UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

SAYONARA DOS SANTOS SILVEIRA

IMPACTOS DO USO DE ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (IRSs) DURANTE O TRATAMENTO DE CANCER DE MAMA UTILIZANDO TAMOXIFENO: REVISÃO DE LITERATURA INTEGRATIVA

Juazeiro do Norte – CE
2022

SAYONARA DOS SANTOS SILVEIRA

IMPACTOS DO USO DE ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (IRSs) DURANTE O TRATAMENTO DE CANCER DE MAMA UTILIZANDO TAMOXIFENO: REVISÃO DE LITERATURA INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Dr. Maria Karollyna do Nascimento Silva Leandro

Juazeiro do Norte – CE
2022

SAYONARA DOS SANTOS SILVEIRA

IMPACTOS DO USO DE ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (IRSs) DURANTE O TRATAMENTO DE CANCER DE MAMA UTILIZANDO TAMOXIFENO: REVISÃO DE LITERATURA INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Dr. Maria Karollyna Nascimento da Silva Leandro

Data de aprovação: 08/12/2022

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof(a): Dr. Maria Karollyna do Nascimento Silva Leandro
Orientador

_____

Prof(a): Ma. Raíra Justino Oliveira Costa
Examinador 1

_____

Prof(a): Me. Plínio Bezerra Palácio
Examinador 2

Dedico esse trabalho para minha mãe.
Iniciei a graduação para que ela pudesse realizar seu sonho de ver sua filha graduada, e graças a Deus, segui e concluí seu último sonho até o fim, mesmo com ela não estando por perto fisicamente para acompanhar todo o processo. A ti, mainha, eu dedico tudo isso!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter sido minha força, por me erguer em todos os momentos difíceis e me dar sustento durante todo o processo. Agradeço a minha família, em especial, ao meu pai Alexandro, aos meus tios Janaina e Washington, ao meu avô e minha avó Edimilson e Maria e as minhas irmãs Gleiciany e Vitória por todo suporte durante essa jornada. Agradeço a minha parceira Lorena por ter sido meu maior apoio, minha maior torcida e a pessoa que esteve ao meu lado em todos os momentos difíceis e felizes. Agradeço a minha sogra, Geralda Gódiva, por ter sido uma segunda mãe para mim durante todo esse tempo, me dando apoio, força e me ajudando em todos os momentos. Sou grata ao meu quarteto de amigas, Deborah, Emanuele e Mariana, que sempre me apoiaram e me deram forças para continuar. E não poderia deixar de agradecer a minha amiga Rafaella, que me incentivou desde o início, antes mesmo que eu pensasse em seguir na biomedicina, ela me mostrou como o curso era lindo fazendo com que me apaixonasse por ele. Agradeço as pessoas que entraram na minha vida durante a graduação, aos meus amigos do comecinho, Wallison, Jose Victor e Bruna, vocês me salvaram tantas vezes, estiveram comigo no meu pior momento, sem vocês as noites seriam muito mais pesadas e cruéis. Gratidão as amizades feitas no final do curso também, Breno, Janiele, Arthur, Sabrina e Nayane, vocês sempre terão um lugar de carinho, respeito e admiração dentro de mim. Agradeço também aos professores que fizeram parte da minha formação, vocês foram essenciais em todos os momentos, em especial, a minha orientados Maria Karollyna, que esteve comigo desde o primeiro semestre, embarcando em todos os meus estudos e projetos. E finalmente, agradeço a mim mesma, por ter sido tão forte e resistente, mesmo em meio a fases tão difíceis, que toda minha força e dedicação seja refletida na profissional que serei agora em diante.

IMPACTOS DO USO DE ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (IRSs) DURANTE O TRATAMENTO DE CANCER DE MAMA UTILIZANDO TAMOXIFENO: REVISÃO DE LITERATURA INTEGRATIVA

[1] Sayonara dos Santos Silveira; [2]Maria Karollyna Nascimento da Silva Leandro.

RESUMO

Este estudo tem como objetivo principal avaliar os impactos do uso de antidepressivos serotoninérgicos, durante o tratamento de câncer de mama positivo para receptores hormonais de estrogênio, sob uso de tamoxifeno. O estudo se baseou na metodologia da revisão de literatura integrativa, através da análise de artigos científicos encontrados nas bases de dados eletrônicas: PubMed/MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrievel System Online**)**, e nas bases eletrônicas SciELO *(Scientific Electronic Library Online),* INCA (Instituto Nacional do Câncer) e Lilacs (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), no município de Juazeiro do Norte - CE, utilizando os Decs (Descritores em Ciências da Saúde): "Breast cancer", "Depressants", "Hormonal" e "Tamoxifen", combinados entre si pelo operador booleano "AND". Pode-se concluir que tem ocorrido avanços diante da temática, a comparação de artigos mais antigos com artigos mais atuais, demonstram que os antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina (IRSs), possuem um grau de implicação diante do tratamento oncológico com tamoxifeno sendo progressivamente confirmado de acordo com estudos atuais.

Palavras chaves: Antidepressivos, câncer de mama, hormonal e tamoxifeno.

