



Avaliação da efetividade, segurança e aceitabilidade de medicamentos antidepressivos em pacientes oncológicos: revisão de revisões sistemáticas

Evaluation of the effectiveness, safety, and acceptability of antidepressants drugs in cancer patients: an overview of systematic reviews

Ligia Denardi Lemos¹, Lucas Borges Pereira¹

¹Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata – FACISB, São Paulo, Brasil

RESUMO

Introdução: A depressão é prevalente em pacientes com câncer, comprometendo a qualidade de vida e a adesão ao tratamento oncológico. O uso de antidepressivos é frequente nesse contexto, mas a evidência sobre sua efetividade, segurança e aceitabilidade permanece incerta. **Objetivo:** Avaliar a efetividade, segurança e aceitabilidade na utilização de antidepressivos em pacientes oncológicos durante o tratamento antineoplásico. **Métodos:** A pergunta norteadora para esta revisão foi: qual é a efetividade, segurança e aceitabilidade do tratamento farmacológico da depressão em pacientes adultos oncológicos? Foi realizada uma revisão de revisões sistemáticas (overview), com busca nas bases de PubMed e LILACS, incluindo publicações em português, inglês e espanhol. Foram selecionadas, por meio de dois pesquisadores e de maneira independente, revisões que investigaram antidepressivos em adultos diagnosticados com câncer e depressão. **Resultados:** Nove revisões sistemáticas foram incluídas, abrangendo ensaios clínicos randomizados publicados entre 1985 e 2019. A mianserina apresentou resultados consistentes de maior efetividade em comparação ao placebo. Fluoxetina, paroxetina, escitalopram e reboxetina também demonstraram benefício, embora com maior vulnerabilidade nos resultados. A segurança foi considerada aceitável para a maioria dos fármacos, exceto fluoxetina e paroxetina, associados a maior ocorrência de eventos adversos. A aceitabilidade variou conforme o medicamento, sendo mais favorável para a mianserina. **Conclusão:** Antidepressivos demonstram potencial no manejo da depressão em pacientes com câncer, destacando-se a mianserina e alguns inibidores seletivos de recaptação de serotonina. Contudo, a heterogeneidade e as limitações metodológicas dos estudos sugerem a necessidade de ensaios clínicos de maior qualidade para embasar recomendações clínicas robustas.

Palavras-chave: Antidepressivos, depressão, ensaio clínico, neoplasias, qualidade de vida, revisão sistemática.

ABSTRACT

Introduction: Depression is prevalent among cancer patients, compromising quality of life and adherence to oncological treatment. Antidepressant use is frequent in this context, but evidence regarding their effectiveness, safety, and acceptability remains uncertain. **Aim:** To evaluate the effectiveness, safety, and acceptability of antidepressant use in cancer patients undergoing antineoplastic treatment. **Methods:** The guiding question of this review was: what is the effectiveness, safety, and acceptability of pharmacological treatment for depression in adult cancer patients? An overview of systematic reviews was conducted, with searches performed in PubMed and LILACS, including publications in Portuguese, English, and Spanish. Reviews investigating antidepressants in adults diagnosed with cancer and depression were independently selected by two researchers. **Results:** Nine systematic reviews were included, comprising randomized clinical trials published between 1985 and 2019. Mianserin showed consistent results of greater effectiveness compared with placebo. Fluoxetine, paroxetine, escitalopram, and reboxetine also demonstrated benefit, although with greater variability in outcomes. Safety was considered acceptable for most drugs, except for fluoxetine and paroxetine, which were associated with a higher occurrence of adverse events. Acceptability varied according to the drug, being more favorable for mianserin. **Conclusion:** Antidepressants show potential in managing depression in cancer patients, particularly mianserin and some selective serotonin reuptake inhibitors. However, the heterogeneity and methodological limitations of the studies highlight the need for higher-quality clinical trials to support robust clinical recommendations.

Palavras-chave: Antidepressants, clinical trial, depression, neoplasms, quality of life, systematic review.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença caracterizada pela ocorrência de distúrbios no crescimento e na proliferação celular causada por mutações genéticas ou epigenéticas, gerando alterações fisiológicas. O prognóstico da doença depende do tipo de câncer e suas mutações, sendo dividido entre favorável e desfavorável de acordo com seu estágio, localização, tamanho e outras variáveis¹.

Os sintomas do câncer variam de indivíduo para indivíduo e dependem do tipo e localização do tumor, sendo os mais frequentes: fadiga, insônia, dor, perda de apetite, náusea, vômitos, constipação, diarreia e dispneia². Estes sintomas são responsáveis por piorar a qualidade de vida dos pacientes, visto que interferem na realização de atividades cotidianas. Além disso, o tratamento antineoplásico provoca reações adversas desagradáveis que pioram ainda mais a qualidade de vida do paciente³.

Diante desses fatos, o diagnóstico do câncer torna-se um fardo para os indivíduos que o recebem. O medo decorre dos sintomas, da duração da doença, do tratamento e suas reações adversas, e principalmente da incerteza no que se refere a possibilidade de cura. Portanto, entende-se que o risco no aparecimento de distúrbios psicológicos torna-se mais elevado, especialmente em estágios avançados da doença, nos quais a depressão é altamente prevalente e frequentemente subdiagnosticada⁴. Em um estudo realizado pela Johns Hopkins Medical Center nos Estados Unidos, foi observado que a prevalência de pacientes com câncer que apresentaram algum tipo de sofrimento psicológico variou de 29,5% entre pacientes com câncer ginecológico e 43,4% em pacientes com câncer de pulmão⁵. Outro estudo realizado nos Estados Unidos identificou que 16% dos pacientes diagnosticados com câncer tinham prescrição de antidepressivos⁶.

