

## IMPACTO CLÍNICO DOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS) NA RESPOSTA TERAPÊUTICA AO TAMOXIFENO

CLINICAL IMPACT OF SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS (SSRI)  
ON THE THERAPEUTIC RESPONSE TO TAMOXIFEN

DOI: <https://doi.org/10.16891/2317-434X.v11.e3.a2023.pp3271-3278> Recebido em: 13.11.2023 | Aceito em: 03.01.2024

Barbara Fiaschetti da Costa<sup>a</sup>, Milene Rangel da Costa<sup>a</sup>, Maria Letícia de Castro Barbosa<sup>a</sup>

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia<sup>a</sup>  
\*E-mail: [marialeticia@pharma.ufrj.br](mailto:marialeticia@pharma.ufrj.br)

### RESUMO

O tamoxifeno é um fármaco antitumoral amplamente utilizado no tratamento do câncer de mama positivo para receptor de estrogênio. Em função da comorbidade entre câncer de mama e transtorno depressivo, e de efeitos adversos causados pelo tamoxifeno, oncologistas frequentemente prescrevem tamoxifeno e antidepressivos concomitantemente. O objetivo central do presente trabalho consistiu em identificar e discutir as evidências científicas disponíveis sobre o possível impacto clínico dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) na resposta terapêutica ao tamoxifeno. Para tal, foi realizada uma revisão integrativa de literatura por busca na base de dados Medline via Pubmed, realizada entre abril e julho de 2023. Após seleção segundo os critérios de elegibilidade, sete estudos foram apresentados e discutidos nesta revisão, dos quais cinco estudos de coorte retrospectivos e dois estudos de caso controle. A análise dos resultados demonstrou que não há ainda um consenso na literatura científica sobre o real impacto clínico desta potencial interação medicamentosa. Sendo as evidências disponíveis insuficientes para o estabelecimento de um consenso científico, recomenda-se inicialmente evitar a coadministração de tamoxifeno com antidepressivos inibidores potentes de CYP2D6, como a paroxetina e a fluoxetina, sendo prudente sua substituição por inibidores menos potentes, a exemplo do citalopram e escitalopram.

**Palavras-chave:** tamoxifeno; antidepressivos; interações medicamentosas.

### ABSTRACT

Tamoxifen is an antitumor drug widely used in the treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. Due to the comorbidity between breast cancer and depressive disorder, and the adverse effects caused by tamoxifen, oncologists often prescribe tamoxifen and antidepressants concomitantly. The main goal of this study was to identify and discuss the available scientific evidence on the possible clinical impact of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) antidepressants on the therapeutic response to tamoxifen. For that, an integrative literature review performed by Medline database via Pubmed search was conducted between April and July 2023. After selection according to eligibility criteria, seven studies were presented and discussed in this review, of which five were retrospective cohort studies and two case-control studies. The analysis of the results showed that there is still no consensus in the scientific literature about the real clinical impact of this potential drug interaction. As the available evidence is insufficient to establish a scientific consensus, it is initially recommended to avoid the co-administration of tamoxifen and potent CYP2D6 inhibitor antidepressants, such as paroxetine and fluoxetine, being prudent to replace them with less potent inhibitors, such as citalopram and escitalopram.

**Keywords:** tamoxifen; antidepressive agents; drug interactions.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama apresentou a maior incidência dentre os diferentes tipos de câncer em 2020, com 2,3 milhões novos casos registrados no mundo. (WHO, 2023). No Brasil, estima-se que cerca de 73 mil casos novos ocorram no país no triênio de 2023 a 2025, o que corresponde a uma taxa de incidência anual de 66,54 casos novos a cada 100 mil mulheres. A mortalidade pela doença é relevante, tendo ocorrido 17.825 óbitos por câncer de mama feminina no Brasil em 2020, o equivalente a um risco de 16,47 mortes por 100 mil mulheres (INCA, 2022).

Cerca de 60% a 70% dos casos de câncer de mama são positivos para receptores hormonais de estrogênio e/ou progesterona. Este subtipo de câncer de mama possui o melhor prognóstico em relação à resolução do câncer primário quando tratado com terapia antiestrogênio por até dez anos (JOSHI; PRESS, 2018). Dentre os medicamentos disponíveis, o tamoxifeno é o mais frequentemente prescrito (JORDAN, 2003).

O tamoxifeno é um modulador do receptor de estrogênio (do inglês, *estrogen receptor* -ER) que desempenha efeitos farmacológicos diversificados em diferentes tecidos, exercendo sua ação antitumoral fruto do efeito antagonista dos receptores de estrogênio no tecido mamário (EMONS; MUSTEA; TEMPFER, 2020; JORDAN, 2003). O uso do tamoxifeno por cinco anos consecutivos em pacientes com câncer de mama hormônio positivo reduz em até 50% as chances de recidiva da doença e diminui em até 30% a taxa de mortalidade. Este uso também diminui em cerca de um terço o risco do desenvolvimento de câncer de mama contralateral. Em mulheres com o risco aumentado de desenvolver câncer de mama devido a histórico familiar ou médico, ou após exames de mutação genética nos genes BRCA1 e BRCA2, o tamoxifeno é recomendado como profilaxia por cinco anos (NAROD; NAZARALI, 2014). Por ser um medicamento mais barato e com menos efeitos adversos que os inibidores de aromatase e ser adequado para pacientes pré e pós-menopausa, este fármaco é a terapia endócrina de escolha em muitos países, incluindo o Brasil, para tumores mamários hormônio dependentes (BRADBURY *et al.*, 2022; HERTZ; MCLEOD; IRVIN, 2012).

É relevante destacar que o tamoxifeno é um pró-fármaco, o qual, ao ser metabolizado pelas enzimas do

sistema citocromo P-450 (CYP450), notadamente a isoenzima CYP2D6, dá origem aos seus metabólitos farmacologicamente ativos. Desta forma, o uso concomitante do tamoxifeno com inibidores deste complexo enzimático poderia supostamente ocasionar a redução do efeito terapêutico do fármaco antitumoral (CRONIN-FENTON; DAMKIER; LASH, 2014). A bioativação resulta do fato de os metabólitos gerados por hidroxilação aromática (**Figura 1**) possuírem uma hidroxila na posição 4, que aumenta a afinidade de ligação com o ER, tornando os metabólitos antagonistas mais potentes que o próprio tamoxifeno. Particularmente, o metabólito endoxifeno (4-hidroxi-*N*-desmetil-tamoxifeno) é considerado o responsável pela maior parte dos efeitos terapêuticos observados (BRIEST; STEARNS, 2009).

