



**CENTRO UNIVERSITÁRIO UNA
ÂNIMA EDUCAÇÃO
FACULDADE DE FARMÁCIA**

HÉLIO MEIRELES DOS ANJOS

**INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA ENTRE TAMOXIFENO E
ANTIDEPRESSIVOS**

Itabira-MG 2022/02

HÉLIO MEIRELES DOS ANJOS

**INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA ENTRE TAMOXIFENO E
ANTIDEPRESSIVOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao curso de graduação em Farmácia do Centro
Universitário Una como requisito parcial para
obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof.^a. Ms. Semiramis Domingues
Diniz.

RESUMO

O câncer de mama é o tipo de neoplasia que mais acomete mulheres em todo o mundo. No Brasil, são estimados cerca de 66.680 novos casos de câncer de mama por ano. O tratamento depende da classificação da neoplasia mamária e do seu estadiamento. Uma das intervenções feitas, após ressecção mamária, é a hormonioterapia com o medicamento tamoxifeno. Após o diagnóstico e/ou início do tratamento para o câncer de mama, muitas mulheres desenvolvem, também, quadro de depressão. O objetivo deste trabalho foi verificar as possíveis interações medicamentosas que podem ocorrer entre o tamoxifeno e algumas classes de antidepressivos e analisar se o tamoxifeno pode ter sua eficácia reduzida com a terapia conjunta. Utilizou-se, para a pesquisa, a base de dados DRUGS.COM KNOW MORE.BE SURE. Como resultado, obteve-se importante interação entre o tamoxifeno e os fármacos da classe dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina, Antidepressivos Tricíclicos e Inibidor da Recaptação de Norepinefrina e Dopamina e, portanto, o uso concomitante deve ser monitorado. Alguns fármacos da classe dos Inibidores de Recaptação de Norepinefrina e Serotonina e os medicamentos da classe dos Inibidores das Monoaminoxidases não apresentaram interação e, por isso, são opções mais seguras.

Palavras chaves: Tamoxifeno, antidepressivos, depressão, câncer de mama, interação medicamentosa.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de neoplasia que mais acomete mulheres em todo o mundo, dados do Instituto Nacional do câncer (INCA, 2022), estimou que, no ano de 2020, ocorreria 2,3 milhões de novos caso de câncer de mama. Esse número corresponde a 25,4% de todos os tipos de neoplasia diagnosticadas em mulheres (INCA, 2022).

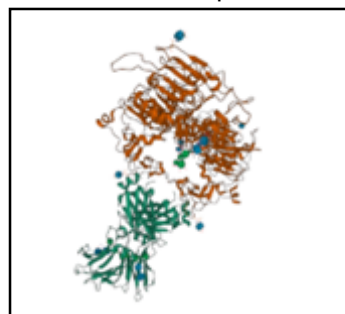
No Brasil, são estimados cerca de 66.680 novos casos de câncer de mama por ano, o que corresponde a uma média de 61,61 casos para cada 100 mil mulheres. Essa neoplasia ocupa a primeira posição na mortalidade quando comparando a outros tipos de câncer (INCA, 2022).

A neoplasia mamária não tem uma causa única. Diversos fatores estão relacionados ao risco da mulher desenvolver tal doença: idade, fatores endócrinos, história reprodutiva, fatores comportamentais/ambientais e causas genéticos/hereditários (INCA, 2022).

O adenocarcinoma da mama tem origem nos tecidos glandulares e pode iniciar nas células dos ductos de leite ou nos lóbulos, glândula responsável pela produção de leite (HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS, 2022). Esse câncer pode ser classificado em

três tipos: receptor hormonal positivo (RE), HER2/neu positivo, e triplo negativo (BD DIAGNOSTICOS 2020). Na figura 1, está representado a imagem da estrutura da proteína HER2.

Figura 1: Estrutura da proteína HER2



Fonte: Protein Data Bank, 2022.

O tratamento vai depender da classificação da neoplasia e do seu estadiamento. Há três tipos de intervenções possíveis: cirurgia de conservação da mama, mastectomia e hormonioterapia após cirurgia (tratamento adjuvante). Um dos medicamentos desta categoria, amplamente utilizado, é o tamoxifeno (Macedo, 2017).