Atualmente, a farmacoterapia para o tratamento de depressão é composta por quatro classes farmacológicas: os inibidores da monoaminoxidase (iMAO), os antidepressivos tricíclicos (ADT), os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) e os inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN). Além destes, existem os antidepressivos atípicos, que são medicamentos que apresentam um mecanismo de ação diferente destas

quatro classes principais⁷. Além do mecanismo de ação, estas classes farmacológicas diferem-se entre si com relação à eficácia e segurança.

Sanjida e cols (2016) mostraram que 15,6% dos pacientes oncológicos tinham prescrição de antidepressivos, sendo que a classe mais utilizada foram os ISRS⁸. Sabe-se que os medicamentos antidepressivos pertencentes à classe dos ISRS são considerados os mais seguros, no entanto, ainda apresentam reações adversas que podem somar aos sintomas do câncer e das reações adversas aos medicamentos antineoplásicos. Além disso, a utilização de medicamentos antidepressivos ao mesmo tempo que o uso de antineoplásicos podem gerar interações medicamentosas prejudiciais ao paciente, visto que muitos destes medicamentos são substratos, ou inibidores, ou induktors das enzimas do citocromo P450. Reinert e cols (2015) encontraram 8,9% de combinações de medicamentos antidepressivos e antineoplásicos que geravam interação medicamentosa contraindicada. Algumas destas interações estavam associadas ao uso de ISRS⁹.

À vista da complexidade do paciente oncológico, a seleção do tratamento antidepressivo deve ser realizada com muito cuidado, considerando as variáveis clínicas e farmacológicas deste paciente. Por isso, conhecer as evidências disponíveis a respeito da efetividade e segurança do uso de medicamentos antidepressivos em pacientes oncológicos é fundamental para o sucesso terapêutico. O objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade, segurança e aceitabilidade na utilização de antidepressivos em pacientes oncológicos durante o tratamento antineoplásico.

MÉTODOS

A pergunta geradora deste estudo foi a seguinte: qual é a efetividade, segurança e aceitabilidade do tratamento farmacológico da depressão em pacientes adultos oncológicos?

Em virtude da existência de algumas evidências produzidas por revisões sistemáticas com e sem meta-análise, optou-se por realizar uma revisão de revisões sistemáticas. Este desenho de estudo objetiva sintetizar evidências apresentadas por diferentes revisões sistemáticas que avaliam a

efetividade e segurança de intervenções no cuidado em saúde¹⁰. O protocolo deste estudo foi baseado no *Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews* (PRIOR)¹⁰.

Foram selecionadas revisões sistemáticas com ou sem meta-análise publicadas, cujo objetivo foi avaliar a efetividade, a segurança e a aceitabilidade do tratamento farmacológico da depressão em pacientes diagnosticados com câncer.

Esta busca foi realizada nas bases de dados PubMed e LILACS por meio dos descritores MeSH e DeCs, respectivamente, além das palavras-chave. Estes termos foram dispostos de maneira a formar uma estratégia de busca adequada para obter o máximo de artigos que respondessem à pergunta proposta, bem como excluíssem os artigos que não respondessem à pergunta. Estes termos foram adaptados as respectivas bases de dados. Além disso, foram ativados os filtros das bases de dados para que os resultados fornecidos fossem apenas revisões sistemáticas com ou sem meta-análise (Tabela 1).

responsáveis pela primeira seleção dos artigos por meio da leitura do título e resumo. Esta primeira seleção foi feita na página de resultados da busca no PubMed e no LILACS. As diferenças na seleção dos artigos foram resolvidas entre os dois pesquisadores por meio de discussão e consenso.

Os artigos incluídos nesta primeira etapa foram lidos na íntegra pelos mesmos dois pesquisadores a fim de confirmar se os artigos se encontravam de acordo com os critérios de inclusão e exclusão propostos. As diferenças na seleção dos artigos entre os dois pesquisadores foram resolvidas por discussão e consenso.

Um artigo de revisão sistemática sem meta-análise (RS) e um artigo de revisão sistemática com meta-análise (RSM) foram escolhidos aleatoriamente a fim de realizar um teste piloto de extração de dados dos artigos. A extração de dados foi feita por dois pesquisadores (LBP e LDL), e as diferenças entre os dados extraídos foram discutidas e o resultado foi definido por meio de consenso entre os pesquisadores.

Tabela 1. Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados PubMed e LILACS.