Para os metabólitos mais ativos serem gerados, é necessário que o tamoxifeno passe por diferentes etapas de metabolização, que incluem as etapas de *N*-desmetilação e 4-hidroxilação aromática. A etapa de *N*-desmetilação é catalizada por diversas isoenzimas, abrangendo a CYP2D6. No entanto, esta não é a isoenzima de maior importância nesta etapa, mas sim as isoenzimas CYP3A4/3A5. A reação metabólica de *N*-desmetilação gera o metabólito *N*-desmetil-tamoxifeno, que representa 92% do metabolismo do tamoxifeno. A reação de 4-hidroxilação, catalisada pela CYP2D6, é considerada a etapa mais importante para a bioativação, devido ao aumento de potência com a introdução da hidroxila na posição 4 do anel fenílico (BRIEST; STEARNS, 2009), a qual mimetiza a hidroxila presente na estrutural do estradiol, ligante endógeno deste receptor-alvo (**Figura 1**). Esta etapa origina os metabólitos bioativos 4-hidroxi-tamoxifeno e o 4-hidroxi-*N*-desmetil-tamoxifeno (endoxifeno), que têm o efeito antiestrogênico 100x mais potente que o tamoxifeno (CRONIN-FENTON; DAMKIER; LASH, 2014).

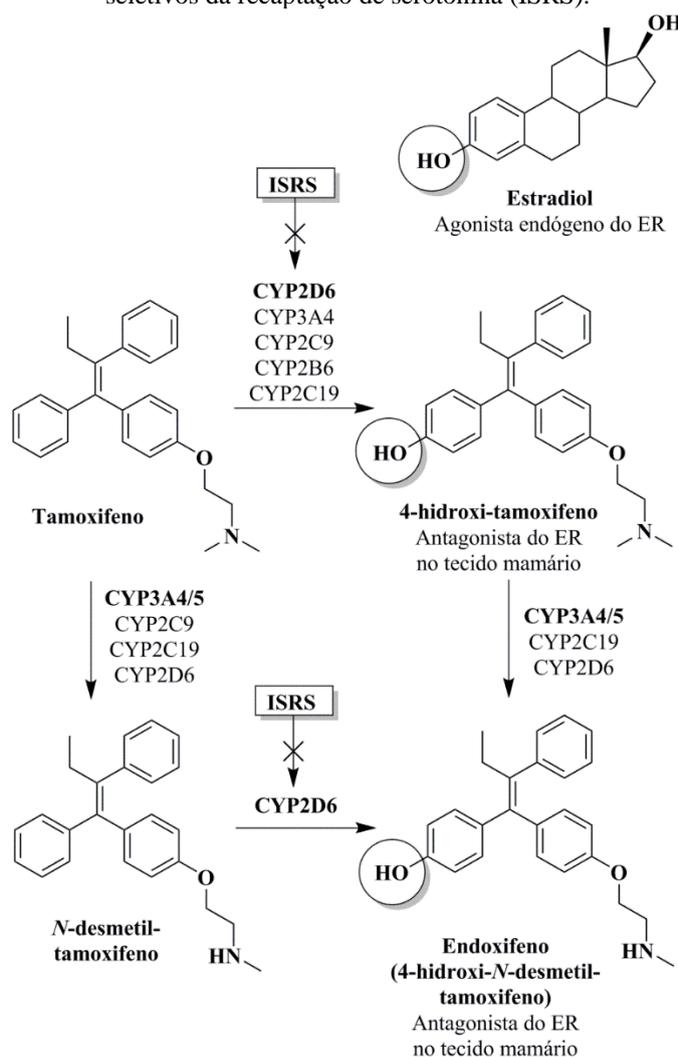
A isoenzima CYP2D6 é sabidamente responsável pela metabolização de até 25% dos fármacos disponíveis no mercado, e é significativamente polimórfica, ou seja, possui mais de 90 alelos variantes. Devido a isso, foi proposta uma classificação relativa aos diferentes tipos de metabolizadores via enzima CYP2D6, os quais podem ser separados em metabolizadores ultrarrápidos, metabolizadores normais, metabolizadores intermediários e metabolizadores lentos. O metabolizador normal

possui, pelo menos, um alelo totalmente funcional do gene, enquanto o metabolizador intermediário possui dois alelos pouco funcionais ou um alelo pouco funcional e um não-funcional. O número de cópias do gene desta enzima pode variar entre 2 a 13, e a quanto mais cópias funcionais presentes no DNA, mais rápido será o metabolismo. O polimorfismo na CYP2D6 poderá impactar significativamente a resposta clínica de um paciente tratado com medicamentos metabolizados por esta isoenzima (OWEN *et al.*, 2009).

Algumas substâncias xenobióticas são ainda caracterizadas como inibidores de CYP2D6. Conforme

esperado, o uso concomitante de fármacos inibidores desta isoenzima pode levar a aparente alteração do fenótipo do paciente (OWEN *et al.*, 2009). Este é o caso dos medicamentos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), os quais possuem grande potencial em inibir a isoenzima CYP2D6. A classe de fármacos antidepressivos ISRS é composta pelos medicamentos fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram e sertralina, os quais são considerados fármacos de primeira escolha no tratamento de transtornos depressivos (BUSBY *et al.*, 2018; RUHÉ *et al.*, 2006).

**Figura 1.** Metabolização do pró-fármaco tamoxifeno em seus metabólitos ativos 4-hidroxi-tamoxifeno e endoxifeno, catalisada pelas isoenzimas do sistema citocromo P-450, e o potencial de inibição da etapa de bioativação por antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS).