Este fármaco pertence à classe dos moduladores específicos do receptor de estrogênio (SERM) e tem como mecanismo de ação, impedir que o hormônio estrógeno e a progesterona se liguem ao receptor HER2+ das células neoplásicas. Por causa do bloqueio, o cancro não vai se desenvolver e se multiplicar (ONCONGUIA, 2020).

Associado ao tratamento com o tamoxifeno, devido ao quadro de depressão que pode iniciar após o diagnóstico do câncer de mama ou durante o tratamento, muitas mulheres precisam fazer o uso de antidepressivos. A prevalência de depressão em mulheres com neoplasia de mama corresponde à uma margem entre 3,5 a 7% contudo, essa estimativa poderá chegar a 25% em pacientes, principalmente as mais jovens, quando são submetidas a quimioterapia (DEMARQUE Renata et.al. 2016).

Em 2010, do total de mulheres no mundo que receberam o diagnóstico de câncer de mama, cerca de 25% apresentaram quadros de depressão, dos quais, metade utilizaram medicamentos antidepressivos. Dentre os medicamentos recebidos, se destaca os pertencentes à classe dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) (DEMARQUE Renata et.al. 2016).

Há diferentes classes de antidepressivos, agrupados de acordo com o seu mecanismo de ação, que podem ser a escolha clínica para o tratamento da depressão: Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO); Antidepressivos tricíclicos (ADT); Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS); Inibidores de

recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN); Inibidores de receptação de noradrenalina e dopamina (IRND) (DIÓGENES SARAH, 2012).

Diante do exposto, o objetivo do trabalho foi verificar as possíveis interações medicamentosas que podem ocorrer entre o tamoxifeno e os antidepressivos das classes dos ISRS, IRSN, ADT, IMAOS, IRND e, analisar se o tamoxifeno tem sua eficácia reduzida com a terapia conjunta (DRUGS.COM, 2022).

2. METODOLOGIA

Através desse estudo exploratório, utilizando a base de dados DRUGS.COM KNOW MORE.BE SURE, foi verificado se há interação entre o tamoxifeno e os fármacos das seguintes classes de antidepressivos: ISRS, IRSN, ADT, IMAO e IRND (DRUGS.COM, 2022).

A partir das informações disponíveis na base consultada, as interações medicamentosas foram descritas quanto às reações adversas potenciais e classificadas quanto à gravidade (maior ou moderada), que leva em consideração o risco de efeitos clínicos, e quanto ao mecanismo de interação (DRUGS.COM, 2022).

3. RESULTADOS

Por meio deste estudo, verificou-se que a eficácia do tamoxifeno pode ser comprometida com o uso concomitante de alguns antidepressivos. Além disso, há interações que podem gerar o risco de disfunção cardíaca nas mulheres, como pode-se verificar nos quadros 1,2,3,4 e 5.

O tamoxifeno é um pró-fármaco e a principal enzima hepática responsável por sua bioativação, é a CYP2D6, que origina o metabólito ativo, endoxifeno (DUART RODRIGO et al., 2011). A sigla CYP representa superfamília do citocromo P450, 2 é a família, 2D é a subfamília e 6 é o número do membro (SÁ, 2017). Conforme resultado das interações, verifica-se que alguns antidepressivos causam a inibição da CYP2D6 (Franciele Luiza et al., 2016).

O tamoxifeno é um fármaco que deve ser administrado com água de preferência no mesmo horário, todos os dias, ele é um comprimido revestido octogonais de cor branco ou quase branca, a sua dose diária não poderá ultrapassar 60mg, apresenta uma boa biodisponibilidade e o pico de concentração plasmática

aproximadamente 5 horas em adultos. Dentre as Reações Adversas dos Medicamentos (RAM) estão fômites, dores nas juntas, gastrointestinais: náusea, disgeusia, vômito, diarreia, constipação, alterações nas enzimas hepáticas, esteatose (SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL, 2022).

