eficaz baseado na evidência, ou seja, 85% dos doentes não receberam tratamento eficaz. Sharpe et al sublinham que a detecção de casos é possível e necessária mas que só faz sentido se pudermos oferecer terapêutica adequada¹⁴.

Keller et al avaliaram 189 doentes oncológicos consecutivos admitidos em enfermarias de cirurgia oncológica. Todos os doentes foram avaliados com o SCID (DSM-IV) e o HADS e foi recolhida informação sobre a estimativa que os profissionais faziam do sofrimento psicológico dos doentes. Os médicos identificaram correctamente 77% dos doentes com critérios para morbilidade depressiva (HADS > 22) e 53% dos doentes sem critérios (especificidade). Neste mesmo item os enfermeiros apresentaram uma sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 75 e 57%. Já no que se refere a sofrimento psicológico (*psychological distress*, definido como HADS > 16), a sensibilidade e especificidade dos enfermeiros (72 e 57%) era superior à dos médicos (64 e 48%, respectivamente), existindo neste domínio uma maior concordância entre enfermeiros e a auto-avaliação dos doentes que entre médicos e doentes, reflectindo, provavelmente, o resultado da utilização do modelo médico por parte dos primeiros e uma abordagem mais psicossocial pelos últimos¹⁸.

Instrumentos de rastreio e aspectos diagnósticos

O *gold standard* para a avaliação psicopatológica em doentes oncológicos é o uso por profissionais treinados de entrevistas estruturadas⁶. Contudo, a limitação de recursos humanos fez com que tivessem sido desenvolvidas outras abordagens. Uma delas foi a criação de escalas adaptadas à situação, das quais a HADS é uma das mais utilizadas, porque não inclui os sintomas somáticos da depressão e da ansiedade, tais como fadiga, perda de apetite, dor ou insónia, que podem ser provocados igualmente pela doença oncológica ou pelo seu tratamento¹⁹. O ponto de corte óptimo para a HADS não foi ainda definido mas já existe uma sólida experiência na sua aplicação, demonstrando ser um instrumento simples, com boa sensibilidade e especificidade, para detectar perturbações ansiosas e depressivas⁶. Mantém-se a necessidade de treinar o pessoal médico e técnico na aplicação deste ou de outros instrumentos⁶.

Herrmann efectuou uma revisão de mais de 200 artigos publicados que utilizaram a HADS, compreendendo cerca de 35000 doentes. Concluiu que a HADS é um instrumen-

to válido para avaliar a intensidade de depressão e ansiedade em doentes com doença somática. Sublinhou que, ao contrário do que previamente se pensava, esta escala não identifica um subtipo de depressão apelidada de *biogénica*, nem permite fazer o diagnóstico de depressão *major*. Recomendou que, no caso de pontuações altas, seja feita uma investigação psiquiátrica cuidada para avaliar a presença de uma entidade nosológica e iniciar o tratamento adequado²⁰.

Bjelland et al num exercício de actualização do trabalho de Herrmann, fizeram uma revisão da literatura sobre a validade da HADS. Os autores identificaram 747 estudos potenciais e reviram 71 artigos que cumpriam os critérios de inclusão. Concluíram que a HADS é um instrumento adequado para a avaliação da intensidade sintomática e detecção de casos tanto nas perturbações de ansiedade como nas depressivas, em doentes somáticos, psiquiátricos, nos cuidados de saúde primários e na população em geral²¹.

Num estudo comparativo com a entrevista estruturada SCID (DSM-IV) para depressão *major* em doentes internados em enfermarias cirúrgicas de oncologia, Keller et al determinaram que a sensibilidade e especificidade da HADS era de 86 e 87%, respectivamente, demonstrando a sua validade e utilidade no rastreio¹⁸.

No sentido de otimizar a aplicação da HADS em contexto de doença oncológica aguda, e partindo da hipótese que os habituais pontos de corte para caso suspeito e caso provável são demasiado elevados para a população oncológica, Singer et al efectuaram um estudo em que avaliaram 689 doentes oncológicos nos primeiros dias de internamento para tratamento, aplicando a SCID(DSM-IV) e a HADS. Um total de 32% dos doentes preenchiam critérios para perturbação mental. Após comparação entre os resultados da SCID e da HADS, verificaram que com um ponto de corte de ≥ 13 era possível detectar 76% dos casos, com uma especificidade de 0,60, enquanto que com um ponto de corte de ≥ 6 conseguiam-se detectar 95% dos casos, embora à custa da especificidade, que descia para 0,21. Sublinharam que deve ser tomada uma decisão sobre o que é preferível em cada situação: uma grande capacidade de detectar todos os casos ou obter baixas taxas de falsos positivos²².