Fonte: Elaboração própria

A comorbidade do câncer com a depressão não é rara, dado que cerca de 12,9% dos pacientes apresentam sintomas depressivos após receberem o diagnóstico de câncer. Além disso, pacientes mulheres apresentam maior risco de desenvolvimento de depressão do que homens, sendo observados 16,4% de concomitância entre câncer e depressão em mulheres, e 8,6% em homens (LINDEN *et al.*, 2012). De fato, estudos apontam que muitas pacientes com diagnóstico de câncer de mama apresentam como comorbidade transtornos depressivos e/ou ansiedade, devido a problemas de autoimagem, distúrbios na vida sexual, diminuição da qualidade de vida tanto por causa da doença, quanto por causa do tratamento, que pode ter muitos efeitos adversos, e medo da morte. A fim de exemplificação, um estudo conduzido por TSARAS e colaboradores com 152 pacientes que frequentavam um instituto de oncologia mostrou que 38,2% das pacientes tinham depressão. Ademais, entre as 152 pacientes, 87 faziam uso de tamoxifeno e destas, 37 tinham diagnóstico de depressão (TSARAS *et al.*, 2018).

Adicionalmente, as pacientes em uso de tamoxifeno podem apresentar sintomas de menopausa precoce decorrentes do efeito antiestrogênio, como ondas de calor e secura vaginal e, para mitigar estes sintomas, alguns antidepressivos ISRS, como a paroxetina, costumam ser indicados (DESMARAI; LOOPER, 2009). De fato, em 2014, a paroxetina passou a ser utilizada clinicamente como uma alternativa não hormonal de alívio a alguns sintomas da menopausa, como as ondas de calor, o que contribuiu sobremaneira para um maior risco de ocorrência de potenciais interações medicamentosas entre esses fármacos (ORLEANS *et al.*, 2014).

Neste contexto, o presente estudo teve por objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura acerca do potencial impacto clínico da interação medicamentosa entre o tamoxifeno e antidepressivos ISRS nos desfechos clínicos de pacientes com câncer de mama.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura sobre o impacto clínico dos antidepressivos ISRS na resposta terapêutica ao tamoxifeno. Para o delineamento da revisão integrativa, a mesma foi estruturada em seis etapas principais: *i*) seleção da hipótese ou pergunta norteadora; *ii*) estabelecimento dos critérios de busca na

literatura e de elegibilidade dos estudos; *iii*) definição das informações de interesse e categorização dos estudos; *iv*) avaliação dos estudos; *v*) interpretação dos resultados; *vi*) síntese do conhecimento (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Definiu-se, inicialmente, como hipótese de estudo o potencial impacto prejudicial do uso de medicamentos antidepressivos ISRS nos desfechos clínicos de pacientes mulheres diagnosticadas com câncer de mama dependente de estrogênio e submetidas à hormonioterapia com tamoxifeno. A busca bibliográfica foi realizada em abril de 2023, e atualizada em julho de 2023, na base de dados *Medline* via *Pubmed*. A estratégia de busca foi elaborada de acordo com o vocabulário controlado MeSH (do inglês, *Medical Subject Headings*) incluindo os descritores relacionados ao medicamento tamoxifeno e aos fármacos antidepressivos ISRS, combinados por meio do operador booleano AND, conforme descrito a seguir: ("Antidepressive Agents"[MeSH Terms] OR "Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors"[MeSH Terms] OR "Depression"[MeSH Terms] OR "Selective Serotonin Reuptake Inhibitors"[MeSH Terms] OR "antidepress\*" [Title/Abstract] OR "ssri\*" [Title/Abstract] OR "uptake inhibitors" [Title/Abstract] OR "Reuptake Inhibitors" [Title/Abstract] OR "nri" [Title/Abstract] OR "nrri" [Title/Abstract] OR "snri\*" [Title/Abstract] OR "cyp2d6-inhibit\*" [Title/Abstract] OR "cyp2d6 inhibit\*" [Title/Abstract] OR "depress\*" [Title/Abstract]) AND "tamoxifen" [Title/Abstract].

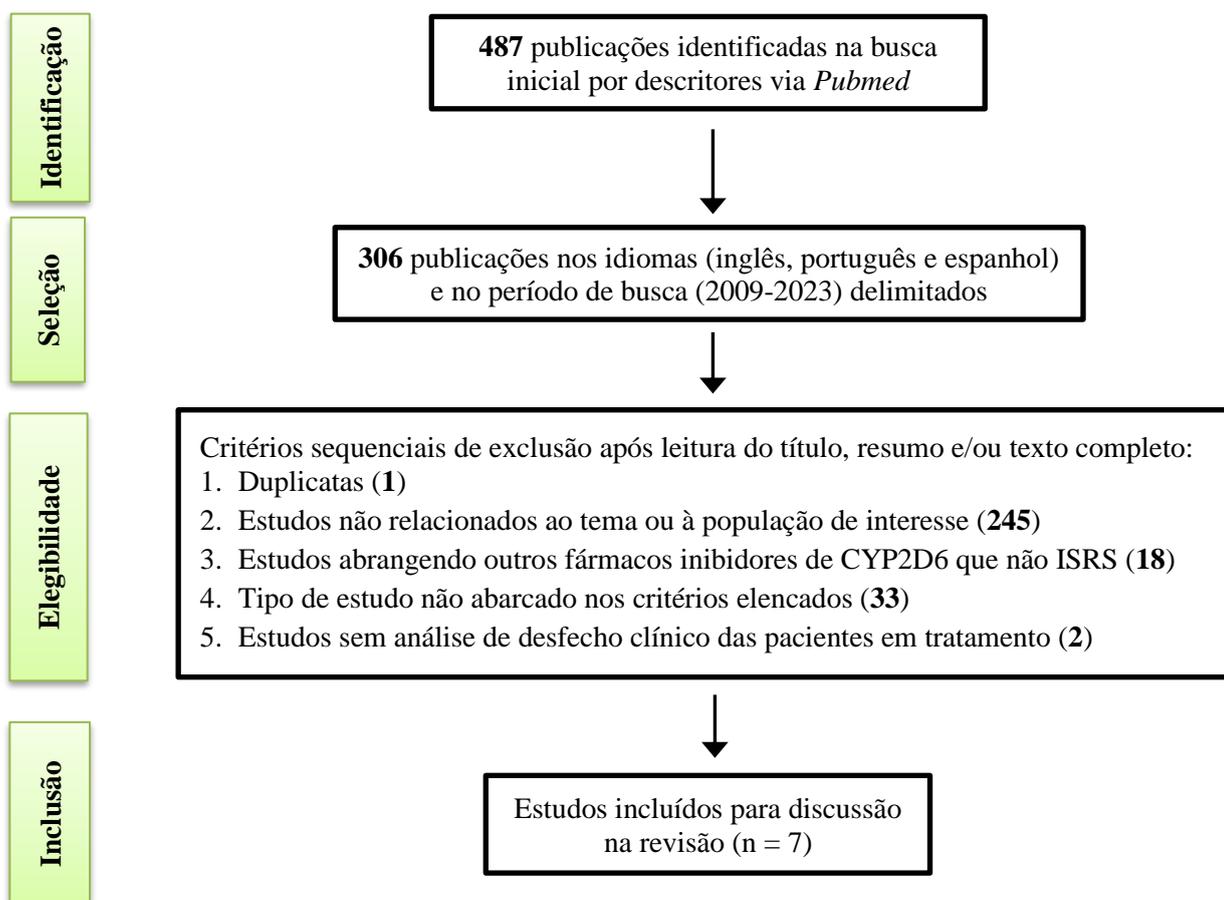
Os seguintes critérios iniciais de seleção foram adotados: *i*) publicações nos idiomas português, inglês ou espanhol e *ii*) data de publicação até quinze anos (a partir de 2009).