IMPACTS OF THE USE OF SEROTONIN REUPPERATION INHIBITOR ANTIDEPRESSANTS (SSRIs) DURING THE TREATMENT OF BREAST CANCER USING TAMOXYPHEN: INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

This study has as main objective to evaluate the impacts of the use of serotonergic antidepressants, during the treatment of breast cancer positive for hormone receptors of estrogen, under the use of tamoxifen. The study was based on the methodology of the integrative literature review, through the analysis of scientific articles found in the electronic databases: PubMed/MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), and in the electronic databases SciELO (Scientific Electronic Library Online), INCA (National Cancer Institute) and Lilacs (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), in the municipality of Juazeiro do Norte - CE, using the Decs (Health Sciences Descriptors): "Breast cancer", "Depressants ", "Hormonal" and "Tamoxifen", combined with the Boolean operator "AND". It can be concluded that there have been advances on the subject, the comparison of older articles with more current articles, demonstrate that antidepressants serotonin reuptake inhibitors (SRIs), have a degree of implication in the face of cancer treatment with tamoxifen being progressively confirmed according to current studies.

Keywords: "Breast cancer", "Depressants", "Hormonal" e "Tamoxifen"

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma patologia que afeta principalmente o sexo feminino sendo no Brasil a primeira causa de mortalidade nessa população, ficando atrás apenas do câncer de pele não melanoma em quesito mundial (INCA, 2021). Ocorre a partir de fatores ambientais e biológicos, principalmente pelas mutações genéticas advindas de fatores externos, endócrinos ou pela idade. Os fatores hereditários correspondem a cerca de 5-10% dos casos da doença. Por outro lado, fatores como endócrinos e por idade correspondem ao maior risco de seu desenvolvimento (OHL et al., 2016).

Muitos estudos mostram que a doença é multifatorial e heterogênea, não estando ligada apenas a mutações genéticas hereditárias, podendo englobar vida reprodutiva, estilo de vida, pré-disposição genética, menopausa após 55 anos, menarca antes dos 12 anos, uso de anticoncepcionais, reposição hormonal, entre outros (COSTA, L. S et al., 2021). O medicamento mais utilizado no tratamento de câncer de mama positivo para receptores hormonais, é o tamoxifeno da classe de fármacos moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERM'S) devido a sua característica de baixa toxicidade e boa resposta terapêutica (DE PAULA, J. C. P et al., 2021).

Pacientes acometidas com esse diagnóstico, sofrem um processo doloroso com ligação direta na perspectiva de vida e vulnerabilidade, ficando reféns do medo, preocupação e desespero, consequentemente, acabam desencadeando transtornos psicológicos como a depressão, se fazendo necessário a prescrição de medicamentos antidepressivos (CAMARGO et al., 2020). A administração simultânea de antidepressivos serotoninérgicos com o tamoxifeno pode causar interações medicamentosas que acabam inibindo as enzimas do citocromo P450 (DE PAULA et al., 2021).

Levando em consideração a grande relevância do tratamento de câncer de mama positivo para receptores hormonais com tamoxifeno no prognóstico da paciente, e visto que, as considerações e dados encontrados na literatura sobre esse tipo de carcinoma, quando tratado com este medicamento, mostram alta eficácia e grandes chances de remissão da neoplasia. O presente artigo indaga os impactos da interação medicamentosa entre esse fármaco concomitante aos antidepressivos serotoninérgicos no tratamento oncológico.

A discussão da temática, além de promover o entendimento científico, contribui agregando mais conhecimento a população que busca essas informações, colaborando com os pacientes e profissionais da saúde a terem mais ferramentas para lidar de forma mais segura com a problemática do acometimento da doença e desenvolvimento da depressão durante todo

o tratamento oncológico, cooperando com a rede de atualizações para o tratamento e com acadêmicos da área da saúde.

Este estudo teve como objetivo principal avaliar os impactos do uso de antidepressivos serotoninérgicos, durante o tratamento de câncer de mama positivo para receptores hormonais, sob uso de tamoxifeno. Com os objetivos específicos, descrever o mecanismo da classe de fármacos inibidores da recaptação de serotonina e do tamoxifeno; demonstrar como ocorre as interações medicamentosas entre eles; analisar os impactos diretos no tratamento oncológico e apresentando, a partir da literatura, possíveis intervenções que contribuam para melhoria desta problemática.

2 DESENVOLVIMENTO

Trata-se de um estudo com caráter exploratório, baseado no método de revisão de literatura integrativa, que busca informações sobre a temática escolhida conferindo os documentos e principais avanços da teoria analisada (MARIANO, A. M et al., 2017).