Bases de dados	Estratégias de busca
PubMed	((medical oncology[MeSH Terms]) OR (clinical oncology[MeSH Terms]) OR (cancer[MeSH Terms]) AND ((antidepressive agents[MeSH Terms]) OR (antidepressant drugs[MeSH Terms]) OR (antidepressants[MeSH Terms]) OR (antidepressant medication) OR (thymoanaleptics[MeSH Terms]))
LILACS	((mh:(oncologia)) OR (cancerologia) OR (oncologia clínica)) AND ((mh:(antidepressivos)) OR (agente antidepressivo) OR (agentes antidepressivos) OR (antidepressivo) OR (droga antidepressiva) OR (fármaco antidepressivo) OR (medicamento antidepressivo) OR (timoanaléptico) OR (timoanalépticos) OR (timoléptico) OR (timolépticos))

Foram incluídas revisões sistemáticas com ou sem meta-análises publicadas nos idiomas português, inglês e espanhol que respondessem à pergunta proposta por este estudo. Foram excluídos artigos que não apresentaram o texto na íntegra, ou que avaliaram a efetividade, segurança e aceitabilidade de antidepressivos para outras finalidades que não o tratamento da depressão, ou que avaliaram a efetividade, segurança e aceitabilidade de antidepressivos em pacientes não oncológicos.

Dois pesquisadores (LBP e LDL) foram os

Foram coletadas as seguintes variáveis: autores, ano de publicação, objetivo do estudo, período de inclusão dos estudos primários, base de dados utilizadas, desenho dos estudos primários incluídos, população de estudo, quantidade de estudos incluídos, realização de meta-análise, escalas de avaliação da depressão, medicamentos analisados, tempo de tratamento, efeitos adversos, efetividade, segurança e aceitabilidade do tratamento.

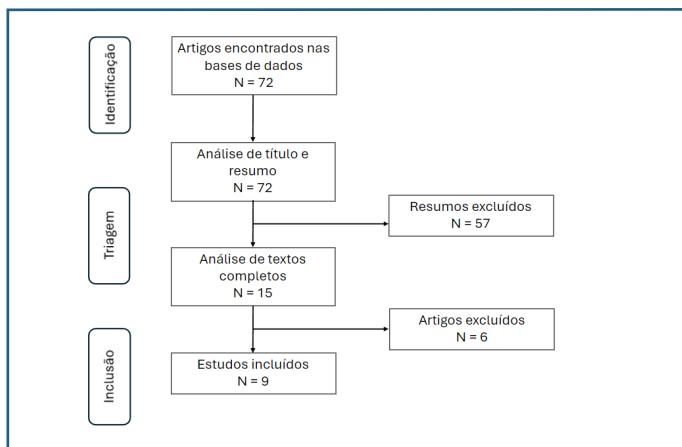


Figura 1. Fluxograma do processo de inclusão das Revisões Sistemáticas.

RESULTADOS

Foram encontrados 61 artigos na base de dados PubMed e 11 artigos na base de dados LILACS. Após a leitura de título e resumo, foram excluídos 57 artigos, restando 15 para leitura do texto na íntegra. Após a leitura completa dos artigos, foram incluídos nove artigos (Figura 1).

Os dados coletados por essas Revisões Sistemáticas incluem Estudos Clínicos Controlados e Randomizados (ECR) que foram publicados no período de 1985 e 2019. Os objetivos apresentados pelas Revisões Sistemáticas foram semelhantes: avaliar a efetividade dos tratamentos antidepressivos em pacientes oncológicos adultos. Somente cinco estudos avaliaram a segurança dos medicamentos antidepressivos, e seis estudos avaliaram a aceitabilidade. As populações de estudo incluídas nas Revisões Sistemáticas foram diferentes: dois estudos incluíram apenas mulheres adultas com câncer de mama e diagnóstico de depressão, enquanto os sete restantes incluíram pacientes adultos de ambos os性os com qualquer tipo de câncer em qualquer estágio e diagnóstico de depressão (Tabela 2).

Oito Revisões Sistemáticas incluíram 10 ou menos ECRs, sendo cinco destes sem metanálise e três com metanálise, enquanto apenas uma RS incluiu mais de dez ECRs, sendo este com metanálise. A média de ECRs incluídos por RS foi de sete (Tabela 2).

Todos os estudos utilizaram escalas de avaliação de depressão em suas análises, no entanto

houve diferenças nos instrumentos utilizados em cada estudo. A ferramenta de avaliação da depressão *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) foi citada em todas as Revisões Sistemáticas. Outras ferramentas citadas foram a *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), citada em cinco artigos, *Brief Zung Self-Rating Depression Scale* (BZSDS), citada em quatro artigos, *Clinical Global Impression Rating Scale* (CGI-S), citada em três artigos, *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) e *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D), citados em dois artigos cada, *Structured diagnostic Interview* (SDI), *Symptom Checklist, Depression subscale of the POMS* (DD) e *Beck Depression Inventory* (BDI), citadas em um artigo cada (Tabela 2).

Os medicamentos antidepressivos analisados quanto à efetividade foram: mianserina ($n = 8$), fluoxetina ($n = 6$), paroxetina ($n = 3$), desipramina ($n = 3$), amitriptilina ($n = 1$), escitalopram ($n = 1$), reboxetina ($n = 1$) (Tabela 2). Além disso, uma RS avaliou a efetividade considerando as classes por meio de antidepressivos.

Todos os oito artigos que investigaram a mianserina demonstraram efetividade significativamente maior em comparação ao placebo.

Entre os estudos com fluoxetina, observou-se que a efetividade esteve relacionada ao tempo de seguimento: o ensaio de maior duração evidenciou superioridade significativa em relação ao placebo, enquanto o de menor duração não mostrou diferença estatisticamente significativa.

O escitalopram e a reboxetina também apresentaram maior efetividade que o placebo nos estudos em que foram avaliados.