A seguir, eleição dos artigos a serem discutidos no contexto da revisão ocorreu em duas etapas: Na primeira, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade e seleção final para composição da discussão no presente trabalho. Para tal, foram considerados estudos dos tipos ensaio clínico, estudos de coortes e/ou estudos de caso-controle e revisões sistemáticas com ou sem metanálise; sendo excluídos estudos que analisaram medicamentos inibidores da CYP2D6 não pertencentes à classe dos antidepressivos ISRS ou estudos que não analisaram

critérios de desfecho clínico nas pacientes em tratamento com tamoxifeno.

## RESULTADOS

**Figura 2.** Fluxograma da seleção de artigos sobre o potencial impacto do uso de medicamentos antidepressivos ISRS nos desfechos clínicos de pacientes mulheres diagnosticadas com câncer de mama dependente de estrogênio e submetidas à hormonioterapia com tamoxifeno.



Fonte: Elaboração própria.

O fluxograma de seleção dos artigos científicos encontrados de acordo com os critérios de elegibilidade e exclusão descritos previamente está ilustrado na Figura 2.

Conforme ilustrado na Figura 2, a busca inicial com os descritores elencados resultou na identificação de um total de 487 publicações. Após a seleção inicial, conforme idiomas (inglês, português e espanhol) e período de busca (2009-2023) previamente delimitados, foram identificadas 306 resultados. A seguir, foram realizadas as leituras dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos

potencialmente elegíveis pré-selecionados, para os quais foi realizada leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade, conforme aplicação sequencial dos critérios de elegibilidade destacados na Figura 2. Ao final, sete estudos foram selecionados para fins de apresentação dos resultados e discussão nesta revisão, dos quais cinco estudos de coorte retrospectivos (71,4%) e dois estudos de caso controle (28,6%). O resumo das principais características e resultados das publicações selecionadas está apresentado na Tabela 1. Cabe mencionar que, ao longo da leitura dos artigos

inicialmente pré-identificados na busca foi detectada, ainda, a existência de uma revisão sistemática com metanálise, de Bradbury e colaboradores (BRADBURY *et al.*, 2022), a qual trata das recomendações atuais baseadas em evidência referentes ao uso concomitante de tamoxifeno com antidepressivos. Embora não atendesse

aos critérios de elegibilidade por incluir estudos que avaliaram outros fármacos inibidores da CYP2D6 não pertencentes à classe dos antidepressivos ISRS, a mesma foi abordada para fins de comparação das conclusões dos referidos autores no tópico de Discussão da presente revisão.

**Tabela 1.** Principais estudos identificados sobre o potencial impacto do uso de medicamentos antidepressivos ISRS nos desfechos clínicos de pacientes mulheres com câncer de mama submetidas à hormonioterapia com tamoxifeno.

Autor, ano	Local do estudo	Tipo de estudo	População	Medicamentos	Desfechos clínicos avaliados	Conclusão
BUSBY <i>et al.</i> , 2018	Reino Unido	Estudo de coorte retrospectivo	Mulheres tratadas com tamoxifeno (23.669), dentre as quais 2.672 utilizavam ISRSs e 3.053 vieram a óbito em consequência do câncer de mama.	Tamoxifeno com ou sem associação com antidepressivos ISRS.	Mortalidade associada ao câncer de mama.	A mortalidade associada ao câncer de mama foi 27% maior entre as usuárias de antidepressivos ISRS.
CHUBAK <i>et al.</i> , 2016	Estados Unidos	Estudo de coorte retrospectivo	Mulheres (4.216) submetidas ao tratamento de câncer de mama.	Tamoxifeno com ou sem associação com antidepressivos ISRS.	Mortalidade associada ao câncer de mama e recorrência da doença após o tratamento.	Foi observado aumento do risco de recorrência da doença em mulheres que utilizaram a paroxetina juntamente com o tamoxifeno.
DONNEYONG <i>et al.</i> , 2016	Estados Unidos	Estudo de coorte retrospectivo	Mulheres tratadas com tamoxifeno (14.532), divididas em dois coortes: aquelas que iniciaram o uso de antidepressivos ISRS juntamente/após o tamoxifeno e aquelas que já utilizavam previamente antidepressivos ISRS.	Associação do tamoxifeno a ISRS inibidores potentes (paroxetina e fluoxetina) e inibidores não potentes (citalopram, escitalopram, fluvoxamina e sertralina) de CYP2D6.	Mortalidade em pacientes em uso concomitante do tamoxifeno com antidepressivos ISRS inibidores potentes ou não potentes de CYP2D6.	Não foi demonstrada diferença significativa na mortalidade entre os grupos.
HAQUE <i>et al.</i> , 2016	Estados Unidos	Estudo de coorte retrospectivo	Mulheres tratadas com tamoxifeno (16.887), dentre as quais 8.099 em tratamento com antidepressivos, especialmente da classe dos ISRS.	Tamoxifeno com ou sem associação com antidepressivos inibidores de CYP2D6, em especial paroxetina e fluoxetina.	Recorrência da doença após o tratamento com tamoxifeno.	Não foram apontadas diferenças estatísticas na recorrência da doença entre as pacientes usuárias e não-usuárias de quaisquer antidepressivos.
VALACHIS <i>et al.</i> , 2016	Suécia	Estudo de caso controle	Mulheres diagnosticadas com câncer de mama em hormonioterapia (18.432), dentre as quais 445 vieram a	Tamoxifeno com ou sem associação com antidepressivos ISRS.	Mortalidade associada ao câncer de mama.	A associação com antidepressivos ISRS não elevou a mortalidade das pacientes em tratamento com