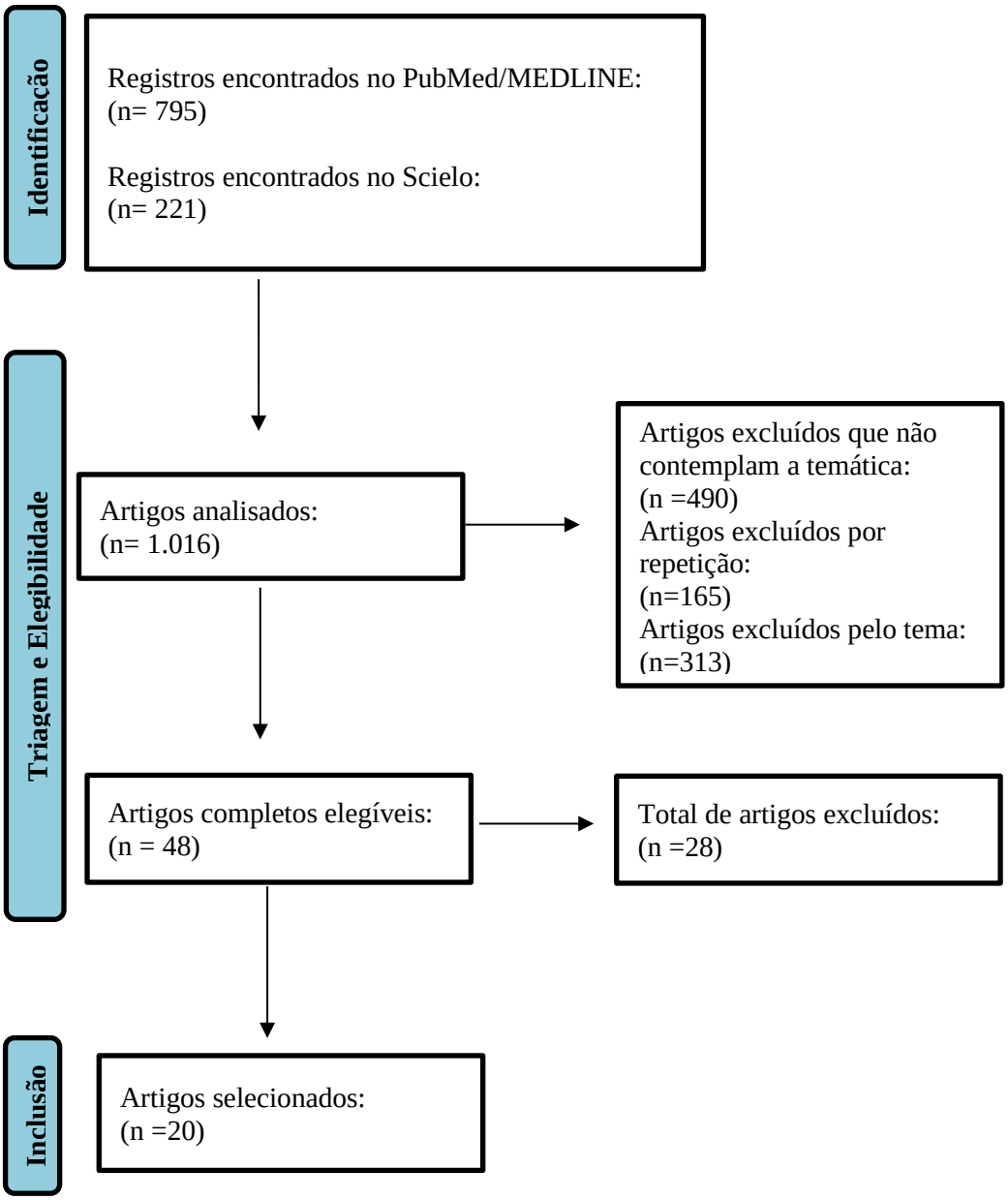
A coleta foi realizada nas bases de dados eletrônicas portal PubMed/MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrievel System Online**)**, e SciELO *(Scientific Electronic Library Online)*, no município de Juazeiro do Norte - CE, utilizando os Decs (Descritores em Ciências da Saúde): “Breast cancer”, “Depressants”, “Hormonal” e “Tamoxifen”, combinados entre si pelo operador booleano “AND”.

Como critério de inclusão, foram considerados os artigos disponibilizados na íntegra, nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados entre os anos de 2013 e 2022 que mostraram maior afinidade e relevância com o tema em questão, para posterior leitura e análise do artigo. Sendo o critério de exclusão os artigos inconclusivos, repetidos e que não contemplavam o assunto proposto.

Para coleta de dados foi utilizadas as bases de dados eletrônicas, e os resultados são apresentados de forma descritiva, através de um quadro que contempla os seguintes itens: autor, título, objetivo e conclusão.

No fluxograma 1, trata-se de uma demonstração da metodologia, bem como a escolha dos artigos para o quadro de discussão, dividido em identificação dos artigos utilizados para este fim, triagem e elegibilidade para exclusão daqueles que não possuem relevância, e inclusão daqueles que visam o tema. A coleta dos artigos foi realizada entre fevereiro e novembro de 2022.

1. **Fluxograma – desenho da metodologia**



Fonte: Fonte Direta, 2022.

A tabela 1 representa a forma utilizada para analíse dos artigos. A mesma é dividida em autor, título, objetivo e conclusão, visando a melhor compreensão da discussão e de pontos específicos a partir dos seus componentes.