A paroxetina mostrou-se mais efetiva em todos os três estudos incluídos. De forma semelhante, todos os trabalhos que avaliaram a desipramina relataram efetividade superior ao placebo.

Na RS baseada em classes de antidepressivos, os ISRS e outros antidepressivos foram considerados significativamente mais efetivos que o placebo (Tabela 3).

Entre os estudos que avaliaram a segurança dos antidepressivos, a paroxetina e a fluoxetina foram os fármacos associados ao maior número de efeitos adversos. No caso da fluoxetina, um ECR não

Tabela 2. Caracterização das revisões sistemáticas.

Autor (ano de publicação)	Período de Inclusão dos estudos	Desenhos dos estudos	Quantidade de estudos incluídos	Meta-análise	Instrumento de avaliação da depressão	Base de dados utilizadas
Rodin (2007) ¹¹	1980 - 2005	ECR	7	Não	HDRS; SDI	CINAHL; Cochrane Library; EMBASE MEDLINE; PsycInfo
Andersen (2013) ¹²	-	ECR e OPLS	6	Não	BZSDS; HDRS	Cochrane Library; MEDLINE; PsycInfo
Riblet (2014) ¹³	1800 - 2013	ECR	9	Sim	B Z S D S ; CES-D; HDRS; MADRS	CINAHL; Cochrane Library; MEDLINE
Hart (2012) ¹⁴	- 2011	ECR	4	Sim	B Z S D S ; CGI-S; HADS; MADRS ; H D R S ; Symptom checklist	CINAHL; Cochrane Library; EMBASE MEDLINE; PsycInfo
Williams (2006) ¹⁵	1960 - 2005	ECR	6	Não	B Z S D S ; CES-D; DD; HADS; HDRS	CINAHL; Cochrane Library; MEDLINE
Ostuzzi (2015) ¹⁶	-	ECR	19	Sim	CGI-S; HDRS; MADRS	CENTRAL; EMBASE MEDLINE; PsycInfo
Vita (2023) ¹⁷	1946 - 2022	ECR	10	Sim	BDI; CGI-S; H D R S ; MADRS;	Cochrane Library; EMBASE
Carvalho (2014) ¹⁸	-	ECR*	2	Não	HDRS	MEDLINE; PsycInfo
Walker (2014) ¹⁹	1806 - 2012	ECR	3	Não	H D R S ; MADRS	CENTRAL; EMBASE MEDLINE; PsycInfo

-: não houve relato da característica analisada; *: Estudos com no mínimo 4 semanas de duração; ECR: Ensaio Clínico Controlado e Randomizado; SDI: Structured Diagnostic Interview; OPLS: Open-label prospective studies; BZSDS: Brief Zung Self-Rating Depression Scale; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; CGI-S: Clinical Global Impression Rating Scale; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; DD: Depression Subscale of the POMS; BDI: Beck Depression Inventory; CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature.

Tabela 3. Efetividade dos medicamentos antidepressivos em pacientes oncológicos.

Autor (ano de publicação)	ECRs incluídos	Medicamentos	Efetividade comparada ao placebo
Rodin (2007) ¹¹	Costa (1985) ²⁰ ; van Heeringen (1996) ²¹	Mianserina 30 a 60 mg/dia	Positivo
	Razavi (1996) ²² ; Fisch (2003) ²³	Fluoxetina 20 mg/dia	Positivo*
Andersen (2013) ¹²	Navari (2008) ²⁴	Fluoxetina 20 mg/dia	Positivo
	van Heeringen (1996) ²¹	Mianserina 30 a 60 mg/dia	Positivo
	Park (2012) ²⁵	Escitalopram 5 mg/dia	Positivo
	Grassi (2004) ²⁶	Reboxetina 2 a 10 mg/dia	Positivo
Riblet (2014) ¹³	Costa (1985) ²⁰ ; van Heeringen (1996) ²¹	Mianserina 30 a 60 mg/dia	Positivo
	Razavi (1996) ²² ; Fisch (2003) ²³	Fluoxetina 20 mg/dia	Positivo
	Morrow (2003) ²⁷ ; Roscoe (2005) ²⁸ ; Musselman (2006) ²⁹	Paroxetina 20 a 40 mg/dia	Positivo
	Del Carmen (1990) ³⁰	Amitriptilina 25 a 100 mg/dia	Negativo
	Musselman (2006) ²⁹	Desipramina 125 a 200 mg/dia	Negativo
Hart (2012) ¹⁴	Costa (1985) ²⁰	Mianserina 30 a 60 mg/dia	Positivo
	Razavi (1996) ²² ; Fisch (2003) ²³	Fluoxetina 20 mg/dia	Positivo*
	Musselman (2006) ²⁹	Desipramina 125 a 200 mg/dia	Negativo
Williams (2006) ¹⁵	Morrow (2003) ²⁷ ; Roscoe (2005) ²⁸ ; Musselman (2006) ²⁹	Paroxetina 20 a 40 mg/dia	Positivo
	Ravazi (1996) ²² ; Fisch (2003) ²³	Fluoxetina 20 mg/dia	Positivo
	van Heeringen (1996) ²¹	Mianserina 30 a 60 mg/dia	Positivo
Ostuzzi (2015) ^{16#}	Costa (1985) ²⁰ ; van Heeringen (1996) ²¹	Mianserina	Positivo
	Fisch (2003) ²³ ; Navari (2008) ²⁴ ; Razavi (1996) ²²	Fluoxetina	Positivo*
	Musselman (2006) ²⁹	Desipramina	Negativo
	Musselman (2006) ²⁹	Paroxetina	Positivo
Vita (2023) ¹⁷	Fisch (2003) ²³ ; Musselman (2006) ²⁹ ; Razavi (1996) ²² ; Tavakoli Ardakani (2019) ³¹	SSRIs	Positivo
	Musselman (2006) ²⁹	TCAs	Negativo
	Liu (2021) ³² ; Van Heeringen (1996) ²¹	Outros antidepressivos	Negativo
	Van Heeringen (1996) ²¹	Mianserina 30 a 60 mg/dia	Positivo
Carvalho (2014) ¹⁸	Costa (1985) ²⁰ ; van Heeringen (1996) ²¹	Mianserina 30 a 60 mg/dia	Positivo