			óbito devido à doença durante o período de acompanhamento.			tamoxifeno.
<b>KELLY et al., 2010</b>	Canadá	Estudo de coorte retrospectivo	Mulheres tratadas com tamoxifeno (2.430), com uso concomitante de antidepressivos ISRS.	Tamoxifeno com ou sem associação com antidepressivos ISRS, majoritariamente paroxetina.	Mortalidade associada ao câncer de mama.	O uso concomitante de paroxetina e tamoxifeno aumentou a mortalidade das pacientes de câncer de mama, proporcionalmente ao tempo de uso concomitante.
<b>LASH et al., 2010</b>	Dinamarca	Estudo de caso controle	Mulheres tratadas com tamoxifeno (366), com uso concomitante de antidepressivos ISRS, notadamente citalopram e escitalopram.	Tamoxifeno com ou sem associação com antidepressivos ISRS, majoritariamente citalopram e escitalopram.	Recorrência da doença após o tratamento com tamoxifeno.	A taxa de recorrência da doença foi semelhante à de mulheres com câncer não dependente de hormônio, indicando que o citalopram e o escitalopram não afetam a eficácia clínica do tamoxifeno.

Fonte: Elaboração própria.

O estudo realizado por BUSBY e colaboradores (2018) analisou 23.669 pacientes com câncer de mama, diagnosticadas entre 1998 e 2012, e cadastradas na base de dados inglesa sobre câncer. Destas, 2.672 pacientes usavam ISRS, *e.g.* paroxetina, fluoxetina, citalopram, escitalopram, fluvoxetina, sertralina, e 3.053 morreram em decorrência do câncer de mama. Os referidos autores apontaram que a mortalidade associada ao câncer foi 27% maior entre as usuárias de antidepressivos ISRS. Entretanto, o estudo não delineou detalhadamente como os diferentes fármacos ISRS utilizados pelas pacientes afetaram a mortalidade observada. Os autores sugeriram, portanto, que a maior mortalidade associada ao uso de antidepressivos ISRS merece análise mais pormenorizada para determinação de uma possível relação causal (BUSBY *et al.*, 2018).

Por sua vez, o estudo de CHUBAK e colegas analisou 4.216 pacientes submetidas ao tratamento de câncer de mama. Os autores avaliaram a mortalidade associada à doença e o risco de recidiva nas pacientes, observando um aumento do risco de recorrência do câncer de mama em mulheres que utilizaram a paroxetina

juntamente com o tamoxifeno, não sendo o mesmo resultado observado para fluoxetina e outros ISRS. Entretanto, foi enfatizado pelos autores que os resultados envolvendo a paroxetina foram baseados em apenas 16 eventos, sugerindo a necessidade de novos estudos para confirmação do risco aumentado sugerido (CHUBAK *et al.*, 2016).

DONNEYONG e colaboradores (2016), em um estudo de coorte retrospectivo, avaliaram a mortalidade observada para um grupo de 14.532 mulheres diagnosticadas com câncer de mama. Este grupo foi subdividido em um coorte de pacientes que começaram a utilizar os ISRS após o início do tratamento com tamoxifeno (6.067) e um coorte com pacientes que já usavam fármacos ISRS previamente ao tratamento com tamoxifeno (8.465), sendo os respectivos fármacos ISRS subdivididos entre inibidores potentes (paroxetina e fluoxetina) e inibidores não potentes (citalopram, escitalopram, fluvoxamina e sertralina) de CYP2D6. O que o estudo apontou foi que a mortalidade observada entre os dois grupos não foi afetada, independente de qual tipo de antidepressivo as pacientes fizeram uso de

forma concomitante com a hormonioterapia com tamoxifeno. Embora não tenham sido apresentados dados referentes à quantificação dos metabólitos, os autores do estudo em questão sugerem que, mesmo que a concentração dos metabólitos bioativos do tamoxifeno diminua, a referida redução pode não ser suficiente para afetar a resposta clínica, uma vez que a dose de tamoxifeno usualmente empregada é 20x superior àquela necessária para obter-se efetividade terapêutica (DONNEYONG *et al.*, 2016).

A pesquisa conduzida por HAQUE e colegas (2016), a qual avaliou 16.887 pacientes mulheres com câncer de mama que fizeram uso de tamoxifeno, estando aproximadamente metade em uso concomitante de antidepressivos inibidores de CYP2D6, dentre eles paroxetina, fluoxetina, outros ISRS ou outros tipos de antidepressivos, indicou que 2.946 das pacientes desenvolveram câncer de mama subsequente. Entretanto, não foram apontadas diferenças estatísticas entre as usuárias e não-usuárias de paroxetina ou qualquer outro antidepressivo, de modo que as pacientes tiveram a recorrência da doença na mesma proporção (HAQUE *et al.*, 2016).