Quadro 1 – Dados da literature a cerca dos artigos analisados:

AUTOR	TÍTULO	OBJETIVO	CONCLUSÃO

BUSBY, J.N. et al., 2018	Uso de inibidor seletivo de recaptação de serotonina e sobrevivência ao câncer de mama: um estudo de coorte de base populacional	Investigar a associação entre o uso de ISRS e a mortalidade específica por câncer de mama.	Apesar do aumento da mortalidade por câncer de mama entre as usuárias de ISRS, a associação foi inespecífica e substancialmente atenuada.
MOULIS, et al., 2014	Antidepressivos e tamoxifeno: uma interação não reconhecida	Comparação de pacientes tratados com tamoxifeno com prescrições concomitante de inibidores do CYP 2D6.	Houve uma diminuição dos níveis de endoxifeno devido a inibição do CYP2D6 pelos IRSs, tendo concentrações mais baixas no decorrer do tratamento oncológico.
MCMICHAEL, K.S. et al., 2013	Tamoxifeno e depressão: interações medicamentosas no câncer de mama	Considerações sobre antidepressivas com baixas interações medicamentosas para eficácia do CYP2D6 com tamoxifeno.	A sertralina é considerada um fraco a moderado inibidor, e menor inibidor que a paroxetina. Também são considerados fracos inibidores o citalopram e escitalopram.
HUSSAARTS, K.G.A.M. et al., 2019	O risco de prolongamento do intervalo QTc em pacientes com câncer de mama tratadas com tamoxifeno em combinação com SRIs	Investigar se existe interações medicamentosas entre o tamoxifeno e os SRIs, resultando em um intervalo QTc prolongado.	O uso concomitante de tamoxifeno e SRIs resultou em um intervalo QTc médio significativamente maior.
BINKHORST, L.B. et al., 2016	Aumento da exposição ao endoxifeno em mulheres tratadas com tamoxifeno após a troca de ISRS	Investigar efeitos da troca de inibidores fortes para fracos do CYP2D6 diante da metabolização do tamoxifeno.	Aconselha-se a troca de paroxetina e fluoxetina por escitalopram.
HE, WEI. et al., 2015	Preditores de descontinuação da terapia hormonal adjuvante em pacientes com câncer de mama	Identificar preditores de descontinuação da terapia hormonal em pacientes com câncer de mama.	31% a 73% das pacientes no período de 5 anos acabaram descontinuando o tratamento com tamoxifeno devido os efeitos colaterais causados por ele.

IRARRÁZAVAL, O.M.E. et al., 2016	Agentes antidepressivos em pacientes com câncer de mama em uso de tamoxifeno: revisão de evidências básicas e clínicas	Realizar uma atualização da literatura sobre critérios da escolha de antidepressivos em mulheres que receberam tamoxifeno.	Descartar antidepressivos que são forte inibidores, tendo cautela para inibidores moderados, e recomendação do uso de inibidores fracos.
WEDRET, J.J. et al., 2019	Interações entre antidepressivos, soníferos e terapias selecionadas para o câncer de mama	Discutir sobre essas interações.	Pacientes em uso de tamoxifeno e antidepressivos podem ter o dobro do risco de recaída ao câncer em dois anos.
HAQUE, et al., 2015	Interação de Tamoxifeno e Antidepressivos em uma Coorte de 16.887 Sobreviventes de Câncer de Mama	Investigar se o uso concomitante de tamoxifeno e antidepressivos está associado ao risco de recorrência do câncer de mama.	Os registros não apresentaram um risco aumentado de câncer de mama em mulheres que usaram tamoxifeno e antidepressivos, incluindo paroxetina.
VALACHIS, H.G. et al., 2016	Efeito do uso de inibidores seletivos de recaptação de serotonina na adesão à terapia endócrina e mortalidade por câncer de mama: um estudo de base populacional	Investigar se o uso concomitante de antidepressivos (ISRS) com tamoxifeno influencia no risco de morte por câncer de mama.	Não há necessidade de alterar a terapia com IRSs. Porém, deve evitar o uso concomitante de inibidores fortes do CYP2D6 e tamoxifeno.
CHUBAK, E.J.B. et al., 2016	Recorrência do câncer de mama em relação ao uso de antidepressivos	Desvendar as dúvidas sobre os efeitos dos antidepressivos na recorrência do câncer de mama.	Os antidepressivos não parecem aumentar o risco de recorrência do câncer de mama.
NEVELS, R.M. et al., 2016	Paroxetina - O antidepressivo do inferno? Provavelmente não, mas é preciso cautela	Investigar interações medicamentosas graves e efeitos colaterais da paroxetina, e relação com doenças.	O uso de paroxetina para depressão ou ansiedade em mulheres que estão tomando tamoxifeno para a prevenção da recorrência do câncer de mama é absolutamente contraindicado.