*Somente o estudo de Fisch (2003) apresentou uma eficácia significativamente positiva da fluoxetina comparado ao placebo; #: não apresenta as dosagens utilizadas; SSRIs: inibidores seletivos da recaptação de serotonina; TCAs: antidepressivos tricíclicos.

encontrou diferença significativa entre os grupos, enquanto outro estudo evidenciou maior frequência de efeitos adversos no grupo fluoxetina em comparação ao placebo. As principais reações adversas relatadas associadas ao uso da fluoxetina foram: distúrbios digestivos, sonolência, dor, xerostomia, sintomas de personalização, toxicidade neuropsiquiátrica, taquicardia e distúrbios do pensamento. Em relação a paroxetina, houve casos de hemorragia de retina e perda de visão. Vale destacar que o perfil de segurança da desipramina, a amitriptilina, o escitalopram e a reboxetina não foi avaliado (Tabela 4).

encontrada. Não foi encontrada diferença significativa entre o grupo que usou paroxetina ou desipramina comparado ao placebo (Tabela 5).

DISCUSSÃO

A depressão é um problema de saúde psiquiátrico prevalente em pacientes com câncer, impactando negativamente a qualidade de vida, a adesão ao tratamento oncológico e, possivelmente, os desfechos de sobrevida. Embora esta revisão esteja

Tabela 4. Segurança dos medicamentos antidepressivos em pacientes oncológicos.

Autor (ano de publicação)	ECRs incluídos	Medicamentos	Segurança comparada ao placebo
Rodin (2007) ¹¹	Costa (1985) ²⁰ ; van Heeringen (1996) ²¹	Mianserina 30 a 60 mg/dia	Sem diferença
	Razavi (1996) ²² ; Fisch (2003) ²³	Fluoxetina 20 mg/dia	Sem diferença*
Williams (2006) ¹⁵	Musselman (2006) ²⁹	Paroxetina 20 a 40 mg/dia	Positivo
	Razavi (1996) ²² ; Fisch (2003) ²³	Fluoxetina 20 mg/dia	Sem diferença*
	van Heeringen (1996) ²¹	Mianserina 30 a 60 mg/dia	Sem diferença
Vita (2023) ¹⁷	Fisch (2003) ²³ ; Musselman (2006) ²⁹ ; Razavi (1996) ²² ; Tavakoli Ardakani (2019) ³¹	SSRIs	Sem diferença
	Musselman (2006) ²⁹	TCAs	Sem diferença
	Costa (1985) ²⁰ ; Van Heeringen (1996) ²¹	Outros antidepressivos	Sem diferença
	Van Heeringen (1996) ²¹	Mianserina 30 a 60 mg/dia	Sem diferença
Carvalho (2014) ¹⁸	Costa (1985) ²⁰ ; van Heeringen (1996) ²¹	Mianserina 30 a 60 mg/dia	Sem diferença
Walker (2014) ¹⁹		Mianserina 30 a 60 mg/dia	Sem diferença

Positivo: o antidepressivo apresentou significativamente mais efeitos adversos comparado ao placebo.

* Somente o estudo de Fisch (2003) apresentou uma frequência de efeitos adversos significativamente maior no grupo que usou fluoxetina.

A aceitabilidade apresentou o mesmo perfil que a segurança. Os grupos que usaram mianserina ou apresentaram significativamente menos desistências no uso do medicamento, ou não apresentaram diferenças significativas quando comparado ao placebo. No caso da fluoxetina, somente um ECR mostrou uma aceitabilidade significativamente menor quando comparado ao placebo, porém quando realizada meta-análise, esta diferença não era

direcionada para o tratamento farmacológico, é importante ressaltar a importância de uma abordagem integrada e gradual para o manejo da depressão. De acordo com a maioria dos guidelines³³, a primeira linha de tratamento é a psicoterapia, com a introdução de antidepressivos se essa abordagem falhar. Em casos mais graves é recomendável que se inicie a psicoterapia associada ao uso de antidepressivos^{20,21}.

A análise da literatura revela um cenário misto,

Tabela 5. Aceitabilidade dos medicamentos antidepressivos em pacientes oncológicos.