Procurando refinar o *cut-off* apropriado para população oncológica ambulatória, Walker et al aplicaram, via telefone, a secção para depressão *major* da SCID(DSM-IV) a 361 doentes oncológicos ambulatórios que previamente tinham preenchido a HADS. Concluíram que a HADS é um bom instrumento de rastreio, com boa sensibilidade e especificidade, propondo um *cut-off* maior ou

igual a 14/15 para a população oncológica em ambulatório (com diversos tipos de cancro)²³.

Para estudar a inclusão da HADS num programa de avaliação sistemática e rotineira, Sellick e Edwardson aplicaram a HADS a todos os novos doentes com doença oncológica ($n > 3000$). Demonstraram que foi possível e exequível efectuar essa avaliação e que a informação recolhida permitiu identificar os doentes com maior risco de depressão e encaminhá-los para técnicos diferenciados. Os casos com pontuação superior ao *cut-off* tinham como localizações mais frequentes o pulmão, cólon-recto, pulmão e próstata²⁴.

A *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), um instrumento semi-estruturado de avaliação aplicado pelo técnico de saúde, tem também sido utilizado, particularmente em doentes com neoplasias do pulmão, com boa correlação com a HADS^{25,26}. Linden et al apresentaram a *Psychosocial Screen for Cancer* (PSSCAN), um instrumento de avaliação livre de direitos de autor, para algumas dimensões como a qualidade de vida, o suporte social e sintomas de ansiedade e depressão. O questionário de 21 itens foi desenhado para ser aplicado a indivíduos com doença oncológica. Os resultados obtidos foram comparados com o de outros instrumentos, nomeadamente a HADS e a *ENRICH Social Support Instrument* (ESSI). Concluíram que o instrumento tem suficiente evidência psicométrica para ser utilizado como instrumento de rastreio em doentes oncológicos²⁷. O mesmo grupo de trabalho, em 2009, publicou mais informação normativa e validativa referente ao PSSCAN²⁸. Outro instrumento de avaliação da depressão e ansiedade, o PSYCH-6 – uma subescala do *Somatic and Psychological Health Report* (SPHERE-12) – também foi validado para utilização em doentes oncológicos ambulatórios²⁹.

Outra estratégia, não alternativa mas complementar aos instrumentos de rastreio, é aproveitar indicadores adicionais que levem suspeição para a depressão como a existência de dor crónica, falta de resposta à terapêutica, incapacidade física desproporcional ao envolvimento fisiológico da doença, não adesão a medidas de reabilitação, preocupações somáticas exageradas e ainda desejo expresso de descontinuar a terapêutica¹⁸.

Modelos inclusivos versus exclusivos

A questão do diagnóstico formal de perturbação psiquiátrica nesta população, em que abundam os factores confundentes, tais como sintomas físicos ou efeitos medicamentosos indistinguíveis de manifestações depressivas, levou ao desenvolvimento de quatro modelos distintos³⁰.

A abordagem exclusiva, em que não são avaliados os sintomas depressivos potencialmente mimetizados pela doença oncológica ou pelo seu tratamento, como a diminuição do apetite ou a fadiga, leva a uma diminuição da prevalência. Há um ganho na especificidade à custa da exclusão de potenciais casos³⁰. O questionário de auto-preenchimento HADS exclui os sintomas somáticos da depressão, incluindo-se neste modelo¹⁹.

Outra via é a aplicação do critério etiológico³⁰. Os sintomas depressivos seriam apenas valorizados se não surdissem na dependência directa da doença somática ou, alternativamente, se a sua intensidade fosse superior ao esperado. Contudo, a aplicabilidade prática deste racional é diminuta e sujeita a erros de inferência e a baixa fiabilidade^{30,31}.

O modelo substitutivo propõe que se retirem da avaliação sintomas que possam estar relacionados com a doença (e.g. fadiga), substituindo-os por sintomas cognitivos da depressão, como a desesperança e o pessimismo. Endicott propôs um conjunto de critérios modificados, substituindo quatro dos critérios somáticos por alternativas não somáticas. Têm sido apontadas críticas metodológicas importantes, particularmente sobre como decidir que tipo de sintomas cognitivos incluir, se estes devem ser diferentes consoante a doença somática e se obrigam a treino específico e normalização na sua avaliação^{31,32}.

Outros autores consideram que existe benefício para o doente se forem utilizados todos os sintomas depressivos, mesmo que possam ser etiologicamente relacionados com a doença somática ou o seu tratamento. Este modelo inclusivo baixa o limiar de diagnóstico e aumenta o número de doentes tratados, melhorando a sensibilidade à custa da especificidade^{5,8,30}. O questionário de auto-preenchimento *Beck Depression Inventory* (BDI) inclui sintomas somáticos da depressão revendo-se nesta abordagem³³.