BRADBURY, B.H. et al., 2022	Hora de atualizar as recomendações de diretrizes baseadas em evidências sobre o uso concomitante de tamoxifeno e antidepressivos: Uma Revisão Sistemática	Avaliar se há ou não fortes evidências de que a interação farmacocinética desses 2 agentes resulta em efeitos clinicamente importantes.	o uso concomitante de antidepressivos e tamoxifeno pode ocasionar resultados negativos, mas não foi claramente demonstrada nesta revisão sistemática.
DIEUDONNÉ, A.S. et al., 2014	Com que frequência os médicos belgas co-prescreveram tamoxifeno com fortes inibidores do CYP2D6 nos últimos 6 anos?	Avaliar a evolução da co-prescrição de tamoxifeno e inibidores de CYP2D6 na Bélgica.	A paroxetina foi o inibidor forte do CYP2D6 mais prescrito. A venlafaxina, um inibidor fraco, foi prescrita com grande frequência.
BINKHORST, R.H.M. et al., 2013	Prescrição injustificada de ISRS inibidores de CYP2D6 em mulheres tratadas com tamoxifeno	Avaliar as consequencias da prescrição de antidepressivos que podem afetar a eficácia do tratamento com tamoxifeno.	Deve-se ser evitar o uso concomitante dessas drogas para que aumentem as chances de uma terapia hormonal mais eficaz.
MAHON; SUZANNE M; MARCELLE KAPLAN, 2014	Aprovação de paroxetina	Relatar o uso concomitante de paroxetina com tamoxifeno e ondas de calor.	A paroxetina não é recomendada em indivíduos que tomam tamoxifeno, pois interfere na ativação do seu agente ativo.
JUURLINK; DAVID, 2016	Revisitando a interação medicamentosa entre tamoxifeno e antidepressivos ISRS	Revisar a interação medicamentosa do tamoxifeno e ISRS.	fluoxetina, duloxetina, bupropiona, e especialmente paroxetina, devem ser apresentados com cautela. Sertralina, citalopram, escitalopram e venlafaxina conferem menor grau de inibição.
ALATAWI, R.A.H. et al., 2020	A associação entre uso de antidepressivos e desenvolvimento de déficit cognitivo em idosas diagnosticadas com câncer de mama.	Avaliar a associação entre o desenvolvimento de déficit cognitivo e o uso de antidepressivos em idosas com câncer de mama.	O uso de antidepressivos em mulheres idosas com câncer de mama foi associado ao maior risco de comprometimento cognitivo.

NASER, A.Y. et al., 2021	Depressão e ansiedade em pacientes com câncer: um estudo transversal	Descrever a prevalência e os risco de depressão e ansiedade entre pacientes com CA internadas em ambulatório.	Há necessidade de considerar os transtornos mentais como parte do protocolo de tratamento para pacientes com câncer.
BROWN, S.B. et al., 2016	Depressão, uso de antidepressivos e risco de câncer de mama na pós-menopausa	Avaliar o risco de desenvolvimento de cancer de mama pós menopausa em mulheres que fazem uso de antidepressivos	Não houve evidências de que a depressão ou o uso de AD influenciem no risco de câncer de mama. Um risco elevado de doença in situ não pode ser descartado.
STAPEL, C.M. et al., 2021	Efeito da exposição a ISRS na taxa de proliferação e captação de glicose em linhagens celulares de câncer de mama e ovário	Examinar se fluoxetina, sertralina e citalopram, afetam a proliferação e captação da glicose em CA de mama e ovário.	Nenhum efeito significativo dos ISRSs na captação de glicose foi observado.
SANJIDA, M.J. et al., 2016	Uma revisão sistemática e meta-análise das práticas de prescrição de antidepressivos em pacientes com câncer	Resumir a prevalência da prescrição de antidepressivos para pacientes com câncer.	Deve-se monitorar todos os protocolos para verificar se os pacientes estão sendo tratados e gerenciados corretamente.
CALLARI, M.M. et al., 2013	Tratamento da depressão em pacientes com câncer de mama: uma revisão crítica	Resumir o conhecimento atual sobre opções psicofarmacológicas e psicoterapêuticas em pacientes com câncer de mama e depressão, no ponto de vista psiquiátrico.	São necessárias mais pesquisas para definir a abordagem mais adequada à depressão quando ocorre em comorbidade com câncer de mama.
DE SOUZA, B.F. et al., 2014	Mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico: sintomas de depressão e adesão ao tratamento	Analisar sintomas depressivos e adesão à quimio entre mulheres com câncer de mama atendidas pela Farmácia do Centro de Quimioterapia de um hospital universitário.	Observou-se a necessidade de rastreamento regular de sintomas depressivos e adesão ao tratamento quimioterápico a fim de proporcionar a detecção precoce e tratamento adequado.

O câncer de mama positivo para receptores hormonais de estrogênio necessita da ativação constante desses receptores para que ocorra o desenvolvimento contínuo da neoplasia. Esse processo promove a ativação de cascatas oncogênicas e proliferativas. De acordo com METCALF S, P.B et al (2021), medicamentos que visam a inibição da ligação nesses receptores são extremamente importantes, sendo o tamoxifeno um fármaco que possibilita um tratamento bem-sucedido.

No entanto, apesar de ser um medicamento eficaz no tratamento do câncer de mama hormonal e na sobrevida das pacientes, seus efeitos colaterais ainda são intensos. Segundo HE, WEI. et al (2015), um total de 31% a 73% das pacientes em um período de 5 anos acaba descontinuando o tratamento devido aos sintomas causados por ele, como distúrbios gastrointestinais, insônia e, principalmente a depressão.

Um estudo realizado por DE SOUZA, B.F et al (2014), teve como objetivo verificar sintomas depressivos e adesão a quimioterapia em mulheres com câncer de mama. Em seus achados, a maioria das pacientes apresentaram sintomas depressivos, frisando a importância da detecção precoce e do tratamento adequado e centrado, em prol de melhorar a qualidade de vida. Segundo CALLARI, M.M et al (2013), é necessário conhecer e definir a abordagem clínica mais adequada para esse tratamento, principalmente quando a depressão ocorre com comorbidade com o câncer de mama.