Na tabela 1, encontra-se os fármacos que possuem como princípio ativo, o tamoxifeno vendido no Brasil.

Tabela 1: Fármacos que possuem o tamoxifeno como princípio ativo comercializado no Brasil.

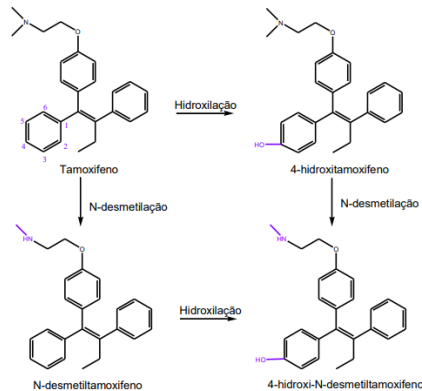
Nome	Indústria	Comprimidos	Dosagem (mg)
Nolvadex®	AstraZeneca	30 e 250	10
Nolvadex - D®	AstraZeneca	30	20
Tamoxifen®	Aventis	30 e 250	10 e 20
Tamoxifen®	Wyeth	60	10
Tamoplex®	Asta Oncológica	30	10 e 20
Bioxifeno®	Biosintética	30	10 e 20
Tamoxifeno (genérico)®	Hexal	30 e 250	10 e 20
Tamoxifeno®	Neovita	30 e 250	10 e 20
Tamoxin®	Eurofarma	30	10 e 20
Tecnotax®	Zodiac	30	10 e 20
Tamoxifen®	Rhodia Farma	30 e 250	10 e 20
Festone®	Novartis	30	10 e 20
Kessar®	Pfizer	30	10 e 20
Taxofen®	Blausiegel	30 e 250	10
Taxofen®	Blausiegel	30	20

Fonte: ALBUQUERQUE; CUNHA, 2002; VADE-MECUM 2004A

Na figura 2, está representada a estrutura molecular do tamoxifeno e do seu metabólito ativo, o endoxifeno.

Figura 2: Produtos do metabolismo do tamoxifeno.

Uso do Tamoxifeno no Tratamento de Câncer de mama 38



Fonte: BRENTANI; FELDMAN, 1995.

Em relação à função cardíaca, o uso de alguns antidepressivos associados com a administração do

tamoxifeno, pode acarretar aumento do intervalo QT (quadro 1,2 e 3). O intervalo de QT é interpretado como a distância percorrida entre o primeiro sinal de despolarização cardíaca (o início da onda Q) até o fim da onda T, esse parâmetro entre Q e T é importante para monitorar toda atividade de despolarização e repolarização ventricular (ROWLANDSON, 2020).

Os valores de referência do intervalo de QT em um indivíduo saudável são os mesmo para homens e mulheres, o valor normal está entre 340 ms e 470 ms (LAPA, 2018).

Quadro 1. Interação entre o Tamoxifeno e os medicamentos da classe dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina.

Verificador de interação entre tamoxifeno com medicamentos da classe ISRS.			
Tipos de interação			
Fármacos	Maior	Moderado	Resultado da Interação
Citalopran	X		Prolongamento dose-dependente do intervalo QT, o que acarreta ritmo cardíaco anormal e pode levar à morte súbita.
Escitalopran	X		Prolongamento dose-dependente do intervalo QT, o que acarreta ritmo cardíaco anormal e pode levar à morte súbita.
Fluoxetina	X		Inibição da enzima CYP2D6, redução da bioativação do tamoxifeno.
Fluvoxamina		X	Aumento das concentrações plasmáticas da fluvoxamina

Paroxetina	X		Inibição da enzima CYP2D6, redução da bioativação do tamoxifeno.
Sertralina	X		Inibição da enzima CYP2D6, redução da bioativação do tamoxifeno.
Vilazodona	-	-	Nenhuma interação foi encontrada.

Fonte: Drugs.com, adaptado, 2022.

Segundo às informações contidas no quadro 1, conclui-se que grande parte dos medicamentos da classe ISRS interage com o tamoxifeno, principalmente, ao inibir a enzima CYP2D6. O fármaco que demonstrou maior segurança é o vilazodona.