Chochinov et al chamaram a atenção para a possibilidade do sobre-diagnóstico e para as diferenças significativas na prevalência da depressão *major* e *minor* se o limiar para a presença de um sintoma for alterado pela utilização de critérios mais ou menos restritivos³⁴. Outros autores ainda, confrontados com as limitações no campo do diagnóstico formal propuseram dar um enfoque fundamental a alguns sintomas psicológicos tais como a disforia persistente, sentimentos de impossibilidade de ajuda ou desesperança. No caso destes sentimentos interferirem significativamente na vida do doente, existirá indicação para tratamento⁸.

Marcadores biológicos da depressão clínica

Uma outra via de investigação na área do diagnóstico

tem sido a procura de marcadores biológicos de depressão que permitam ultrapassar as limitações da avaliação sindrómica. A desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, já bem estudado nos doentes deprimidos sem doença oncológica, tem sido um dos campos de investigação. A evidência sugere que os doentes com cancro também apresentam desregulação do eixo e que testes como o da supressão da dexametasona podem vir a ter um papel no diagnóstico^{8,11}.

A interface dor e depressão na doença oncológica

A dor é uma experiência central na existência humana e afecta todos os aspectos em que esta se desenrola, nomeadamente as perturbações emocionais. Períodos longos de dor estão fortemente correlacionados com o aparecimento de sintomas depressivos, enquanto a ausência de dor está associada a um menor número de sintomas depressivos e de ideação suicida⁶. A interacção entre a depressão e a dor é bidireccional: a dor favorece o aparecimento de sintomatologia depressiva e a depressão modula desfavoravelmente a percepção da dor⁶. O tratamento da dor mostra-se fundamental na prevenção e tratamento da depressão, para além dos óbvios efeitos na qualidade de vida do doente. Nos últimos anos surgiu um conjunto de medidas não farmacológicas para o manejo da dor, incluindo psicoeducação, psicoterapia de apoio e estratégias cognitivo-comportamentais, instrumentos adicionais num esforço multidisciplinar para providenciar alívio aos doentes³⁶.

Tratamento da depressão clínica no doente oncológico

O tratamento do doente oncológico deve ser preferencialmente realizado por uma equipa multidisciplinar, que inclua médicos de família, oncologistas, cirurgiões, psiquiatras e enfermeiros. O tratamento da depressão e da ansiedade compreende abordagens complementares psicofarmacológica, psicoterapêutica e psicossocial. A abordagem psiquiátrica do doente oncológico tem como objectivos minimizar o sofrimento, proporcionar a melhor qualidade de vida possível e melhorar a saúde em geral e a adesão ao tratamento. Uma intervenção psiquiátrica precoce poderá trazer benefícios no prognóstico da doença oncológica. Alguns estudos sugerem que processos fisiológicos que influenciam o crescimento das células neoplásicas poderão ser afectados pela intervenção psiquiátrica, contribuindo para a luta contra a doença^{6,37,38}. Outro aspecto importante é o facto de os doentes que recebem terapêutica antidepressiva apresentarem uma redução da utilização dos serviços médicos³⁹.

Um doente oncológico com depressão *major*, mesmo em estágio avançado, tem indicação para iniciar terapêuti-

ca psicofarmacológica. Existe um número apreciável de ensaios clínicos controlados sobre tratamento de doentes oncológicos com antidepressivos, no que concerne a sua segurança e eficácia⁴⁰, em particular os Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (SSRIs) que estão também associados a efeitos secundários pouco graves e pouco frequentes. A medicação deve ser ajustada para cada doente, tendo em conta as diferentes características dos fármacos.

Alguns tratamentos oncológicos poderão causar maior vulnerabilidade somática, por isso a prescrição de antidepressivos deve ser feita de forma cuidadosa tendo em conta vários factores: a possibilidade de ocorrerem síndromes específicas na administração de antidepressivos em associação com a quimioterapia, os efeitos anticolinérgicos e arritmizantes dos tricíclicos, os efeitos pró-eméticos dos SSRIs e os potenciais efeitos farmacocinéticos que os antidepressivos podem exercer no metabolismo de outros fármacos.

Os efeitos secundários dos antidepressivos podem também ser utilizados em benefício do doente. Por exemplo, a mirtazapina, um antagonista dos receptores serotoninérgicos pós-sinápticos (5HT₂ e 5HT₃), pode ser eficaz como analgésico adjuvante e como anti-emético, além de ter um efeito sedativo e de aumentar o apetite^{41,42}. As propriedades analgésicas dos tricíclicos e dos inibidores da recaptação da serotonina e da norepinefrina (em particular a duloxetine e a venlafaxina) estão bem documentadas, enquanto os SSRIs têm um efeito mais moderado^{43,44}.

Os psicoestimulantes (dextroanfetamina, metilfenidato e pemolina) constituem uma alternativa eficaz no tratamento da depressão na fase terminal da doença oncológica^{45,46}. Estas substâncias têm um início de acção mais rápido que os antidepressivos e aumentam a energia, a atenção e a concentração. Em doses relativamente baixas melhoram o apetite, promovem uma sensação de bem-estar e contrariam a sensação de fadiga e de falta de energia. Estão especialmente indicados em doentes graves, ou quando o tempo de vida é limitado.