VALACHIS e colaboradores (2016), em um estudo de caso controle, acompanharam, durante o período entre janeiro de 2004 e julho de 2011, 18.432 mulheres diagnosticadas com câncer de mama hormônio dependente na Suécia, as quais foram submetidas a tratamento com hormonioterapia, dentre as quais 445 vieram a óbito devido à doença durante o período de acompanhamento. Particularmente para aquelas em que a hormonioterapia era feita com o emprego do tamoxifeno, foi analisado se o uso concomitante com antidepressivos ISRS afetava o risco de morte em decorrência do câncer de mama. Ao longo do estudo, o uso concomitante de antidepressivos ISRS não elevou a mortalidade das pacientes em tratamento com tamoxifeno (VALACHIS *et al.*, 2016).

Em contraponto, o estudo de KELLY e colaboradores (2010) indicou que o uso concomitante de paroxetina e tamoxifeno aumenta a mortalidade das pacientes de câncer de mama, proporcionalmente ao tempo de uso concomitante. Neste estudo, 2.430 mulheres do Canadá, maiores de 66 anos, que começaram o tratamento do câncer de mama entre 1993 e 2005, foram selecionadas para terem o quadro clínico acompanhado entre o fim do tratamento com tamoxifeno e a conclusão do estudo (final de 2007) ou o dia de suas mortes. Estas pacientes utilizaram concomitantemente

com o tamoxifeno um único ISRS, não tendo havido troca do antidepressivo durante o tratamento. Os autores da pesquisa acompanharam as pacientes após o fim do tratamento para verificação dos respectivos desfechos. O antidepressivo ISRS mais prescrito foi paroxetina (n=630), e as pacientes foram divididas em grupos de 25%, 50% e 75% de tempo proporcional ao uso concomitante ao tamoxifeno, sendo observado um aumento de 24%, 54% e 91% de aumento do risco de morte pelo câncer de mama, respectivamente. Em contrapartida, os outros ISRS analisados não apresentaram aumento do risco de morte significativo. A pesquisa indica que, ao comparar as pacientes que tiveram apenas 1% de sobreposição do tratamento de paroxetina com tamoxifeno com as pacientes que usaram paroxetina por 41% do tempo de uso do tamoxifeno, o tempo maior de concomitância levaria a uma morte adicional a cada 19,7 pacientes. Além disso, quando as pacientes com sobreposição mínima (1%) dos tratamentos de tamoxifeno e paroxetina foram comparadas às pacientes com sobreposição total do tratamento, ou seja, 100% de uso concomitante de tamoxifeno e paroxetina, o maior tempo de concomitância levaria a uma morte adicional a cada 6,9 pacientes tratadas. Uma das fraquezas do estudo foi a falta de informação em relação ao estágio do câncer e ao genótipo das pacientes. Os pesquisadores do estudo concluem sugerindo que, caso necessário o uso de antidepressivo durante o tratamento com tamoxifeno, antidepressivos não inibidores ou inibidores fracos da CYP2D6 devem ser preferidos (KELLY *et al.*, 2010).

O estudo de LASH e colaboradores (2010), por sua vez, teve o intuito de demonstrar que o citalopram e o escitalopram são antidepressivos ISRS seguros para serem usados em associação ao tamoxifeno. Para tal, foram acompanhadas 366 pacientes com câncer de mama na Dinamarca que tomavam ISRS concomitantemente à hormonioterapia. O estudo ressalta que, por terem baixo poder de inibição da CYP2D6, o citalopram e o escitalopram são mais comumente prescritos em caso de necessidade, durante o uso do tamoxifeno. As pacientes acompanhadas apresentaram taxa de recorrência do câncer semelhante àquelas que tinham câncer do tipo ER- (não-dependente de hormônio) e que, portanto, não utilizavam tamoxifeno, concluindo que os dois fármacos analisados, citalopram e escitalopram, assim como outros ISRS inibidores fracos de CYP2D6, não afetam a eficácia clínica do tamoxifeno. A pesquisa é concluída sugerindo que o estudo fornece suporte epidemiológico para a

recomendação de uso de ISRS inibidores fracos de CYP2D6, como citalopram e escitalopram, às pacientes em tratamento com tamoxifeno e com indicação clínica para a utilização de antidepressivos (LASH *et al.*, 2010).

## DISCUSSÃO

Antidepressivos ISRS foram introduzidos no mercado farmacêutico a partir de 1987, com o lançamento do medicamento de referência Prozac® (cloridrato de fluoxetina) pela Farmacêutica Eli Lilly. Esta nova classe de antidepressivos foi introduzida na clínica com grande apelo publicitário, uma vez que apresentava boa resposta clínica e um significativo ganho em segurança em relação aos antidepressivos clinicamente disponíveis à época (WONG; PERRY; BYMASTER, 2005). A partir de então, os ISRS passaram a ser utilizados como fármacos de primeira escolha no tratamento de transtornos depressivos (BUSBY *et al.*, 2018).

ISRS são amplamente empregados por pacientes diagnosticadas com câncer de mama, tanto para o manejo dos quadros depressivos quanto para o controle de sintomas similares à menopausa observados no tratamento com tamoxifeno, os quais estão associados ao efeito antiestrogênio (BUSBY *et al.*, 2018). No entanto, o tamoxifeno é um pró-fármaco bioativado majoritariamente pela isoenzima CYP2D6, a qual é inibida em diferentes níveis pelos antidepressivos ISRS. Enquanto a paroxetina e fluoxetina são considerados fortes inibidores da referida enzima, a sertralina, o citalopram e o escitalopram são majoritariamente metabolizados pela isoenzima CYP2C19, sendo observada menor inibição da CYP2D6 em comparação com a paroxetina e a fluoxetina. Por sua vez, a fluvoxamina inibe mais fortemente a CYP1A2, e, em baixa proporção, a CYP2D6 (HICKS *et al.*, 2015).

Após a análise dos artigos listados na Tabela 1, é possível observar que não há um consenso nas referências identificadas quanto ao possível impacto clínico da interação do tamoxifeno com ISRS, sendo necessários estudos maiores e mais bem delineados, dado que todos os artigos selecionados apontaram uma sequência de fraquezas que, somadas, podem afetar os resultados e considerações finais dos autores. Além disso, as conclusões variaram significativamente de um estudo para outro, podendo este fato ser atribuído às grandes diferenças de abordagem que cada metodologia apresenta. Por exemplo, os estudos não apresentavam

critérios uniformes quando se trata do estágio da doença, da idade das pacientes, do genótipo e fenótipo das mesmas em relação à CYP2D6 e da natureza dos antidepressivos ISRS coadministrados com o tamoxifeno, além de terem sido avaliados desfechos clínicos distintos, como a mortalidade e/ou a reincidência da doença.

