

Maiara Priscila dos Passos
Flavia Valladão Thiesen
Ana Paula Duarte de Souza
Luciana Mello de Oliveira

INTERAÇÃO ENTRE INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E TAMOXIFENO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

INTERACTION BETWEEN SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS
AND TAMOXIFEN: A LITERATURE REVIEW

LA INTERACCIÓN ENTRE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS
DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y TAMOXIFENO:
UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

RESUMO

Realizar uma revisão de literatura sobre as interações medicamentosas clinicamente relevantes no uso concomitante de tamoxifeno e fármacos inibidores da recaptação de serotonina. Realizou-se uma busca com os termos “drug interactions”, “tamoxifen”, “depression” nas bases de dados PUBMED e EMBASE. EM LILACS foram utilizados os termos “antidepressive agents”, “antidepressivos” e “tamoxifeno”. Foram incluídos estudos de 2005 a 2015, nos idiomas português, inglês e espanhol.

A busca resultou em 80 artigos. Destes, foram excluídos os duplicados ou que não estivessem nos padrões estabelecidos para inclusão e exclusão. Ao final, restaram 14 artigos, os quais foram utilizados neste estudo.

Há uma importante interação entre fármacos inibidores da recepção de serotonina e tamoxifeno; devendo-se, portanto, evitar o uso concomitante dos mesmos, a fim de prevenir reações adversas graves.

Palavras-chave: Tamoxifeno. Depressão. Agentes antidepressivos.

ABSTRACT

To perform a literature review of clinically relevant drug interactions with the concomitant use of tamoxifen and serotonin reuptake inhibitors. A keyword research was conducted using the terms “drug interactions,” “tamoxifen,” and “depression” in the PUBMED database; “antidepressive agents,” “antidepressants,” and “tamoxifen” in LILACS; “tamoxifen,” “drug interactions,” and “depression” in EMBASE. Studies published from 2005 to 2015, in Portuguese, English, and Spanish were considered.

The research returned 80 articles. Duplicates and articles that did not meet research criteria were excluded. As result, 14 articles were considered for this study.

There is an clinically relevant interaction between serotonin reuptake inhibitors and tamoxifen. The concomitant use of both drugs should be avoided in order to prevent serious side effects.

Keywords: Tamoxifen. Depression. Antidepressive agents

Recebido em: 12/01/16

Aceito em: 28/03/16

RESUMEN

Realizar una revisión de la literatura sobre interacciones medicamentosas ocurridas en pacientes que utilizan tamoxifeno y fármacos inhibidores de la recepción de serotonina simultáneamente. Se ha realizado una búsqueda por los términos druginteractions, *tamoxifen*, *depression* en la base de datos PUBMED; *antidepressive agentes*, antidepressivo y Tamoxifeno en la base de datos LILACS; tamoxifen, druginteractions y depression en EMBASE. Se han incluido estudios del año 2005 al 2015 en los idiomas portugués, inglés y español.

De la búsqueda han resultado 80 artículos. De estos, han sido excluidos los artículos duplicados o que no estuvieran en los estándares establecidos, llegándose a los 14 artículos utilizados en este estudio.

Hay una fuerte interacción entre fármacos inhibidores de la recepción de serotonina y tamoxifeno; hay que evitar, por tanto, la utilización concomitante de estos fármacos con el fin de prevenir reacciones adversas graves.

Palabras clave: *El tamoxifeno. Depresión. Agentes antidepressivos.*

Autor Para Correspondência:
Maiara Priscila dos Passos
Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul
E-mail:
maiadospassos@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença caracterizada pela multiplicação e disseminação descontroladas de formas anômalas de células do próprio corpo¹. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer pode desenvolver-se por causas externas, influenciadas pelo ambiente, por hábitos ou por causas internas, como por exemplo, fatores genéticos².

O câncer de mama é o segundo tipo mais frequente desta doença no mundo², sendo mais comum entre mulheres e respondendo por 22% dos casos novos a cada ano³. Em 2014, foram diagnosticados 57.120 novos casos da doença². As taxas mais elevadas são registradas na América do Norte e em regiões da América do Sul, como Brasil e Argentina⁴.

Cerca de 70% dos cânceres de mama expressam receptores de estrogênio (ER) na forma de tumores primários ER-positivo, e a maioria destes dependem do receptor de estrogênio para fazer a sinalização para seu crescimento e sobrevivência^{5,6}.