Autor (ano de publicação)	ECRs incluídos	Medicamentos	Aceitabilidade comparada ao placebo
Rodin (2007) ¹¹	Costa (1985) ²⁰ ; van Heeringen (1996) ²¹	Mianserina 30 a 60 mg/dia	Negativo
	Razavi (1996) ²²	Fluoxetina 20 mg/dia	Positivo
Riblet (2014) ¹³	Costa (1985) ²⁰ ; van Heeringen (1996) ²¹	Mianserina 30 a 60 mg/dia	Sem diferença
	Ravazi (1996) ²² ; Fisch (2003) ²³	Fluoxetina 20 mg/dia	Sem diferença
	Morrow (2003) ²⁷ ; Roscoe (2005) ²⁸ ; Musselman (2006) ²⁹	Paroxetina 20 a 40 mg/dia	Sem diferença
	Musselman (2006) ²⁹	Desipramina 125 a 200 mg/dia	Sem diferença
Williams (2006) ¹⁵	Razavi (1996) ²² ; Fisch (2003) ²³	Fluoxetina 20 mg/dia	Positivo*
	van Heering (1996) ²¹	Mianserina 30 a 60 mg/dia	Negativo
Ostuzzi (2015) ¹⁶	Fisch (2003) ²³ ; Razavi (1996) ²²	Fluoxetina	Sem diferença
	Musselman (2006) ²⁹	Paroxetina	Sem diferença
	Musselman (2006) ²⁹	Desipramina	Sem diferença
	Costa (1985) ²⁰ ; van Heering (1996) ²¹	Mianserina	Negativo
Vita (2023) ¹⁷	Fisch (2003) ²³ ; Musselman (2006) ²⁹ ; Razavi (1996) ²²	SSRIs	Sem diferença
	Musselman (2006) ²⁹	TCAs	Sem diferença
	Costa (1985) ²⁰ ; Van Heering (1996) ²¹	Outros antidepressivos	Negativo
Carvalho (2014) ¹⁸	Van Heering (1996) ²¹	Mianserina 30 a 60 mg/dia	Negativo
Walker (2014) ¹⁹	Costa (1985) ²⁰ ; van Heeringen (1996) ²¹	Mianserina 30 a 60 mg/dia	Positivo

*Somente o estudo de Ravazi apresentou diferença significativa; Negativo: houve significativamente maior desistência no grupo que usou placebo em comparação ao grupo que usou antidepressivo; Positivo: houve significativamente maior desistência no grupo que usou antidepressivo em comparação ao grupo que usou o placebo.

mas promissor, quanto à eficácia dos antidepressivos. A mianserina, um antidepressivo tetracíclico, emergiu como um dos medicamentos mais efetivos na redução dos sintomas depressivos em pacientes com câncer^{11,13,19}. Esses estudos apontam para uma redução robusta e estatisticamente significativa nos escores de depressão em comparação com o grupo placebo.

A fluoxetina e a paroxetina, ambos ISRS, também demonstraram efetividade em alguns contextos^{12,13}, embora com resultados por vezes menos robustos ou dependentes da qualidade metodológica dos estudos incluídos. Riblet e cols. (2014) destacou que os três ECRs que avaliaram a fluoxetina

apresentaram heterogeneidade significativa, e após a retirada de um ECR de baixa qualidade, a eficácia da fluoxetina manteve-se significativamente maior que o placebo, porém com um odds ratio menor¹³. Vale destacar que a fluoxetina e a paroxetina são fortes inibidores da enzima CYP2D6, que é responsável pela metabolização do tamoxifeno (pró-droga) em endoxifeno, responsável pela modulação do receptor de estrogênio, e responsável pelo seu efeito terapêutico no tratamento do câncer de mama. A inibição desta enzima provoca uma redução na eficácia clínica do tratamento oncológico, o que poderia prejudicar o tratamento oncológico^{22,34}.

Somente um estudo avaliou o escitalopram, e foi observado uma melhora significativa nos sintomas depressivos comparado ao placebo. O escitalopram é um inibidor fraco da CYP2D6, o que o torna uma opção potencialmente mais segura para mulheres com câncer de mama em uso de tamoxifeno¹².

As evidências para os ADT são menos favoráveis. RSM de estudos com amitriptilina e desipramina falharam em comparação com o placebo. No entanto esta evidência foi encontrada em dois ECRs com amostras pequenas^{29,30}.

Os efeitos adversos mais comuns com relação aos antidepressivos são a sonolência, boca seca, náuseas e constipação^{18,19}. Riblet e cols. (2014) observaram que a fluoxetina e a paroxetina estavam associadas a um maior risco de efeitos adversos, enquanto a mianserina demonstrou ser o antidepressivo com melhor perfil de segurança¹³. No entanto, os autores relatam que a avaliação da segurança dos antidepressivos é muito desafiador visto que muitos sintomas podem ser causados pela doença (câncer) ou pelo tratamento oncológico em curso^{16,17}.

Nesse sentido, a avaliação da aceitabilidade (medida pela taxa de abandono do tratamento) torna-se ainda mais fundamental para a prática clínica. Embora alguns estudos, como o de Vita et al. (2023) e Ostuzzi et al. (2015), não tenham encontrado diferenças significativas na aceitabilidade entre os grupos de antidepressivos e placebo, outros, como Riblet et al. (2014), indicam que certos antidepressivos, como a fluoxetina e a paroxetina, podem levar a maiores taxas de abandono devido aos efeitos adversos^{13,16,17}. É plausível que a aceitabilidade seja influenciada também pela percepção do paciente sobre a necessidade do tratamento, o estigma associado à doença mental e a complexidade do regime medicamentoso. A melhora dos sintomas depressivos pode, por sua vez, melhorar a adesão geral ao tratamento médico¹².