Cabe mencionar que as limitações inerentes ao desenho dos estudos observacionais também contribuem para a variabilidade de resultados encontrados na literatura (GUEYFFIER; CUCHERAT, 2019). Estudos deste tipo são especialmente susceptíveis ao risco de vieses. Os vieses, em especial o viés de seleção, que ocorre devido à falta de randomização, tornam mais difícil o controle sobre possíveis influências no estabelecimento de relações de causalidade, podendo afetar a confiabilidade da conclusão obtida nestes estudos (BOYKO, 2013). Por outro lado, cada vez mais se reconhece o valor deste tipo de estudo no intuito de serem acumuladas evidências científicas de mundo real (MARIANI; PEGO-FERNANDES, 2014).

Ademais, as referências encontradas na literatura científica que analisem metodologicamente esta potencial interação medicamentosa são escassas e insuficientes, de modo que não é possível afirmar, com base nas evidências científicas ora disponíveis, se os inibidores potentes da isoenzima CYP2D6, principalmente a paroxetina e a fluoxetina, podem ou não serem considerados seguros para uso em concomitância com o tamoxifeno. Tendo em vista que os resultados das pesquisas que tratam do tema são muitos distintos entre si, conclui-se que não há ainda consenso na literatura científica sobre a comprovação de um eventual prejuízo clínico fruto desta potencial interação medicamentosa farmacocinética.

Os estudos disponíveis também sugerem que o genótipo e o consequente fenótipo de metabolismo da CYP2D6 das pacientes analisadas podem impactar nas divergências observadas entre os resultados observados por diferentes autores (PUSZKIEL *et al.*, 2021). Por isso, novos estudos que abordem adequadamente a variabilidade genética seriam de grande valia na verificação desta hipótese.

Conforme destacado na revisão sistemática recentemente divulgada por Bradbury e colaboradores (BRADBURY *et al.*, 2022), a qual também endereça a possibilidade de um possível impacto clínico do uso de fármacos antidepressivos ou de outras classes terapêuticas que atuem como inibidores da CYP2D6 na resposta terapêutica ao tamoxifeno, diversos protocolos

de recomendação clínica atualmente disponíveis contraindicam a referida associação medicamentosa, sugerindo a substituição do antidepressivo por um inibidor menos potente de CYP2D6 ou ainda do fármaco antiestrogênio para aqueles inibidores de aromatase, os quais estariam, no entanto, associados a uma maior toxicidade. Os autores desta revisão, de forma similar, concluem que não há evidência científica suficiente para confirmar a relevância clínica da referida interação medicamentosa. Deste modo, fica destacado pelos autores que estudos farmacoepidemiológicos mais robustos são necessários para o adequado embasamento dos protocolos clínicos e devida elucidação da questão.

## CONCLUSÃO

As evidências de um eventual aumento dos riscos para as pacientes em uso concomitante de tamoxifeno e ISRS inibidores potentes de CYP2D6, notadamente a paroxetina e a fluoxetina, ainda que não conclusivas, não devem ser ignoradas ou subestimadas. Assim sendo, é clinicamente recomendável que, em caso de necessidade de prescrição de antidepressivos ISRS a pacientes diagnosticadas com câncer de mama em hormonioterapia com tamoxifeno, sejam priorizados os fármacos da mesma classe com menor potencial de inibição da isoenzima CYP2D6, a exemplo do citalopram e escitalopram, uma vez que estes últimos representam alternativas clinicamente disponíveis e com

probabilidade reduzida de interação medicamentosa com o tamoxifeno. Todavia, no caso das pacientes já em uso contínuo de antidepressivos inibidores de CYP2D6 e com a necessidade de iniciar o tratamento com tamoxifeno, e face à carência de evidências científicas contundentes, caberá ao prescritor avaliar, em conjunto e mediante adequado esclarecimento à paciente, a relação entre o risco e o benefício de uma suposta alteração no esquema terapêutico para o manejo do transtorno depressivo. Por fim, cabe ainda destacar que, especialmente nas pacientes em tratamento de câncer de mama em uso de tamoxifeno, deve haver cautela por parte do prescritor para que seja evitada a medicalização indevida do sofrimento inerente ao diagnóstico da doença, pois a recomendação indiscriminada de antidepressivos ISRS poderá impactar o desfecho clínico final do tratamento do câncer de mama.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (FF-UFRJ) e aos órgãos de fomento Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES-BR, Financiamento 001), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq-BR) e Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ-BR).

## REFERÊNCIAS

BOYKO, E. J. Observational research — opportunities and limitations. *Journal of Diabetes and its Complications*, vol. 27, no. 6, p. 642–648, 2013. DOI 10.1016/j.jdiacomp.2013.07.007. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1056872713001694>.

BRADBURY, M. et al. Time to Update Evidence-Based Guideline Recommendations About Concurrent Tamoxifen and Antidepressant Use? A Systematic Review. *Clinical Breast Cancer*, vol. 22, no. 3, p. e362–e373, 2022. DOI: 10.1016/j.clbc.2021.10.003. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526820921002949>.

BRIEST, S.; STEARNS, V. Tamoxifen metabolism and its effect on endocrine treatment of breast cancer. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*, vol. 7, no. 3, p. 185–192, 2009.

BUSBY, J.; MILLS, K.; ZHANG, S.-D.; LIBERANTE, F.G.; CARDWELL, C.R. Selective serotonin reuptake inhibitor use and breast cancer survival: a population-based cohort study. *Breast Cancer Research*, vol. 20, no. 1, p. 4, 2018. DOI: 10.1186/s13058-017-0928-0. Disponível em: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-017-0928-0>.

CHUBAK, J. et al. Breast cancer recurrence in relation to antidepressant use. *Cancer Causes & Control*, vol. 27, no.

1, p. 125–136, 2016. DOI: 10.1007/s10552-015-0689-y. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10552-015-0689-y>.