O tratamento por via oral consiste na utilização de fármacos como o tamoxifeno e o anastrozol, pertencentes, respectivamente, à classe dos moduladores seletivos do receptor de estrogênio e a dos inibidores seletivos da aromatase. Possuem como mecanismo de ação a inibição da sinalização de estrogênio em células de câncer de mama ER-positivo, impedindo a proliferação celular e induzindo a morte das células cancerígenas⁷⁻⁹.

Devido à intensidade dos danos deste tumor, que afeta principalmente mulheres jovens, as taxas de depressão em pacientes com câncer de mama são bastante altas, situando-se entre 10% e 25%, sendo uma das principais causas de piora na qualidade de vida das pessoas com câncer de mama. O risco de depressão é considerado maior no primeiro ano após o diagnóstico do câncer, principalmente em pacientes jovens¹⁰.

Segundo a Food and Drug Administration (FDA), órgão americano que regula os medicamentos nos Estados Unidos, a rotulagem para o tamoxifeno deveria ser revista para alertar os prescritores que os pacientes com câncer de mama que apresentam problemas de metabolização do fármaco possuem risco aumentado de recorrência da doença. O órgão também alerta para que a rotulagem do medicamento contra o câncer mencione que certos antidepressivos podem inibir a capacidade do organismo de metabolizar o tamoxifeno¹¹.

O uso de tamoxifeno ou outros antiestrogênicos em mulheres com receptores de estrogênio ou progesterona-positivos traz o risco teórico de desenvolvimento de quadros depressivos¹². A utilização de tamoxifeno pode acarretar sintomas de menopausa, como fogachos ou amenorréia, ou mesmo induzir à menopausa precoce. Para amenizar estes sintomas são prescritos medicamentos antidepressivos. Neste sentido, é de grande importância a presença do farmacêutico no ambiente hospitalar ou ambulatorial, visto que a utilização conjunta destes medicamentos pode acarretar interações medicamentosas¹³.

Interação medicamentosa (IM) é a resposta farmacológica, toxicológica, clínica ou laboratorial causada pela combinação do medicamento com outros medicamentos, além de alimentos, substâncias químicas ou doenças. Os resultados de exames laboratoriais podem ter sua confiabilidade afetada por sua interação com medicamentos. A interação medicamentosa pode resultar em um aumento ou diminuição da efetividade terapêutica ou ainda no aparecimento de novos efeitos adversos¹⁴. As IM são responsáveis não somente pela piora clínica do paciente, mas principalmente pelo aumento de medidas hospitalares e tempo de internação¹⁵.

Muitos pacientes, sobretudo idosos, fazem uso contínuo de um ou mais fármacos. O potencial para IM é, portanto, substancial, e estas podem ser responsáveis por 5%-20% das reações adversas aos fármacos. A administração de um fármaco A pode alterar a ação de outro B por dois mecanismos: modificação do efeito farmacológico de B sem alterar sua concentração no líquido intersticial (interação farmacodinâmica) ou através da alteração da concentração de B que alcança seu local de ação (interação farmacocinética)¹.

Considerando o exposto, neste trabalho será explorado, através de revisão de literatura, o impacto clínico das IM entre tamoxifeno e antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina, além de estratégias

para a prevenção e monitoramento desta IM em ambiente hospitalar e ambulatorial, bem como sugerir alternativas para preveni-la.

MÉTODO

No período de setembro de 2015 foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando três bases de dados: Medline, Lilacs e Embase. No Medline, utilizaram-se os MeSH terms: drug interactions and tamoxifen and depression. No LILACS, foram utilizados os descritores em ciências da Saúde (DECS), com os termos antidepressivos agentes or antidepressivos or antidepressivos and tamoxifen or tamoxifen and antidepressivos agentes or antidepressivos or antidepressivos. No EMBASE, usaram-se os seguintes MeSH terms: tamoxifen and drug interactions and depression.

Foram incluídos artigos escritos em inglês, português e espanhol, publicados entre 2005 e 2015 e disponíveis na íntegra. Foi realizada uma busca de dados para descrever as interações medicamentosas ocorridas em pacientes submetidos a tratamento oncológico para câncer de mama que fazem uso da terapia oral e avaliar as reações adversas ocorridas. Para a fase de seleção dos artigos, primeiramente foram avaliados os títulos, sendo desconsiderados os sem relevância para o estudo. Posteriormente, foram selecionados os artigos que a partir do resumo demonstraram-se relevantes para o tema. Foram eliminados aqueles que no decorrer da leitura não se mostraram relacionados com o estudo e os que estavam duplicados. A busca realizada resultou em 80 artigos. Destes, após a avaliação do resumo, 33 foram analisados integralmente, conforme Figura 1.