Quadro 2. Interação entre o Tamoxifeno os medicamentos da classe dos Inibidores de Recaptação de Serotonina e Norepinefrina.

Verificador de interação entre tamoxifeno com medicamentos da classe IRSN.			
Tipos de interação			
Fármacos	Maior	Moderado	Resultado da Interação
Venlafaxina		X	Podem causar prolongamento do intervalo QT, o que acarreta ritmo cardíaco anormal e pode levar à morte súbita.
Desvenlafaxina	-	-	Nenhuma interação foi encontrada
Duloxetina	X		Inibição da enzima CYP2D6, redução da bioativação do tamoxifeno.
Milnaciprana	-	-	Nenhuma interação foi encontrada
Levomilnaciprana	-	-	Nenhuma interação foi encontrada

Fonte: Drugs.com, adaptado, 2022.

Conforme quadro 2, observa-se que somente o fármaco duloxetina apresenta uma interação maior com o tamoxifeno, esse fármaco inibe a enzima CYP2D6.

Quadro 3: Interação entre o Tamoxifeno e os medicamentos da classe Tricíclicos.

Verificador de interação entre tamoxifeno com medicamentos da classe tricíclicos.			
Tipos de interação			

Fármacos	Maior	Moderado	Resultado da Interação
Amitriptilina		X	Podem causar prolongamento do intervalo QT, o que acarreta ritmo cardíaco anormal e pode levar à morte súbita.
Clomipramina		X	Podem causar prolongamento do intervalo QT, o que acarreta ritmo cardíaco anormal e pode levar à morte súbita.
Doxepina		X	Podem causar prolongamento do intervalo QT, o que acarreta ritmo cardíaco anormal e pode levar à morte súbita.
Imipramina		X	Podem causar prolongamento do intervalo QT, o que acarreta ritmo cardíaco anormal e pode levar à morte súbita.
Trimipramina		X	Podem causar prolongamento do intervalo QT, o que acarreta ritmo cardíaco anormal e pode levar à morte súbita.
Nortriptilina		X	Podem causar prolongamento do intervalo QT, o que acarreta ritmo cardíaco anormal e pode levar à morte súbita.
Maprotilina		X	Podem causar prolongamento do intervalo QT, o que acarreta ritmo cardíaco anormal e pode levar à morte súbita.
Protriptilina		X	Podem causar prolongamento do intervalo QT, o que acarreta ritmo cardíaco anormal e pode levar à morte súbita.
Desipramina		X	Podem causar prolongamento do intervalo QT, o que acarreta ritmo cardíaco anormal e pode levar à morte súbita.
Amoxapina		X	Podem causar prolongamento do intervalo QT, o que acarreta ritmo cardíaco anormal e pode levar à morte súbita.

FONTE: Drugs.com, adaptado, 2022.

De acordo com o quadro 3, os fármacos das classes tricíclicos são seguros para pacientes com câncer de mama que fazem uso do tamoxifeno, contudo, tanto o médico e o corpo clínico deverão monitorar o paciente ao longo do tratamento.

Quadro 4: Interação entre o Tamoxifeno e os medicamentos da classe dos Inibidores da Monoaminooxidase.

Verificador de interação entre tamoxifeno com medicamentos da classe IMAO.			
Tipos de interação			
Fármacos	Maior	Moderado	Resultado da Interação
Isocarboxazida	-	-	Nenhuma interação foi encontrada
Fenelzina	-	-	Nenhuma interação foi encontrada
Selegilina	-	-	Nenhuma interação foi encontrada
Tranilcioromina	-	-	Nenhuma interação foi encontrada

Fonte: Drugs.com, adaptado, 2022.

Conforme o quadro 4, não foi encontrada nenhuma interação entre o tamoxifeno com medicamentos da classe IMAO.

Quadro 5: Interação entre o Tamoxifeno e os medicamentos da classe Inibidores da Recaptação de Norepinefrina e Dopamina.