A utilização de benzodiazepinas no tratamento da ansiedade no doente oncológico pode ser útil por períodos curtos, especialmente em fases de maior stress. Se existir comorbilidade depressiva, deverão ser utilizados os SSRIs, que também reduzem a ansiedade.

A maior parte dos estudos de tratamento da depressão em doentes oncológicos utilizaram intervenções psicossociais, entre as quais psicoeducação, aconselhamento, apoio social, psicoterapia individual e de grupo e relaxação. O seu efeito avaliado através de meta-análises, foi pequeno a moderado⁴⁰.

Um factor importante na redução da depressão e da ansiedade do doente oncológico é a qualidade da informação que lhe é fornecida pelo médico assistente e pelos outros profissionais de saúde, bem como a forma como a comunicação decorre. Favorecer uma boa comunicação entre médico e doente e incentivar o doente a expressar as suas emoções acerca da doença são dois aspectos que poderão ter um impacto positivo no sofrimento psicológico.

Evidência científica relativa à farmacoterapia

Numa revisão da literatura até 2004, Fisch concluiu não existir evidência sólida sobre a efectividade dos antidepressivos na depressão *major* em doentes oncológicos⁴⁷. Williams e Dale, numa revisão sistemática de 2006 incluindo seis estudos sobre a efectividade dos tratamentos para sintomas depressivos e depressão *major* em doentes oncológicos, referiram que embora todos tenham reportado diminuição dos sintomas depressivos, apenas em três se registou diminuição do número de casos. Concluíram que existe pouca evidência sólida baseada em ensaios bem desenhados nos quais a medicação antidepressiva reduza a incidência de depressão *major* ou de sintomas depressivos nos doentes oncológicos ou ainda que aponte para indicações específicas de algum fármaco. Apontaram um benefício adicional não psiquiátrico: a intervenção farmacológica melhorou a adesão dos doentes à terapêutica e ao seguimento oncológico⁴⁸.

Ersoy et al, em 2008, num ensaio onde trataram 21 doentes oncológicos consecutivos que cumpriam critérios DSM-IV para depressão *major* e uma pontuação superior a 18 na *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D-17) utilizaram mirtazapina 15 mg/dia (ou mais, se ausência de resposta ou efeitos adversos) durante seis meses. Obtiveram resposta clínica (definida como redução de pelo menos 50% na pontuação na HAM-D-17) em todos os doentes no final do primeiro mês, que se manteve até ao final dos seis meses do estudo. A maioria dos efeitos adversos foi considerada ligeira ou moderada e apenas um doente não tolerou a medicação⁴².

A utilização de antidepressivos na profilaxia da depressão tem sido advogada por vários os investigadores embora recolhendo algumas críticas. Musselman et al estudaram a utilização profilática de paroxetina (20 mg/dia) em doentes com melanoma maligno que iriam ser tratados com interferão alfa-2b, uma substância que pode causar sintomatologia depressiva (incluindo anedonia, fadiga, anorexia, diminuição da concentração e ideação suicida), estando já registados vários casos de suicídio em doentes sob este tratamento. Os investigadores verificaram que o pré-tratamento com paroxetina (iniciado duas semanas

antes) e a sua continuação até às 12 semanas reduzia significativamente a depressão clínica induzida pelo interferão, quando comparado com placebo⁴⁹.

Lydiatt et al, partindo da premissa de uma alta prevalência de depressão *major* nos doentes com neoplasias do pescoço e cabeça (40% durante os primeiros três meses de tratamento), realizaram um estudo prospectivo, aleatorizado, de citalopram (titulado até 40mg/dia) *versus* placebo, na prevenção da depressão *major* durante o tratamento tumoral. Avaliaram 36 doentes, com 30 cumprindo critérios de inclusão que foram aleatorizados pelos dois grupos e acompanhados durante 12 semanas de tratamento. A avaliação dos parâmetros psicopatológicos e de qualidade de vida incluiu a HAM-D, a *Clinical Global Impression Severity Scale* (CGI-S) e a *University of Washington Disease-Specific Quality of Life Questionnaire* (UW-QOL). Definiu-se depressão *major* como uma pontuação igual ou superior a 15 na HAM-D. Vinte e três doentes completaram o estudo e às 12 semanas 17% do grupo citalopram cumpria critérios para depressão *major versus* 50% do grupo placebo. A qualidade de vida declinou em ambos os grupos, mas de forma menos intensa no grupo citalopram e a pontuação na CGI-S foi significativamente menor no grupo citalopram. O estudo sugere a eficácia de antidepressivos profiláticos nos doentes com cancro do pescoço e cabeça⁵⁰. Contudo, este ensaio foi duramente criticado na sua metodologia e conclusões, pelo que a informação deve ser equacionada com prudência⁵¹.