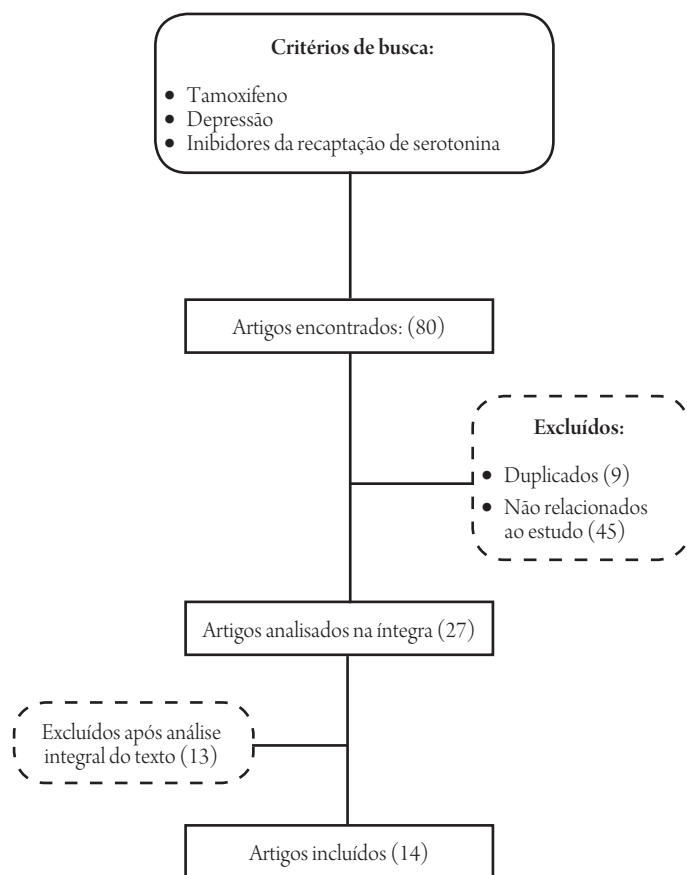


Figura 1: Fluxograma de busca e seleção dos estudos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao final da revisão restaram 14 artigos, os quais foram utilizados neste estudo, como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1: Desenho do estudo

Autor	Local	Desenho	Ano de publicação	Resumo
Irrazavel, M.E.O.	Chile	Artigo de revisão	2010	Uso de antidepressivos e tamoxifeno.
Breitbart. W. Do	Estados Unidos	Artigo de revisão	2010	Avaliação da eficácia de antidepressivos em combinação com tamoxifeno
C.Miguel, E Albuquerque.	Portugal	Artigo de revisão	2011	Interação entre antidepressivos e antineoplásicos
Henry N.L., et al.	Estados Unidos	Artigo de revisão	2009	Interações medicamentosas e farmacogenômicas no tratamento de câncer de mama
Reinert CA, et al.	Brasil	Artigo original	2015	Análise de pacientes do ambulatório de oncologia de um hospital geral
Desmarais EJ, Looper KJ.	Estados Unidos	Artigo de revisão	2009	Interação entre tamoxifeno e inibidores da recaptção de serotonina através das enzimas do citocromo P450.
Caraci F, et al	Itália	Artigo de revisão	2011	Interação de antidepressivos e oncológicos com extrato de hypericum.
Leeuwen RWF, et al	Holanda	Artigo original	2011	Interações medicamentosas potenciais em terapia de câncer.
Deirdre CF, et al	Inglaterra	Artigo de revisão	2010	Avaliação do impacto do uso recorrente de inibidores da CYP2D6 em mulheres com câncer de mama.
Kelly MC, et al	Canadá	Artigo de revisão	2010	Inibidores seletivos da recaptção da serotonina e câncer de mama.
Appiani F, et al.	Nova York	Artigo de revisão	2011	Manifestações da inibição da CYP2D6 em câncer de mama.
Dusetzina BS, et al	Massachusetts	Artigo de revisão	2013	Co-prescrição de tamoxifeno e antidepressivos em mulheres com câncer de mama.
Binkhorst L, et al	Estados Unidos	Artigo de revisão	2013	Prescrição não justificada de tamoxifeno e antidepressivos.
Kim SH, et al.	Korea	Artigo de revisão	2010	O uso de antidepressivos em pacientes com câncer de mama que utilizam tamoxifeno.