CRONIN-FENTON, D.P.; DAMKIER, P.; LASH, T.L. Metabolism and transport of tamoxifen in relation to its effectiveness: new perspectives on an ongoing controversy. *Future Oncology*, vol. 10, no. 1, p. 107–122, 2014. DOI: 10.2217/fon.13.168. Disponível em: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon.13.168>

DESMARAIS, J.E.; LOOPER, K.J. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *The Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 70, no. 12, p. 1688–1697, 2009. DOI: 10.4088/JCP.08r04856blu. Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/interactions-between-tamoxifen-antidepressants-via.aspx>.

DONNEYONG, M.M. et al. Risk of mortality with concomitant use of tamoxifen and selective serotonin reuptake inhibitors: multi-database cohort study. *British Medical Journal*, p. i5014, 2016. DOI: 10.1136/bmj.i5014. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i5014>.

EMONS, G.; MUSTEA, A.; TEMPFER, C. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug. *Cancers*, vol. 12, no. 9, p. 2535, 2020. DOI: 10.3390/cancers12092535. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/9/2535>.

GUEYFFIER, F.; CUCHERAT, M. The limitations of observation studies for decision making regarding drugs efficacy and safety. *Therapies*, vol. 74, no. 2, p. 181–185, 2019. DOI 10.1016/j.therap.2018.11.001. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040595718302464>.

HAQUE, R. et al. Tamoxifen and Antidepressant Drug Interaction in a Cohort of 16 887 Breast Cancer Survivors. *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 108, no. 3, p. djv337, 2016. DOI: 10.1093/jnci/djv337. Disponível em: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djv337>.

HERTZ, D.L.; MCLEOD, H.L.; IRVIN, W.J. Tamoxifen and CYP2D6: A Contradiction of Data. *The Oncologist*, vol. 17, no. 5, p. 620–630, 2012. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0418. Disponível em:

<https://academic.oup.com/oncolo/article/17/5/620/6403369>.

HICKS, J.K. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 98, no. 2, p. 127–134, 2015. DOI: 10.1002/cpt.147. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.147>.

INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. [S. l.]: 2022. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>

JORDAN, V.C. Tamoxifen: a most unlikely pioneering medicine. *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 2, no. 3, p. 205–213, 2003. DOI: 10.1038/nrd1031. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrd1031>.

JOSHI, H.; PRESS, M.F. *Molecular Oncology of Breast Cancer. The Breast*. [S. l.]: Elsevier, 2018. p. 282–307.e5. DOI: 10.1016/B978-0-323-35955-9.00022-2. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323359559000222>.

KELLY, C. M. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *British Medical Journal*, vol. 340, p. c693–c693, 2010. DOI: 10.1136/bmj.c693. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.c693>.

LASH, T.L. et al. Breast cancer recurrence risk related to concurrent use of SSRI antidepressants and tamoxifen. *Acta Oncologica*, vol. 49, no. 3, p. 305–312, 2010. DOI: 10.3109/02841860903575273. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02841860903575273>.

LINDEN, W.; VODERMAIER, A.; MACKENZIE, R.; GREIG, D. Anxiety and depression after cancer diagnosis: Prevalence rates by cancer type, gender, and age. *Journal of Affective Disorders*, vol. 141, p. 343–351, 2012. DOI: 10.1016/j.jad.2012.03.025. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032712002212>.

MARIANI, A. W.; PEGO-FERNANDES, P. M. Observational studies: why are they so important? *Sao Paulo Medical Journal*, vol. 132, no. 1, p. 01–02, 2014. DOI 10.1590/1516-3180.2014.1321784. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-31802014000100001&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802014000100001&lng=en&tlng=en).

MENDES, K.D.S.; SILVEIRA, R.C.C.P.; GALVÃO, C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, vol. 17, no. 4, p. 758–764, 2008. DOI: 10.1590/S0104-07072008000400018. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=pt&tlng=pt).

NAROD, S.; NAZARALI, S.. Tamoxifen for women at high risk of breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, vol. 6, p. 29–36, 2014. DOI: 10.2147/BCTT.S43763. Disponível em: <http://www.dovepress.com/tamoxifen-for-women-at-high-risk-of-breast-cancer-peer-reviewed-article-BCTT>.

ORLEANS, R.J. et al. FDA Approval of Paroxetine for Menopausal Hot Flashes. *New England Journal of Medicine*, vol. 370, no. 19, p. 1777–1779, 2014. DOI: 10.1056/NEJMp1402080. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1402080>.

OWEN, R.P.; SANGKUHL, K.; KLEIN, T.E.; ALTMAN, R.B. Cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenetics and Genomics*, vol. 19, no. 7, p. 559–562, 2009. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32832e0e97. Disponível em: <https://journals.lww.com/01213011-200907000-00010>.

PUSZKIEL, A. et al. Model Based Quantification of Impact of Genetic Polymorphisms and Co-Medications

on Pharmacokinetics of Tamoxifen and Six Metabolites in Breast Cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 109, no. 5, p. 1244–1255, 2021. DOI: 10.1002/cpt.2077. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.2077>.

RUHÉ, H.G.; HUYSER, J.; SWINKELS, J.A.; SCHENE, A.H. Switching Antidepressants After a First Selective Serotonin Reuptake Inhibitor in Major Depressive Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 67, no. 12, p. 1836–1855, 2006. DOI: 10.4088/JCP.v67n1203. Disponível em: <http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10002840>.

TSARAS, K. et al. Assessment of depression and anxiety in breast cancer patients: Prevalence and associated factors. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, vol. 19, no. 6, 2018. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.6.1661.

VALACHIS, A. et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors use on endocrine therapy adherence and breast cancer mortality: a population-based study. *Breast Cancer Research and Treatment*, vol. 159, no. 2, p. 293–303, 2016. DOI: 10.1007/s10549-016-3928-3. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-016-3928-3>.

WHO. Breast Cancer Fact Sheet. 2023. World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.

WONG, D.T.; PERRY, K.W.; BYMASTER, F.P. The Discovery of Fluoxetine Hydrochloride (Prozac). *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 4, no. 9, p. 764–774, 2005. DOI: 10.1038/nrd1821. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrd1821>.