Esta abordagem, contudo, está longe de ser consensual uma vez que, embora o perfil de segurança dos antidepressivos seja favorável, o risco de tratar doentes que não necessitariam é elevado e a correcta avaliação do risco/benefício desta abordagem ainda não foi efectuada.

Um ensaio realizado por Stockler et al, aleatorizado e controlado, sobre o uso de sertralina *versus* placebo em doentes oncológicos com doença avançada sem diagnóstico de depressão, veio trazer uma mensagem de prudência na utilização de antidepressivos nesta população. A sertralina não teve qualquer efeito na ansiedade, fadiga, depressão e qualidade de vida geral e não existiu qualquer diferença na sobrevida entre os dois grupos. Os autores concluíram que a sertralina não possuía qualquer efeito benéfico nos doentes oncológicos com doença avançada que não tenham depressão *major* diagnosticada, devendo o seu uso ser reservado quando existe uma indicação clara⁵².

Evidência científica relativa à psicoterapia

Ross et al efectuaram uma revisão de 43 estudos aleatorizados e controlados sobre intervenções psicos-

sociais e o seu impacto no prognóstico ou bem-estar mental de doentes oncológicos. Os resultados não comprovaram que as intervenções tenham tido efeito significativo na sobrevivência ou no bem-estar psicológico dos doentes, mostrando resultados inconsistentes. Os autores apontam a heterogeneidade das intervenções e o tamanho reduzido das amostras como principais dificuldades na observação do efeito, sugerindo estudos de larga escala⁵³.

Williams e Dale, numa revisão sistemática de 2006 sobre a efectividade dos tratamentos para sintomas depressivos e depressão *major* em doentes oncológicos, incluíram 18 ensaios de intervenções psicossociais. Destes, apenas quatro revelaram eficácia na redução do número de casos de depressão *major*, embora todos tenham reportado diminuição dos sintomas depressivos. Concluíram existir evidência muito limitada da eficácia das intervenções, que é, contudo, um pouco mais sólida para intervenções cognitivo-comportamentais e de apoio social⁴⁸.

Akechi et al efectuaram uma revisão sistemática em 2008 sobre a utilização de terapias psicológicas para o tratamento de depressão em contexto de doença oncológica avançada. Identificaram 10 ensaios aleatorizados e controlados, dos quais apenas oito forneciam dados para inclusão na revisão sistemática. As abordagens psicoterapêuticas incluíam psicoterapia de suporte (4), terapia cognitivo-comportamental (1) e terapia de resolução de problemas (1). A intervenção psicológica estava associada a redução significativa da pontuação da depressão em doentes com doença oncológica avançada, embora nenhum estudo tivesse feito intervenção em doentes com depressão *major* diagnosticada, pelo que concluíram não existir evidência que suporte a sua utilização na depressão *major* no contexto de doença oncológica avançada⁵⁴.

Price e Hotopf, num artigo de revisão sobre aspectos terapêuticos da depressão em doentes oncológicos com doença avançada, sublinharam que a dificuldade em realizar ensaios clínicos rigorosos sobre intervenções farmacológicas leva à extrapolação para os doentes oncológicos do conhecimento relativo à depressão na população em geral. Dentro das intervenções psicológicas relevam os resultados promissores das terapias cognitivo-comportamentais⁵⁵.

Perante este cenário de alguma fragilidade da evidência é necessária uma nota de esperança: a ausência de evidência não é equivalente à ausência de eficácia e, no contexto da relação médico-doente e guiando-se por princípios de bom senso, é possível oferecer aos doentes soluções que providenciam apoio e compreensão.

Estabelecer um plano global de intervenção

Para além de intervenções específicas na depressão

clínica é fundamental que exista um plano global e integrado de cuidados, dirigido ao alívio da dor e de outros sintomas físicos, que responda às necessidades do doente e da família. Este plano, em que a família deve ser envolvida como prestadora de cuidados, deve incluir cuidados psicológicos e psiquiátricos. Os seus objectivos principais são melhorar tanto quanto possível a qualidade de vida e diminuir o sofrimento em todas as etapas da doença oncológica. Para que isso aconteça é necessário que a equipa terapêutica possa apoiar o sentimento de controlo do doente sobre alguns aspectos da sua vida, combater o isolamento, ajudar a resolver conflitos residuais e a satisfazer os últimos desejos importantes para o próprio e compatíveis com a situação e, finalmente, permitir que o doente transmita responsabilidades às pessoas em quem confia⁵⁶.