Mecanismo da Interação

Interações medicamentosas (IM) podem resultar em alterações clinicamente significativas na farmacocinética ou farmacodinâmica, modificando sua eficácia terapêutica e levando à toxicidade^{16,17}.

Tamoxifeno é denominado pró-fármaco, ou seja, para exercer sua ação é necessário que seja convertido em metabólitos ativos, considerados mais potentes do que o próprio fármaco. A conversão ocorre principalmente a nível hepático pelo sistema do citocromo P450 em metabólitos ativos, sendo os principais o 4-hidroxitamoxifeno e endoxifeno (4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno) que são notavelmente mais potentes do que o próprio fármaco original. Isto ocorre através de enzimas, das quais a mais importante é CYP2D6. Estes metabólitos ativos ligam-se aos receptores de estrogênio 100 vezes mais fortemente que o tamoxifeno, sendo que esta afinidade pelo receptor é responsável pela inibição do crescimento celular¹⁸⁻²¹.

A IM entre tamoxifeno e inibidores da recaptção de serotonina (IRS) leva à diminuição da atividade da enzima CYP2D6, diminuindo a conversão do tamoxifeno em metabólitos ativos. Embora o grau de inibição varie entre os diferentes fármacos, paroxetina e fluoxetina são os que têm sido associados à maior capacidade de inibir a atividade da enzima CYP2D6, chegando até 66% de redução do metabólito endoxifeno²².

Prevalência

Em 2011, 230.480 mulheres foram diagnosticadas com câncer de mama nos Estados Unidos, e aproximadamente dois terços destes cânceres possuíam receptor estrogênio progesterona positivos¹¹. O pico de prevalência ocorre próximo aos 50 anos de idade, e a incidência diminui progressivamente após a menopausa²³.

Estima-se que 20% a 30% das mulheres tratadas com tamoxifeno também

fazem tratamento com antidepressivos^{23,24}. Isso inclui não apenas os pacientes com câncer de mama que desenvolveram depressão co-mórbida ou ansiedade, mas também os que utilizam antidepressivos para reduzir os efeitos adversos do tamoxifeno, como instabilidade vasomotora (ondas de calor)²⁴.

Em um estudo realizado na Holanda entre os anos de 2005 e 2010, utilizando um banco de dados contendo registros de dispensação de medicamentos completas de farmácias comunitárias de mais de três milhões de pessoas de 48 regiões geográficas cuidadosamente selecionadas (urbana e rural), nos Países Baixos, verificou-se que, mesmo com recomendações a respeito da interação, o fármaco paroxetina foi o mais prescrito pelos médicos, devido aos efeitos benéficos no tratamento da depressão nestes pacientes²⁵.

Consequências da Interação

A interação entre tamoxifeno e antidepressivos não só reduz o nível de endoxifeno, como também interfere significativamente na eficácia clínica do tratamento. A concentração plasmática média de endoxifeno foi duas vezes maior em mulheres que não utilizaram medicamentos inibidores da CYP2D6 do que em mulheres que tomaram um medicamento inibidor da enzima¹⁸. A inibição da conversão de tamoxifeno para o metabólito ativo endoxifeno resulta na diminuição da eficácia da terapia com o fármaco e eleva os riscos de reincidência do câncer de mama²⁶. A incidência de morte em mulheres que fazem uso em combinação de tamoxifeno e IRS é maior em relação às que não utilizam, não sendo recomendada esta associação¹⁸.

Um estudo observacional subsequente de mulheres tratadas com tamoxifeno demonstrou baixas concentrações séricas de endoxifeno em pacientes concomitantemente tratados com inibidores potentes do CYP2D6, tais como paroxetina e fluoxetina, e níveis intermediários do metabólito em mulheres tratadas com inibidores considerados moderados e fracos, tais como sertralina e citalopram²⁶⁻²⁸.

Manejo Recomendado

O tamoxifeno é de grande importância para o tratamento de pacientes com receptor hormonal positivo, independentemente da idade ou fase do câncer de mama. Segundo Kelly e colaboradores, quando ocorrer co-prescrição deste fármaco em conjunto com um antidepressivo, deve ser dada preferência aos antidepressivos que mostram pouca ou nenhuma inibição de CYP2D6, evitando os efeitos causados pela interação, conforme a tabela 2⁹.