Verificador de interação entre tamoxifeno com medicamentos da classe IRND.			
Tipos de interação			
Fármacos	Maior	Moderado	Resultado da Interação
Bupropiona	X		Inibição da enzima CYP2D6, através dessa inibição faz com que o fármaco não fique ativo.

Fonte: Drugs.com, adaptado, 2022.

No quadro 5 pode-se verificar que o medicamento da classe dos IRND, interage com o tamoxifeno ao inibir a enzima CYP2D6.

4. DISCUSSÃO

De acordo com os resultados, foram encontradas interações

medicamentosas entre o tamoxifeno com alguns representantes das classes dos ISRS, ISRN, IRND já que alguns

medicamentos inibem a enzima CYP2D6 responsável pela biotransformação do tamoxifeno em endoxifeno (PRISCILA MAIARA et.al., 2016), o que interfere significativamente na eficácia clínica do tratamento e eleva o risco da reincidência do câncer de mama (PASSOS et al, 2016).

Medicamentos da classe ISRS possuem grau variáveis de inibição da enzima CYP2D6. A fluoxetina e a paroxetina são os mais potentes inibidores enzimáticos e, por isso, reduzidas concentrações plasmáticas de endoxifeno e piores resultados clínicos têm sido relatados em mulheres que usaram esses fármacos concomitantemente com tamoxifeno. Já os compostos como fluvoxamina, sertalina e citalopram são inibidores fracos o que os tornam a escolha clínica quando se pretende utilizar antidepressivos da classe dos ISRS (DUARTE et.al. 2011).

A bupropiona também é um inibidor moderado da enzima CYP2D6, não sendo a melhor escolha clínica para o tratamento da depressão em mulheres em uso de tamoxifeno (Luisa Franciele et. al 2016).

Alguns medicamentos da classe dos IRSN possuem indicação segura pois não influenciam no metabolismo e

a eficácia clínica do tamoxifeno como a desvenlafaxina e a venlafaxina (EUROPE PMC, 2016).

Não há contraindicação do uso do tamoxifeno com antidepressivos que, o uso concomitante, acarreta o prolongamento do intervalo QT. É necessário o acompanhamento clínico a paciente deve ser orientada procurar atendimento médico caso apresente tontura, desmaio, palpitação, ritmo cardíaco irregular, falta de ar (DRUGS.COM, 2022).

5. CONCLUSÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais prevalente em mulheres. Dentre as terapias disponíveis, o tamoxifeno é um grande aliado no tratamento em pacientes com neoplasia de mama com receptor hormonal positivo (PASSOS, 2016). Porém, diante do diagnóstico de câncer de mama e durante o tratamento, muitas mulheres acabam desenvolvendo a depressão (Silva Andreia et.al. 2016) e, por isso, muitas precisam iniciar, também, o uso de antidepressivos.

Como o tamoxifeno é um pró-fármaco, deve ser dada a preferência para antidepressivos que mostram pouca ou nenhuma interação com a CYP2D6, já que sua inibição reduz a

concentração plasmática do endoxifeno o que impacta na eficácia clínica do tratamento.

Diante dos resultados deste trabalho, destaca-se, também, a

importância da inserção do farmacêutico nas equipes de saúde, para a avaliação das prescrições médicas e acompanhamento do paciente durante todo o tratamento.

REFERÊNCIAS

BD DIAGNOSTICOS: IMUNO-HISTOQUÍMICA NO CÂNCER DE MAMA. 04 Mai. 2020. Acesso em 23 Dez 2022. Disponível em: <https://www.diagnosticodobrasil.com.br>

DEMARQUE RENATA. et al 2016.: Depressão e Câncer de Mama. revista debates em psiquiatria 2016. Acesso em: 23 Dez 2022. Disponível em: <https://revistardp.org.br>

Diógenes sarah. Antidepressivos. Programa de educação tutorial. 10/11/2012. Disponível em: <http://www.petdocs.ufc.br>

Drugs.Com Know More.Be Sure: Verificador De Interações Medicamentosas - Para Drogas, Alimentos E Álcool (Drugs.Com) https://www.drugs.com/drug_interactions.html