Estes aspectos organizativos da prestação de cuidados podem ser optimizados e assim conduzir a uma melhoria dos resultados. Neste campo têm surgido alguns ensaios clínicos bem desenhados, aleatorizados e controlados com grupos de cuidados habituais. Strong et al efectuaram em 2008 um ensaio clínico sobre o benefício da aplicação de uma abordagem complexa – *Depression Care for People with Cancer* – cujo objectivo era intervir em doentes oncológicos com depressão clínica e incluía diversos aspectos de organização de cuidados⁵⁷. Esta intervenção individual, efectuada por uma enfermeira de oncologia, incluía um máximo de 10 sessões de 45 minutos ao longo de três meses. Nestas sessões as enfermeiras abordavam aspectos psicoeducativos sobre a depressão (incluindo terapia farmacológica), sobre estratégias de *coping* e ainda sobre estratégias de comunicação sobre depressão com os seus médicos habituais. Nos três meses seguintes os doentes eram avaliados por entrevistas telefónicas, onde respondiam ao *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) que avalia a intensidade da depressão e no final desse período preenchiavam o *Symptom Checklist-20* (SCL-20). Foram recrutados 200 doentes oncológicos com depressão *major* e esperança de vida superior a 6 meses, sendo 101 aleatorizados para o grupo de intervenção e 99 para o grupo de cuidados habituais. Os doentes intervenção tinham probabilidade significativamente superior, aos três e seis meses, de estarem medicados com doses terapêuticas de antidepressivos. Os valores de SCL-20 registaram uma redução mais acentuada e mantiveram-se mais baixos aos seis e 12 meses no grupo intervenção que no grupo de cuidados habituais. Os doentes do grupo de intervenção tinham menos ansiedade e fadiga que os doentes do grupo de cuidados habituais, mas não existia diferença nas dimensões dor e funcionamento físico aos três e seis meses. Registou-se um ganho de qualidade de

vida ao longo dos seis meses de observação no grupo de intervenção. Estes benefícios decorrentes da intervenção aumentaram, contudo, os custos directos dos cuidados prestados⁵⁷. Na sequência desta intervenção colaborativa, surgiu o SMART Oncology 2, que pretende testar a efectividade e a relação custo benefício da aplicação da intervenção – *Depression Care for People with Cancer* – num cenário *mundo real*. O estudo multicêntrico, cujo recrutamento se prevê estar terminado em Junho 2010 e a avaliação da intervenção um ano depois, envolve a aleatorização de 500 doentes em intervenção e cuidados habituais⁵⁸.

Ell et al avaliaram a efectividade de uma outra intervenção colaborativa – *Alleviating Depression Among Patients with Cancer* (ADAPt-C) – em doentes oncológicos com diagnóstico recente de depressão *major* ou perturbação distímica e baixos rendimentos económicos⁵⁹. O ADAPt-C inclui um conjunto de intervenções, como psicoterapia, um gestor de serviços comunitários, avaliação e tratamento psiquiátrico, programa de manutenção e prevenção de recaídas ao longo de 12 meses, com um forte componente de organização de cuidados. Dos 472 doentes recrutados, os sob intervenção registaram taxas de resposta na depressão mais elevadas que os do grupo controlo (63% *versus* 50%). Os doentes do grupo de intervenção melhoraram mais nos domínios emocional, bem-estar social e mental que os doentes do grupo controlo, obtendo uma redução significativa na dor⁵⁹.

CONCLUSÃO

A doença oncológica é acompanhada frequentemente de intenso sofrimento psicológico o que está associado a uma prevalência significativa de perturbações de ansiedade e depressão no decurso da doença. A família sofre igualmente o impacto da doença que atinge o seu familiar e os profissionais de saúde também estão vulneráveis a reacções emocionais que podem tornar mais difícil o providenciar dos cuidados terapêuticos e paliativos. De todos estes factos decorre a necessidade de um plano terapêutico global integrando os cuidados somáticos e psiquiátricos e a necessidade de apoio da família em todos as fases da doença oncológica e em particular na fase terminal. Os profissionais de saúde devem estar atentos aos aspectos psicológicos e ter formação que lhes permita intervir de forma adequada junto do doente e da família. A articulação dos oncologistas e profissionais de cuidados paliativos com as equipas de saúde mental é fundamental para a prestação de cuidados de qualidade a doentes terminais. O rastreio sistemático recorrendo a instrumentos validados como a HADS demonstrou ser executável e per-

mite melhorar a prestação de cuidados desde que exista possibilidade de oferecer um tratamento eficiente. Este exige-se que seja multidisciplinar e multidimensional, podendo recorrer a intervenções farmacológicas e terapêuticas, que vêm ganhando mais evidência na sua utilização. Os aspectos organizativos da prestação de cuidados podem ser otimizados, porventura recorrendo a pacotes pré-definidos, promovendo que os recursos cheguem a quem deles mais necessita. Por fim, não menos importante, sublinha-se a necessidade do médico e outros técnicos de saúde disporem de tempo para falar com o doente, tornando possível a deteção de sofrimento psicológico e de psicopatologia.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