Tabela 2: Indicações de uso e restrição dos antidepressivos

Antidepressivos inibidores da CYP2D6	Diminuição do metabolismo e grau de interação com tamoxifeno		Recomendação
	In vivo	In vitro	
Inibidores fortes			
Fluoxetina	Severa	Severa	Evitar
Paroxetina	Severa	Severa	Evitar
Bupropiona	Não ocorre	Severa	Evitar
Inibidores moderados			
Duloxetina	Não ocorre	Moderada	Considerar custo-benefício.
Fluvoxamina	Não ocorre	Moderada	Considerar custo-benefício.
Sertralina	Moderada	Moderada	Considerar custo-benefício.
Inibidores fracos			
Mirtazapina	Não ocorre	Mínima	Opção secundária
Citalopram	Fraca	Fraca	Opção secundária
Escitalopram	Não ocorre	Fraca	Opção secundária
Venlafaxina	Pouco ou nenhuma	Pouco ou nenhuma	Opção secundária

CONCLUSÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais prevalente em mulheres em todo o mundo e a causa mais comum de morte por câncer³⁰.

Nos últimos anos, diagnóstico e tratamento do câncer de mama tem evoluído através da descoberta de novas tecnologias. Tratamentos adjuvantes com tamoxifeno, por exemplo, aumentam a expectativa de vida, mas possuem como efeitos colaterais o desenvolvimento de menopausa prematura. A partir disso, são relatados efeitos colaterais como fogaços, sudorese noturna, irritabilidade, disfunção sexual, distúrbios do sono e atrofia urogenital após o tratamento do câncer de mama. Os fogaços atingem, aproximadamente, 65% das mulheres após o tratamento e podem tanto afetar a qualidade de vida das pacientes, quanto levar a descontinuação do tratamento¹³.

Como alternativa para a redução destes efeitos colaterais utilizam-se fármacos antidepressivos, como os inibidores da recaptção de serotonina. A utilização conjunta de tamoxifeno com IRS leva a inibição da enzima CYP2D6, responsável pela metabolização do tamoxifeno, pró-fármaco metabolizado pelo sistema hepático em metabólitos ativos como o 4-hidroxitamoxifeno e endoxifeno (4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno), que são mais potentes do que o fármaco original¹³.

Menores concentrações plasmáticas de endoxifeno e piores resultados clínicos têm sido relatados em mulheres que usaram paroxetina concomitantemente com tamoxifeno¹³.

O farmacêutico clínico na equipe multidisciplinar de saúde tem como principal objetivo promover qualidade de vida na terapêutica

medicamentosa, prevenindo e monitorando eventos adversos, intervindo e contribuindo na prescrição médica para a obtenção de resultados clínicos positivos, levando a melhora na qualidade de vida dos pacientes. Trabalhando em conjunto com outros profissionais, como médicos, nutricionistas, psicólogos e enfermeiros, é possível realizar o monitoramento dos pacientes, prevenindo interações, como por exemplo, entre inibidores potentes da CYP2D6 com fármacos oncológicos, como tamoxifeno, e fazendo a correta substituição, com inibidores fracos ou nulos desta enzima, como, por exemplo, venlafaxina, citalopram e escitalopram.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, et al. *Rang and Dale - Farmacologia*, 7^a ed. Rio de Janeiro, Elsevier - Campus, 2007: 673.
2. INCA - Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Câncer de mama – Estimativa de novos casos. Rio de Janeiro: INCA. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>. Acesso em: 29 Set. 2015. 17h25min.
3. BRASIL. *Ministério da Saúde*. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia. Brasília, Ministério da Saúde, 2014.
4. Souza RDM, Chein MB, Brito LMO, et al. Importância do CYP2D6 em usuárias de tamoxifeno no câncer de mama. *Femina*, 2011; 39(5): 268-74.
5. Yeh WL, Shioda K, Coser KR, et al. Fulvestrant-induced cell death and proteasomal degradation of estrogen receptor alpha protein in MCF-7 cells require the CSK c-Src tyrosine kinase. *PLoS One*, 2013, 8(4):1-11.
6. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 1998, 16; 351(9114): 1451-67.
7. Butt AJ, Sutherland RL, Musgrove EA. Live or let die: oestrogen regulation of survival signalling in endocrine response. *Breast Cancer*, 2007, 9: 306.
8. Doisneau-Sixou SF, Sergio C M, Carrol JS, et al. Estrogen and antiestrogen regulation of cell cycle progression in breast cancer cells. *Endocrine-Related Cancer*, 2003, 10: 179-186.
9. Mooney LM, Al-Sakkaf KA, Brown BL, et al. Apoptotic mechanisms in T47D and MCF-7 human breast cancer cells. *Br J Cancer*, 2002, 87: 909-917.
10. Bottino SMB, Fraguas R, Gattaz WF. Depressão e câncer. *Rev psiquiatr*, 2009, 36 (3): 109-15.
11. Dusetzina SB, Alexander GC, Freedman RA, et al. Trends in Co-Prescribing of Antidepressants and Tamoxifen among Women with Breast Cancer, 2004 – 2010. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 137(1): 285-96.
12. Cantinelli, FS, Camacho, RS, Smaletz, O, et al. A oncopsiquiatria no câncer de mama – considerações a respeito de questões do feminino. *Rev. psiquiatr. clín*, 2006, 33 (3); 124-133.
13. Félix LMC, Aoki T, Lima SMRR. Tratamento das ondas de calor em mulheres com câncer de mama. *Femina*, 2010, 38(5): 234-237.
14. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária – *Glossário*. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+Comercializacao+-+Pos+Uso/Farmacovigilancia/>