Visto que essas pacientes possuem um maior risco de desencadear um quadro depressivo, deve-se considerar os transtornos mentais como parte do protocolo de tratamento, em conformidade em pacientes com câncer (NASER, A.Y. et al., 2021). É importante também que os profissionais de saúde envolvidos, monitorem a prescrição de antidepressivos, incluindo detalhes das razões para a prescrição, bem como a dose, alteração na dose ou no tipo de medicamento para que não venha ocorrer interações medicamentosas que comprometam a terapêutica (SANJIDA, M.J. et al., 2016).

No estudo feito por BROWN, S.B. et al (2016), não se evidenciou que o uso de antidepressivos influenciem no risco de câncer de mama, mas que não pode ser descartado o risco de doença in situ. CHUBAK, E.J.B. et al (2016), levanta uma hipótese em seu estudo de que os antidepressivos não parecem aumentar o risco de recorrência do câncer de mama, porém, não descarta os riscos significativos que necessitam de uma investigação mais aprofundada.

De acordo com VALACHIS, H.G. et al (2016), as pacientes com cancer de mama que estão sendo tratadas com IRSs tendo sucesso no tratamento, e que irão iniciar com uso de tamoxifeno, seus médicos devem optar pela utilização de antidepressivos inibidores fracos do

CYP2D6. No estudo de BINKHORST, L.B. et al (2016), foram observados que a mudança para um inibidor fraco do CYP2D6 (escitalopram) se apresentou segura e viável, aconselhando a troca de paroxetina e fluoxetina por escitalopram em pacientes em uso de tamoxifeno.

Em um estudo realizado no Centro Hospitalar Universitário (CHC) de Grenoble, foram extraídos dos arquivos o n° de prescrições concomitantes entre tamoxifeno e IRSs. Dois estudos epidemiológicos apresentados, mostraram que a paroxetina e a fluoxetina (fortes inibidores do citocromo) possuem grande aumento no risco de recidiva do câncer de mama. A paroxetina apresenta-se como o IRSs mais prescrito e com maior risco de mortalidade por câncer de mama, que aumenta de acordo com a duração do tratamento (MOULIS et al., 2014).

Por outro lado, em um estudo realizado por HAQUE, et al (2015) com o objetivo de investigar o uso de tamoxifeno associado a antidepressivos, principalmente a paroxetina, correlacionado ao aumento do risco de câncer de mama, mostrou que a partir das pesquisas nas bases de registros eletrônicos dos pacientes, não houve risco aumentado, incluindo o tratamento com a paroxetina.

Um outro estudo realizado por BUSBY, J.N. et al (2018) através das bases de dados do Reino Unido, comparou pacientes com câncer de mama tratadas com tamoxifeno e que receberam IRSs, com aquelas que não receberam. As usuárias de IRSs, apresentaram maior risco de mortalidade por câncer de mama. Por outro lado, em pacientes recém-diagnosticadas, houve um aumento de 27% do risco de mortalidade e pacientes que faziam uso há mais de 3 anos, apresentaram uma porcentagem de 54%.

Estudos mais atuais como o de WEDRET, J.J. et al (2019), mostrou que o metabolismo do tamoxifeno pode ser severamente alterado por vários antidepressivos, tendo consequências diretas no tratamento oncológico, pois pacientes em uso de tamoxifeno e antidepressivos podem ter o dobro do risco de recaída do câncer de mama em dois anos. Em outro estudo mais atual, BRADBURY, B.H. et al (2022) reafirma que o uso concomitante de antidepressivos e tamoxifeno pode sim resultar em negatividade da terapêutica, mas que deve ser levado com cautela para cada paciente.

Segundo IRARRÁZAVAL, O.M.E. et al (2016), seu estudo apresentou IRSs e seu risco de interação com o CYP2D6. Foram considerados risco leve: citalopram, escitalopram, fluvoxamina e venlafaxina. Bupropiona, duloxetina e sertralina, se encontraram na categoria de risco moderado, sendo importante a precaução durante a sua prescrição. Os IRSs considerados inibidores fortes, foram: fluoxetina, paroxetina e amitriptilina.

Por outro lado, o estudo realizado por WEDRET, J.J. et al (2019), apresentou a bupropiona, paroxetina e fluoxetina como os inibidores do CYP2D6 mais fortes, pontuando a contínua literatura que se mostrou com a taxa de mortalidade inalterada para esses IRSs. Além disso, apresentou os antidepressivos trazodona, escitalopram e citalopram como metabolizadores de várias vias do citocromo, sem ocasionar inibição grave de suas enzimas.

A sertralina é um IRSs que pode ser classificado como fraco a moderado inibidor de acordo com a sua dose, diminuindo os níveis de endoxifeno em medidas intermediárias. Considerado como um menor inibidor que a paroxetina, porém, moderado inibidor quando comparado a venlafaxina. Também são considerados fracos inibidores o citalopram e escitalopram, onde o uso concomitante de tamoxifeno com esses IRSs não apresenta recorrência do câncer de mama (MCMICHAEL, K.S. et al., 2013).