- HORNER MJ, RIES LAG, KRAPCHO M et al (eds): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/ [acedido a 25 de Julho de 2009]
- Direcção Geral da Saúde: Elementos Estatísticos de Saúde 2003 <http://www.dgs.pt> [acedido em Setembro 2005]
- MIOVIC M, BLOCK S: Psychiatric Disorders in Advanced Cancer. *Cancer* 2007;110(8):1665-76
- DEROGATIS LR, MORROW GR, FETTING J et al: The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983; 249(6):751-7
- EVANS DL, CHARNEY DS, LEWIS L et al: Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry* 2005;58(3):175-189
- STIEFEL R, DIE TRILL M, BERNEY A, OLARTE JM, RAZAVI A: Depression in palliative care: a pragmatic report from the Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. *Support Care Cancer* 2001;9(7):477-488
- MASSIE MJ: Prevalence of depression in patients with cancer. *J Nat Cancer Institute Monographs* 2004;32:57-71
- MCDANIEL JS, MUSSELMAN DL, PORTER MR, REED DA, NEMEROFF CB: Depression in patients with cancer. *Diagnosis, biology and treatment. Arch Gen Psychiatry* 1995;52:89-99
- BUKBERG J, PENMAN D, HOLLAND JC: Depression in hospitalized cancer patients. *Psychosom Med* 1984;46(3):199-212
- HARDMAN A, MAGUIRE P, CROWTHER D: The recognition of psychiatric morbidity on a medical oncology ward. *J Psychosom Res* 1989;33(2):235-9
- BREITBART W, CHOCHINOV H, PASSIK S: Psychiatric aspects of palliative care. In: Doyle D., Hanks G., MacDonald N. eds *Oxford Textbook of Palliative Medicine Second Edition*, New York, Oxford University Press 1999;933-956
- FALLOWFIELD L, RATCLIFFE D, JENKINS V, SAUL J: Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *Brit J Cancer* 2001;84(9):1011-5
- HONDA K, GOODWIN R: Cancer and Mental Disorders in a National Community Sample: Findings from the National Comorbidity Survey. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2004
- SHARPE et al: Major depression in outpatients attending a regional cancer centre: screening and unmet treatment needs. *Brit J Cancer* 2004;90(2):314-320
- HÄRTER M, REUTER K, SCHRETZMANN B, HASENBURG A, ASCHENBRENNER A, WEIS J: Comorbid psychiatric disorders in cancer patients in acute inpatient treatment and medical rehabilitation. *Rehabilitation (Stuttg)* 2000;39(6):317-323
- MOUSSAVI S, CHATTERJIS, VERDES E, TANDON A, PATEL V, USTUN B: Depression, chronic diseases and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007;370(9590): 851-8
- MAYOU R, HAWTON K: Psychiatric disorder in the general hospital. *Br J Psychiatry* 1986;149:172-190
- KELLER M, SOMMERFELDT S, FISCHER C et al: Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. *Ann Oncol* 2004;15:1243-9
- ZIGMOND AS, SNAITH RP: The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-370
- HERRMANN C: International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale – a review of validation data and clinical results. *J Psychos Res* 1997;42(1):17-41
- BJELLAND I, DAHL A, HAUG T et al: The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale – An updated literature review. *J Psychos Res* 2002;52:69-77
- SINGER S, KUHN S, GOTZE H et al: Hospital anxiety and depression scale cutoff scores for cancer patients in acute care. *Brit J Cancer* 2009;100(6):908-912
- WALKER J, POSTMA K, MCHUGH G et al: Performance of the Hospital Anxiety and Depression Scale as a screening tool for major depressive disorder in cancer patients. *J Psycho Res* 2007;63:83-91
- SELLICK S, EDWARDSON A: Screening new cancer patients for psychological distress using the hospital anxiety and depression scale. *Psycho-Oncol* 2007;16:534-542
- NÉRON S, CORREA JA, DAJCZMAN E, KASYMJANOVA G, KREISMAN H, SMALL D: Screening for depressive symptoms in patients with unresectable lung cancer. *Support Care Cancer* 2007; 15(10):1207-12
- CASTELLI L, BINASCHI L, CALDERA P, TORTA R: Depression in lung cancer patients: is the HADS an effective screening tool? *Support Care Cancer*. 2009 Mar 13
- LINDEN W, YI D, BARROETAVENA MC, MACKENZIE R, DOLL R: Development and validation of a psychosocial screening instrument for cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:54
- LINDEN W, VODERMAIER A, MCKENZIE R, BARROETAVENA MC, YI D, DOLL R: The psychosocial screen for cancer (PSSCAN): Further validation and normative data. *Health Quality Life Outcomes* 2009;7:16
- CLOVER K, LEIGH CARTER G, ADAMS C et al: Concurrent validity of the PSYCH-6, a very short scale for detecting anxiety and depression, among oncology outpatients. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43(7):682-8
- TRASK P: Assessment of Depression in Cancer Patients. *J Nat Cancer Institute Monographs* 2004;32:80-92