Duart Rodrigo et. al.: Importância Do Cyp2d6 Em Usuárias De Tamoxifeno No Câncer De Mama. Mail 2011. Acesso Em 08 Nov. 2022. Disponível Em: <Http://Files.Bvs.Br/Upload/S/0100-7254/2011/V39n5/A2521.Pdf>

Europe Pmc: Agentes Antidepressivos Em Pacientes Com Câncer De Mama Em Uso De Tamoxifeno: Revisão De Evidências Básicas E Clínicas. Acesso Em 11 Nov. 2022. Disponível Em <Https://Europepmc.Org>

Franciele Luiza et al.: INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM TAMOXIFENO DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA. Acesso em 23 Dez 2022. Disponível em <https://online.unisc.br>

Hospital Sírio Libanês: Câncer De Mama: Saiba Mais. Acesso Em:13 Nov.2022. Disponível Em: <Https://Www.Hospitalsiriolibanes.Org.br>

Instituto Nacional Do Câncer: Eu Cuido Da Minha Saúde Todos Os Dias. E Você? Ministério Da Saúde: Inca,2022. Acesso Em:13 Nov.2022.Disponível Em: <Http://Www.Inca.Gov.Br>

Instituto Nacional Do Câncer: Fatores De Risco. Ministério Da Saúde: Inca, 2022. Acesso Em: 08 Nov. 2022. Disponível Em: <Http://Www.Inca.Gov.Br>

Lapa Eduardo. Intervalo Qt: Quais Os Valores Normais? Acesso Em: 08 Dez.2022. Disponível Em: <Https://Cardiopapers.Com.Br>

Macedo Rosemar. Luiz Antonio. Sociedade Brasileira de Mastologia: Nota oficial sobre o estudo Terapia de Conservação da Mama: Acesso em 13 Nov. 2022. Disponível em: <https://sbmastologia.com.br>

Oncoguia: Hormonioterapia Para Câncer De Mama. 25 Jul. 2020. Acesso Em: 13 Nov. 22. Disponível Em: <Http://Www.Oncoguia.Org.Br>

Passos, M.P. Et Al. Interação Entre Inibidores De Recaptação De Serotonina E Tamoxifeno: Uma Revisão De Literatura. Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde, São Paulo V.7 N.1 40-44 Jan./Mar. 2016. <https://www.rbfhss.org.br>

Priscila Maiara, et al.: INTERAÇÃO ENTRE INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E TAMOXIFENO: UMA REVISÃO DE LITERATURA 2016. Acessado em 23 Dez 2022. Disponível em: Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo v.7 n.1 40-44 jan./mar. 2016

Protein Data Bank. Estrutura cristalina do domínio extracelular de HER2 em complexo com Fcab STAB19. Acesso em 20 DEZ. 2022. Disponível em: <https://www.rcsb.org/3d-view/5K33/1>
SÁ, Margarida Vieira de Bastos Brito de. Interações entre agentes antineoplásicos e plantas medicinais 2017. Repositório Institucional da Universidade de Lisboa: Acesso em 23 Dez 2022. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10451/36069>

Silva Andreia. Prevalência de Ansiedade e Depressão em Pacientes Oncológicos e Identificação de Variáveis Predisponentes: Revista Brasileira de Cancerologia 2016. Acesso em 23 Dez 2022. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br>

Rocha, L.F.S. et al. Interações medicamentosas com tamoxifeno de mulheres com câncer de mama. II Congresso Brasileiro Interdisciplinar de Promoção da Saúde. Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil, 2016. <https://online.unisc.br/acadnet/anais/index.php/CBIPS/article/download/16086/3977>

Rowlandson Ian. Como Detectar Qt Prolongado Em Um Batimento Cardíaco. Acesso Em 08 Dez. 2022. Disponível Em: <https://www.gehealthcare.com.br>

Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Relação de Medicamentos Padronizados - REME/DF - versão para profissionais de saúde [Internet]. Brasília: [citado em 18 dez. 2020]. <http://www.saude.df.gov.br/wpconteudo/uploads/2020/06/REME-versa%CC%83profissionais-de-sau%CC%81de-1.p>