A paroxetina ainda é o IRSs que ocasiona mais efeitos na terapêutica oncológica. NEVELS, R.M. et al (2016), ressalta que o seu uso para tratamento de depressão ou de ansiedade em mulheres que estão tomando tamoxifeno para a prevenção da recorrência do câncer de mama é absolutamente contraindicado, pois leva a um risco inaceitavelmente maior de morte por câncer de mama nessas mulheres. MAHON; SUZANNE M; MARCELLE KAPLAN, 2014, reafirmam que esse medicamento não é recomendado em indivíduos que tomam tamoxifeno, pois interfere na ativação do agente ativo do tamoxifeno. Quando usado paralelamente com tamoxifeno, a paroxetina tem sido associada a um aumento das mortes relacionadas ao câncer.

Segundo BINKHORST, R.H.M. et al., 2013, a paroxetina ainda é frequentemente prescrita juntamente com tamoxifeno, que é inadequado na maioria dos casos em relação à eficácia do tratamento hormonal. Em um outro estudo realizado na Bélgica por DIEUDONNÉ, A.S. et al., 2014, apresentou que a paroxetina foi o IRSs inibidor forte mais prescrito no estudo. Este estudo também apresentou que o tamoxifeno e os inibidores do CYP2D6 não são prescritos apenas por médicos oncologistas, sendo importante que todos os médicos estejam cientes dessas interações.

O quadro 2 mostra os antidepressivos mais citados na discussão da literatura, sua classificação quanto a inibição do citocromo P450, se necessitam de algum cuidado e se devem ser recomendados durante o tratamento oncológico com tamoxifeno.

Quadro 2 - Dados da literatura acerca dos antidepressivos mais citados na discussão:

MEDICAMENTOS	CLASSIFICAÇÃO	RECOMENDAÇÃO

Paroxetina, fluoxetina e amitriptilina	Inibidores fortes, sendo a paroxetina o inibidor mais potente	Não são recomendados para uso concomitante com tamoxifeno.
Sertralina, bupropiona e duloxetina	Inibidores moderados	Sua prescrição deve ser avaliada com cautela.
Venlafaxina, escitalopram, citalopram e fluvoxamina.	Inibidores fracos	Não apresentam riscos graves de inibição.

Além do comprometimento terapêutico ocasionado pela interação entre esses dois medicamentes, foi visto que o uso de antidepressivos em mulheres idosas com câncer de mama pode estar associado a um maior risco de comprometimento cognitivo (ALATAWI, R.A.H. et al., 2020). De acordo com HUSSAARTS, K.G.A.M. et al (2019), a associação do tamoxifeno com a classe de antidepressivos IRSs pode ainda desencadear um aumento prolongado do intervalo de QTc (contração sistólica ventricular), aumentando os riscos de problemas cardíacos, estando particularmente associado ao uso de paroxetina, citalopram e escitalopram. A venlafaxina se mostrou sem prolongação deste intervalo.

STAPEL, C.M. et al., 2021 buscou em seu estudo examinar IRSs comumente prescritos (fluoxetina, sertralina e citalopram), para identificar se eles afetavam na proliferação ou captação da glicose por células cancerígenas da mama e do ovário. Nenhum efeito significativo foi observado. Apesar da controvérsia, JUURLINK; DAVID (2016), frisa a prevenção preferencial de antidepressivos conhecidos por inibidores fortes do CYP2D6, incluindo fluoxetina, duloxetina, bupropiona, especialmente paroxetina. Sertralina, citalopram, escitalopram e venlafaxina conferem menor grau de inibição e são alternativas razoáveis.

3 CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos, pode-se concluir que tem ocorrido avanços sobre a temática. Os artigos utilizados para discussão do trabalho, demonstram que, apesar de ainda se observar uma controvérsia, os antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina (IRSs), possuem um grau de implicação diante do tratamento oncológico, pois inibem a atuação do citocromo P450 sobre o tamoxifeno, impedindo que seus compostos ativos sejam metabolizados.

A paroxetina apresentou-se como o antidepressivo IRSs que acarreta mais complicações. Por ser um inibidor potente do CYP2D6, possui chances de impactos diretos na dinâmica e funcionamento do tamoxifeno em sua terapia hormonal para tratamento de câncer

de mama. A venlafaxina mostrou ser o inibidor fraco mais recomendado e com menor interação sobre as enzimas do citocromo P450.

Portanto, é sugerido que os IRSs inibidores fortes do citocromo P450, não sejam prescritos para pacientes em uso de tamoxifeno. Inibidores moderados devem conter cautela e controle em sua prescrição, sendo recomendados o uso de inibidores fracos, com acompanhamento lídimo sobre esses pacientes.

REFERÊNCIAS

ALATAWI, R.A.H. et al. A associação entre uso de antidepressivos e desenvolvimento de déficit cognitivo em idosas diagnosticadas com câncer de mama. **European geriatric medicine,** vol. 11, n.6, 2020.

BINKHORST, L.B. et al. Aumento da exposição ao endoxifeno em mulheres tratadas com tamoxifeno após a troca de ISRS. **Clinical pharmacokinetics** vol. 55, n.2, 2016.

BINKHORST, R.H.M. et al. Prescrição injustificada de ISRS inibidores de CYP2D6 em mulheres tratadas com tamoxifeno. **Breast cancer research and treatment**. vol. 139, n.3, 2013.