15. Ditadi AC, Colet C. Interações medicamentosas potenciais em ambiente hospitalar: uma revisão de literatura. *Contexto e saúde*, 2010, 9 (18): 29-36.
16. C.Miguel, E Albuquerque. Drug Interaction in Psycho-Oncology: Anti-depressants and Antineoplastics. *Pharmacology*, 2011, 88:333-339.
17. Leeuwen RWF, Swart EL, Boven E, et al. Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method. *Ann. Oncol*, 2011, 22: 2334–2341.
18. Breitbart W. Do antidepressants reduce the effectiveness of tamoxifen? *Psychooncology*, 2010,20: 1-4.
19. Reinert CA, Ribas RM, Zimmermann RP. Interação medicamentosa entre antineoplásicos e antidepressivos: análise de pacientes do ambulatório de oncologia de um hospital geral. *Trends Psychiatry Psychother*, 2015; 37(2): 87-93.
20. Irrazavel MEO. Tamoxifeno y antidepressivos: ¿Antagonistas en la prevención del cáncer de mama? *Rev Med Chile*, 2011, 139 (1): 89-99.
21. Deirdre CF, Lash TL, Sorensen TH. Selective serotonin reuptake inhibitors and adjuvant tamoxifen therapy: risk of breast cancer recurrence and mortality. *Future Oncol*, 2010, 6(6), 877–880.
22. Binkhorst L, Mathijssen JHR, van Herk-Sukel MPP, et al. Unjustified prescribing of CYP2D6 inhibiting SSRIs in women treated with tamoxifen. *Breast cancer res treat*, 2013, 139:923–929.
23. Kim SH, Lee MR, Lee CK, Lee HJ. Use of Antidepressants in Patients with Breast Cancer Taking Tamoxifen. *J Breast Cancer*, 2010, 13(4): 325-36.
24. Caraci F, Crupi R, Drago F, et al. Metabolic Drug Interactions Between Antidepressants and Anticancer Drugs: Focus on Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and *Hypericum* Extract. *Current Drug Metabolism*, 2011, 12, 570-577.
25. Binkhorst L, Mathijssen JHR, van Herk-Sukel MPP, et al. Unjustified prescribing of CYP2D6 inhibiting SSRIs in women treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 139:923–929.
26. Henry NL, Stearns V, Flockhart DA, et al. Drug Interactions and Pharmacogenomics in the Treatment for Breast Cancer and Depression. *Am J Psychiatry*, 2008, 165(10): 1251–1255.
27. Desmarais EJ, Looper KJ. Interactions between Tamoxifen and Antidepressants via Cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry*, 2009;70(12): 1688-1697.
28. Appiani F, Brendan TC, Muñoz C, et al. Tamoxifen-SSRIs interaction: Clinical manifestations of inhibition and lack of inhibition of CYP2D6. *Ann. Oncol*, 2011, 23(2)152-3.
29. Kelly MC, David NJ, Gomes T. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ*, 2010,340: 693.
30. – De Santis, J. Ma, L. Bryan. Jemal Breast cancer statistics 2013 CA: *Cancer J. Clin*, 2014, 64: 52–62.