Uma limitação consistente em todas as revisões é a escassez de ECRs de elevada qualidade, com amostras adequadas e critérios de avaliação do controle de sintomas de depressão que sejam comuns nos estudos. Além disso, os critérios diagnósticos apresentados nos ECRs não foram rigorosos, por isso alguns estudos incluíram pacientes com sintomas depressivos elevados, mas não necessariamente com um diagnóstico formal de Transtorno Depressivo Maior, o que pode reduzir a eficácia observada

para casos clinicamente significativos^{15,19}. A heterogeneidade dos estudos em termos de população, tipo de câncer, estágio da doença, intervenções e desfechos avaliados também impede meta-análises robustas e a generalização dos achados^{12,19}.

Além disso, a sobreposição de sintomas depressivos com os efeitos físicos do câncer e seus tratamentos torna o diagnóstico um desafio, e a maioria dos estudos não aborda adequadamente essa distinção^{11,17}. A falta de dados sobre o acompanhamento a longo prazo e a ausência de comparações diretas entre diferentes classes de antidepressivos para todos os desfechos também são lacunas importantes.

Há uma necessidade importante de mais ECRs grandes que avaliem a eficácia, segurança e aceitabilidade dos antidepressivos comparados a grupos controles em pacientes com diagnóstico formal de depressão. Além disso, mais pesquisas deveriam investigar o impacto das intervenções em diferentes tipos e estágios de câncer, bem como a adesão ao tratamento e a ocorrência de efeitos adversos de maneira mais detalhada.

Uma importante limitação deste estudo foi a ausência de avaliação da qualidade metodológica das RS e RSM a fim de apontar aquelas evidências mais robustas.

Embora os antidepressivos demonstrem potencial na redução dos sintomas depressivos, a evidência atual é limitada e heterogênea. A mianserina e alguns ISRS mostram-se as melhores opções, mas as preocupações com interações medicamentosas e efeitos adversos, considerando os ISRS exigem uma abordagem individualizada e que necessita de monitoramento mais próximo.

REFERÊNCIAS

1. Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran Fundamentos de Patologia. Rio de Janeiro: GEN; 2021.
2. Salvetti MG, Machado CSP, Donato SCT, Silva AM. Prevalência de sintomas e qualidade de vida de pacientes com câncer. Rev Bras Enferm. 2020;73(2):1-7. Doi: 10.1590/0034-7167-2018-0287.
3. Sawada NO, Nicolussi AC, Okino L, Cardozo FMC, Zago MMF. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com câncer submetidos à quimioterapia. Rev Esc Enferm USP. 2009;43(3):581-587. Doi: 10.1590/S0080-62342009000300012.
4. Haig RA. Management of depression in patients with advanced