BRADBURY, B.H. et al. Hora de atualizar as recomendações de diretrizes baseadas em evidências sobre o uso concomitante de tamoxifeno e antidepressivos: Uma Revisão Sistemática. **Clinical breast cancer,** vol. 22, n.3, 2022.

BROWN, S.B. et al. Depressão, uso de antidepressivos e risco de câncer de mama na pós-menopausa. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research cosponsored by the American Society of Preventive Oncology,** vol. 25, n.1, 2016.

BUSBY, J.N. et al. Uso de inibidor seletivo de recaptação de serotonina e sobrevivência ao câncer de mama: um estudo de coorte de base populacional**. Breast cancer research: BCR,** vol. 20, n.1, 2018.

CALLARI, M.M. et al. Tratamento da depressão em pacientes com câncer de mama: uma revisão crítica. **Tumori**. vol. 99, n.5, 2013.

CAMARGO, M. J. et al. Mulheres diagnosticadas com câncer de mama: impacto do crescimento pós-traumático. **Mudanças**, v. 28, n. 1, 2020.

CHUBAK, E.J.B. et al. Recorrência do câncer de mama em relação ao uso de antidepressivos. **Cancer causes & control: CCC,** vol. 27, n.1, 2016.

COSTA, L. S. et al. Fatores de risco relacionados ao câncer de mama e a importância da detecção precoce para a saúde da mulher. **Revista Eletrônica Acervo Científico**. v. 31, n. 1, 2021.

DE PAULA, J. C. P. et al. Hormonioterapia no tratamento de câncer de mama em pacientes do sexo feminino: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 3, 2021.

DE SOUZA, B.F. et al. Mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico: sintomas de depressão e adesão ao tratamento. **Revista latino-americana de enfermagem,** vol. 22, n.5, 2014.

DIEUDONNÉ, A.S. et al. Com que frequência os médicos belgas co-prescreveram tamoxifeno com fortes inibidores do CYP2D6 nos últimos 6 anos? **Acta clinica Belgica,** vol. 69, N.1, 2014.

HAQUE, et al. Interação de Tamoxifeno e Antidepressivos em uma Coorte de 16.887 Sobreviventes de Câncer de Mama. **Journal of the National Cancer Institute** vol. 108, n.3, 2015.

HUSSAARTS, K.G.A.M. et al. O risco de prolongamento do intervalo QTc em pacientes com câncer de mama tratadas com tamoxifeno em combinação com inibidores da recaptação de serotonina. **Pharmaceutical Research**, vol. 37, n.1, 2019.

HE, WEI. et al. Preditores de descontinuação da terapia hormonal adjuvante em pacientes com câncer de mama. **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, vol. 33, n.20, 2015

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA. Mortalidade. Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/dados-e-numeros/mortalidade. Acesso em: 14/04/2022 às 20:16h.

IRARRÁZAVAL, O.M.E. et al. Agentes antidepressivos em pacientes com câncer de mama em uso de tamoxifeno: revisão das evidências básicas e clínicas. **Revista Médica de Chile**. v. 144, n. 10, 2016.

JUURLINK; DAVID. Revisitando a interação medicamentosa entre tamoxifeno e antidepressivos ISRS. **BMJ (Clinical research ed.),** vol. 354, n.30, 2016.

MAHON; SUZANNE M; MARCELLE KAPLAN. Aprovação da paroxetina. **The American journal of nursing,** vol. 114, n.1, 2014.

MARIANO, A. M. et al. Revisão da literatura: apresentação de uma abordagem integradora. **AEDEM International Conference**. v. 18, n. 1, 2017.

MCMICHAEL, K.S. et al. Tamoxifeno e depressão: interações medicamentosas no câncer de mama. **The Consultant pharmacist: the journal of the American Society of Consultant Pharmacists,** vol. 28, n.9, 2013.

MOULIS, et al. Antidepressivos e tamoxifeno: uma interação não reconhecida. **Antidepressants and tamoxifen: an unrecognized interaction**. vol. 69 n.2, 2014.

NASER, A.Y. et al. Depressão e ansiedade em pacientes com câncer: um estudo transversal. **Frontiers in psychology,** vol. 12, n.15, 2021.

NEVELS, R.M. et al. Paroxetina - O antidepressivo do inferno? Provavelmente não, mas é preciso cautela. **Psychopharmacology Bulletin**, vol. 46, n.1, 2016.

OHL, I. C. B. et al. Ações públicas para o controle do câncer de mama no Brasil: revisão integrativa. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 69, n. 4, 2016.

SANJIDA, M.J. et al. Uma revisão sistemática e meta-análise das práticas de prescrição de antidepressivos em pacientes com câncer. **Psycho-oncology,** vol. 25, n.9, 2016.

STAPEL, C.M. et al. Efeito da exposição a ISRS na taxa de proliferação e captação de glicose em linhagens celulares de câncer de mama e ovário. **Scientific reports**, vol. 11, n.13, 2021.

VALACHIS, H.G. et al. Efeito do uso de inibidores seletivos de recaptação de serotonina na adesão à terapia endócrina e mortalidade por câncer de mama: um estudo de base populacional. **Breast cancer research and treatment**, vol. 159, n.2, 2016.

WEDRET, J.J. et al. Interações entre antidepressivos, soníferos e terapias selecionadas para o câncer de mama. **Mental illness**, vol. 11, n.1, 2019.