31. COHEN-COLE SA, BROWN FW, MCDANIEL SJ: Assessment of depression and grief reactions in the medically ill. In: Stoudemire A, Fogel BS, editors. *Psychiatric care of the medical patient*. New York. New York (NY): Oxford University Press 1993; P53-69
32. ENDICOTT J: Measurement of depression in patients with cancer. *Cancer* 1983;53:2243-8
33. BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571
34. CHOCHINOV H, WILSON K, ENNS M, LANS S: Prevalence of depression in the terminally ill: effects of diagnostic criteria and symptom threshold judgments. *Am J Psychiatry* 1994;151:537-540
35. AKECHI T, OKUYAMA T, SUGAWARA Y, NAKANO T, SHIMA Y, UCHITOMI Y: Suicidality in terminally ill Japanese patients with cancer. *Cancer* 2004;100(1):183-191
36. THOMAS EM, WEISS SM: Nonpharmacological interventions with chronic cancer pain in adults. *Cancer Control* 2000; 7(2):157-6
37. IRWIN M: Immune correlates of depression. *Adv Exp Med Biol* 1999;461:1-24
38. KEMENY ME, SCHEDLOWSKI M. Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: a stepwise progression. *Brain Behav Immun* 2007; 21(8):1009-18
39. MUMFORD E, SCHLESINGER HJ, GLASS GV, PATRICK C, CUERDON T: A new look at evidence about reduced cost of medical utilization following mental health treatment. *Am J Psychiatry* 1984;141:1145-58
40. PIRL WF: Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of depression in cancer patients. *J Nat Cancer Institute Monographs* 2004;32:32-9
41. THEOBALD DE, KIRSH KL, HOLTSCLOW E, DONAGHY K, PASSIK SD: An open label crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:442-7
42. ERSOY M, NOYAN A, ELBI H: An open-label long-term naturalistic study of mirtazapine treatment for depression in cancer patients. *Clin Drug Invest* 2008;28(2):113-120
43. JANN MW, SLADE JH. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression. *Pharmacotherapy* 2007; 27(11):1571-8
44. BREIBART W: Psychotropic adjuvant analgesics for pain in cancer and AIDS. *Psycho-Oncology* 1998;7:129-132
45. BLOCK SD: Assessing and managing depression in the terminally ill patient. *Ann Intern Med* 2000;132(3):209-218
46. OLIN J, MASAND P: Psychostimulants for depression in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics* 1996;37(1):57-62
47. FISCH M: Treatment of depression in cancer. *J Nat Cancer Instit Monographs* 2004;32:105-111
48. WILLIAMS S, DALE J: Effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2006;94(3):372-390
49. MUSSELMAN DL, LAWSON DH, GUMNICK JF et al: Paroxetine for the prevention of the depression induced by high dose interferon-alpha. *N Engl J Med* 2001;344:961-6
50. LYDIATT W, DENMAN D, MCNEILLY D, PUUMULA SE, BURKE WJ: A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the prevention of major depression during treatment for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(5): 528-535
51. COYNE JC: Misleading report on the prevention of major depression among patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(12):1345
52. STOCKLER MR, O'CONNELL R, NOWAK AK et al: Effect of sertraline on symptoms and survival in patients with advanced cancer, but without major depression: a placebo-controlled double-blind randomised trial. *Lancet Oncol* 2007;8(7):603-612
53. ROSS L, BOESEN E, DALTON S, JOHANSEN C: Mind and cancer: does psychosocial intervention improve survival and psychological well-being? *Eur J Cancer* 2002;38:1447-57
54. AKECHI T, OKUYAMA T, ONISHI J, MORITA T, FURUKAWA TA: Psychotherapy for depression among incurable cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Rev* 2008;2
55. PRICE A, HOTOPF M: The treatment of depression in patients with advanced cancer undergoing palliative care. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009;3(1):61-6
56. CASSEM N, The Dying Patient. In: *Textbook of General Hospital Psychiatry*, 3rd ed. St Louis, MO: Mosby Year Book 1987
57. STRONG V, WATERS R, HIBBERD C et al: Management of depression for people with cancer (SMaRT oncology 1): a randomised trial. *Lancet* 2008;372:40-8
58. WALKER J, CASSIDY J, SHARPE M: Smart Oncology-2 Trialists. The second Symptom Management Research Trial in Oncology (SMaRT Oncology-2): a randomised trial to determine the effectiveness and cost-effectiveness of adding a complex intervention for major depressive disorder to usual care for cancer patients. *Trials* 2009;10:18
59. ELL K, XIE B, QUON B, QUINN DI, DWIGHT-JOHNSON M, LEE PJ et al: Randomized controlled trial of collaborative care management of depression among low-income patients with cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(27):4488-96



Hospital Fernando Fonseca. Amadora