- câncer. *Med J Aust.* 1992;156:499-503. Doi: 10.5694/j.1326-5377.1992.tb126481.x.
5. Zabora J, Brintzenhofeszoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The Prevalence of Psychological Distress by Cancer Site. *Psychooncology.* 2001;10:19-28. Doi: 10.1002/1099-1611(200101/02)10:1.
 6. Ashbury FD, Madlensky L, Raich P, Thompson M, Whitney G, Hotz K, et al. Antidepressants prescribing in Community cancer care. *Support Care Cancer.* 2003;11:278-285. Doi: 10.1007/s00520-003-0446-8.
 7. Brunton LL, Hilal-dandan R. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13 ed. Porto Alegre: AMGH; 2019.
 8. Sanjida S, Janda M, Kissane D, Shaw J, Pearson AS, DiSipio T, et al. A systematic review and meta-analysis of prescribing practices of antidepressants in cancer patients. *Psychooncology.* 2016;25(9):1002-1016. Doi: 10.1002/pon.4048.
 9. Reinert CA, Ribas MR, Zimmermann PR. Interação medicamentosa entre antineoplásicos e antidepressivos: análise de pacientes do ambulatório de oncologia de um hospital geral. *Trends Psychiatry Psychother.* 2015;37(2):87-93. Doi: 10.1590/2237-6089-2015-0003.
 10. Pollock, M. et al. Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews (PRIOR): a protocol for development of a reporting guideline for overviews of reviews of healthcare interventions. *Systematic Reviews.* 2019;8(1):335, 2019. Doi: 10.1186/s13643-019-1252-9.
 11. Rodin G, Lloyd N, Katz M, Green E, Mackay JA, Wong RKS. The treatment of depression in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2007;15(2):123-36. Doi: 10.1007/s00520-006-0145-3.
 12. Andersen LT, Hansen MV, Rosenberg J, Gögenur I. Pharmacological treatment of depression in women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141(3):325-30. Doi: 10.1007/s10549-013-2708-6.
 13. Riblet N, Larson R, Watts BV, Holtzheimer P. Re-evaluating the role of antidepressants in cancer-related depression: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014;36(5):466-73. Doi: 10.1016/j.genhosppsych.2014.05.010.
 14. Hart SL, Hoyt MA, Diefenbach M, Anderson DR, Kilbourn KM, Craft LL, et al. Meta-analysis of efficacy of interventions for elevated depressive symptoms in adults diagnosed with cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(13):990-1004. Doi: 10.1093/jnci/djs256.
 15. Williams S, Dale J. The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer: a systematic review. *Br J Cancer.* 2006;94(3):372-90. Doi: 10.1038/sj.bjc.6602949.
 16. Ostuzzi G, Benda L, Costa E, Barbui C. Efficacy and acceptability of antidepressants on the continuum of depressive experiences in patients with cancer: Systematic review and meta-analytic. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(8):714-724. Doi: 10.1016/j.ctrv.2015.06.003.
 17. Vita G, Compri B, Matcham F, Barbui C, Ostuzzi G. Antidepressant for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;13: CD011006. Doi:10.1002/14651858.CD011006.pub4.
 18. Carvalho AF, Hyphantis T, Sales PMG, Soeiro-de-Souza MG, Macêdo DS, Cha DS, et al. Major depressive disorder in breast cancer: a critical systematic review of pharmacological and psychotherapeutic clinical trials. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(3):349-55. Doi: 10.1016/j.ctrv.2013.09.009.
 19. Walker J, Sawhney A, Hansen CH, Ahmed S, Martin P, Symeonides S, et al. Treatment of depression in adults with cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Psychol Med.* 2014;44(5):897-907. Doi: 10.1017/S0033291713001372.
 20. Costa D, Mogos I, Toma T. Efficacy and safety of mianserin in the treatment of depression of women with cancer, *Acta Psychiatr Suppl.* 1985;320:85-92. Doi: 10.1111/j.1600-0447.1985.tb08081.x.
 21. van Heeringen K, Zivkov M. Pharmacological treatment of depression in cancer patients. A placebo-controlled study of mianserin. *Br J Psychiatry.* 1996;169(4):440-443. Doi: 10.1192/bjp.169.4.440.
 22. Razavi D, Allilaire JF, Smith M, Salimpour A, Verra M, Descalux B, et al. The effect of fluoxetine on anxiety and depression symptoms in cancer patients. *Acta Psychiatr Scand.* 1996;94(3):205-210. Doi: 10.1111/j.1600-0447.1996.tb09850.x.
 23. Fisch MJ, Loehrer PJ, Kristeller J, Passik S, Jung SH, Shen J, et al. Fluoxetine versus placebo in advanced cancer outpatients: a double-blinded trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):1937-1943. Doi: 10.1200/JCO.2003.08.025.
 24. Navari RM, Brenner MC, Wilson MN. Treatment of depressive symptoms in patients with early stage breast cancer undergoing adjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112:197-201. Doi: 10.1007/s10549-007-9841-z.
 25. Park HY, Lee B-J, Kim J-H, Bae J-N, Hahm B-J. Rapid improvement of depression and quality of life with escitalopram treatment in outpatient with breast cancer: a 12-week, open-label prospective trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;36:318-323. Doi 10.1016/j.pnpbp.2011.11.010.
 26. Grassi L, Biancosino B, Marmai L, Righi R. Effect of reboxetine on major depressive disorder in breast cancer patients: an open-label study. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:515-520. Doi: 10.4088/jcp.v65n0410.
 27. Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, Raubertas RF, Andrews PL, Flynn PJ, et al. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4635-4641. Doi: 10.1200/JCO.2003.04.070.
 28. Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, Mustian KM, Griggs JJ, Matteson SE, et al. Effect of paroxetine hydrochloride (paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Tr.* 2005;89(3):243-249. Doi: 10.1007/s10549-004-2175-1.
 29. Musselman DL, Somerset WI, Guo Y, Manatunga AK, Porter M, Penna S, et al. A double-blind, multicenter, parallel-group study of paroxetine, desipramine, or placebo in breast cancer patients (stage I, II, III, and IV) with major depression. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(2):288-296. Doi: 10.4088/jcp.v67n0217.
 30. del Carmen LM, Plancarte R, de la Fuente JRU. La amitriptilina como coanalgesico em pacientes com cancer. *Salud Mental Volume.* 1990;13(4):1-6.

31. Tavakoli Ardakani M, Mehrpooya M, Mehdizadeh M, Beiraghi N, Hajifathali A, Kazemi MH. Sertraline treatment decreased the serum levels of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein in hematopoietic stem cell transplantation patients with depression: a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Bone Marrow Transplantation*. 2020;55(4):830-832. Doi: 10.1038/s41409-019-0623-0.
32. Liu P, Li P, Li Q, Yan H, Shi X, Liu C, et al. Effect of pretreatment of S-ketamine on postoperative depression for breast cancer patients. *Journal of Investigative Surgery*. 2021;34(8):883-888. Doi: 10.1080/08941939.2019.1710626.
33. Li M, Kennedy EB, Byrne N, Gérin-Lajoie C, Katz MR, Keshavarz H, et al. Management of Depression in Patients With Cancer: A Clinical Practice Guideline. *J Oncol Pract*. 2016;12(8):747-756. Doi: 10.1200/JOP.2016.011072.
34. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ*. 2010;8:c693. Doi: 10.1136/bmj.c693.2020;221:165-73 e2.

AUTOR DE CORRESPONDÊNCIA**Lucas Borges Pereira**

lucasborgespereira82@gmail.com

Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr Paulo Prata –
FACISB

Avenida Loja Maçônica Renovadora 68, 100
CEP 14785-002, Barretos/SP, Brasil
Telefone (17) 3321-3060

Recebido: 21.08.2025

Aceito: 24.11.2025

Publicado: 05.12.2025



A revista é publicada sob a licença Creative Commons - Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional.