

Varfarina: perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos

Warfarin: pharmacological profile and drug interactions with antidepressants

Juliana Souto Teles¹, Ellen Yukie Fukuda¹, David Feder²

RESUMO

Os anticoagulantes orais estão entre as drogas com maior número de interações medicamentosas. O uso concomitante de vários medicamentos é uma prática comum em pacientes com problemas cardiovasculares, os quais frequentemente também apresentam depressão; assim, a probabilidade de ocorrer alguma interação entre a varfarina e os antidepressivos é bem expressiva, podendo resultar em um aumento ou uma diminuição da atividade anticoagulante. Como as possíveis interações entre essas duas classes de medicamentos se mostraram pouco exploradas na literatura, com risco aos pacientes que fazem uso delas, revisamos a farmacologia da varfarina e suas possíveis interações com antidepressivos. Dos antidepressivos analisados, os que apresentaram efeitos relevantes na interação com a varfarina foram, em ordem decrescente: paroxetina, venlafaxina, fluoxetina e duloxetina.

Descritores: Varfarina/efeitos adversos; Antidepressivos; Interações de medicamentos; Anticoagulantes

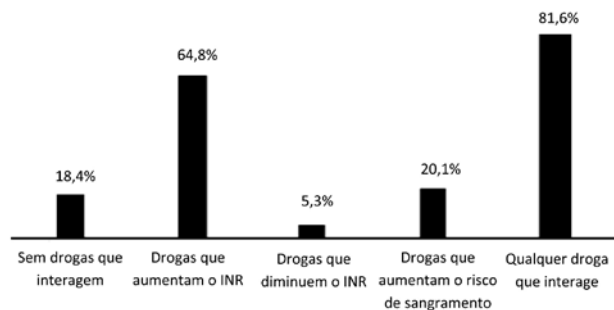
ABSTRACT

Oral anticoagulants are among the drugs with the greatest number of drug interactions. The concomitant use of several medications is a common practice in patients with cardiovascular problems, who often also present with depression; therefore, the probability of an interaction occurring between warfarin and the antidepressants is high, and may result in increased or decreased anticoagulant activity. Since the possible interactions between these two classes of drugs have been poorly explored in literature, with a risk to the patients who use them, we reviewed the pharmacology of warfarin and its possible interactions with antidepressants. Of the antidepressants analyzed, those that showed relevant effects on the interaction with warfarin were, in decreasing order: paroxetine, venlafaxine, fluoxetine, and duloxetine.

Keywords: Warfarin/adverse effects; Antidepressive agents; Drug interactions; Anticoagulants

INTRODUÇÃO

Os anticoagulantes orais estão entre as drogas com maior número de interações medicamentosas. Durante o período de 1 ano, em estudo retrospectivo acerca das prescrições de medicamentos, ao menos uma medicação que interagira com a varfarina foi prescrita para mais de 81,6% dos pacientes que já a usavam. Drogas que interagem acentuando seu efeito anticoagulante, contribuindo para o aumento da morbidade e da mortalidade, foram prescritas mais frequentemente (Figura 1)^(1,2). As drogas mais relatadas são aquelas que contêm acetaminofeno, hormônios tireoideanos, sinvastatina e ciprofloxacina⁽²⁾.



Modificado de: Wittkowsky AK, Boccuzzi SJ, Wogen J, Wygant G, Patel P, Hauch O. Frequency of concurrent use of warfarin with potentially interacting drugs. *Pharmacotherapy*. 2004;24(12):1668-74⁽²⁾.

Figura 1. Porcentagem de pacientes em terapia com varfarina que receberam prescrições simultâneas de drogas que interagem com ele

Mais de um milhão de prescrições de varfarina são dispensadas anualmente nos Estados Unidos, ficando essa substância entre as 15 drogas mais prescritas, em termos de quantidade⁽³⁾. Além disso, é esperado que seu uso aumente com o envelhecimento da população,

¹ Curso Acadêmico de Medicina, Faculdade de Medicina do ABC – FMABC, Santo André (SP), Brasil.

² Disciplina de Farmacologia, Faculdade de Medicina do ABC – FMABC, Santo André (SP), Brasil.

Autor correspondente: David Feder – Praça Oswaldo Cruz, 124, conjunto 21 – Paraíso – CEP: 04006-002 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: (11) 3288-5620 – E-mail: feder2005@gmail.com

Data de submissão: 21/3/2011 – Data de aceite: 13/2/2012

Conflito de interesse: Não há

visto que 75,7% de seus usuários são idosos^(2,3). O mesmo ocorre com o uso de antidepressivos, que estão entre as drogas mais prescritas na América do Norte. Seu alto uso decorre não somente do aumento do tratamento de depressão, como também de sua expansão para o tratamento de transtornos relacionados, particularmente o da ansiedade⁽²⁻⁴⁾.

Visto que o uso simultâneo de vários medicamentos tornou-se mais comum, especialmente em idosos, e que pacientes com problemas cardiovasculares frequentemente também apresentam depressão, a probabilidade de ocorrer alguma interação entre a varfarina e os antidepressivos é bem expressiva. Sertralina, paroxetina e fluoxetina ocupam a 8ª, 9ª e 14ª posição, respectivamente, na lista de medicações utilizadas concomitantemente com a varfarina⁽²⁻⁴⁾.

Dessa forma, o presente trabalho teve por objetivo abordar a farmacologia da varfarina e suas possíveis interações com alguns antidepressivos.

ANTICOAGULANTES ORAIS

Na década de 1950, os anticoagulantes orais tornaram-se a viga mestra da prevenção da doença tromboembólica e passaram a ser administrados a milhares de pacientes anualmente. A varfarina é o protótipo dos anticoagulantes orais e, indubitavelmente, o que é prescrito com mais frequência⁽⁵⁾.

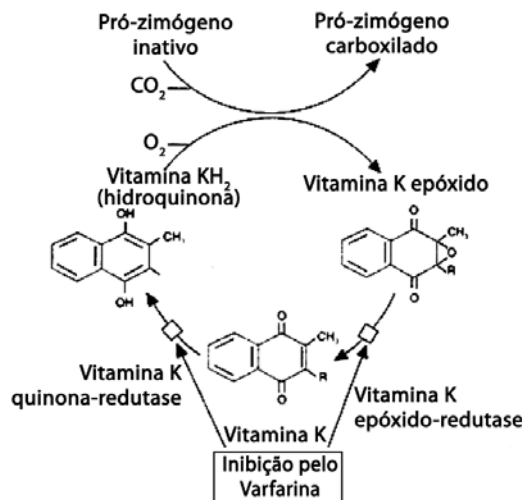
VARFARINA

Mecanismo de ação

Atua como um antagonista da vitamina K, inibindo redutases envolvidas na síntese de hidroquinona a partir do epóxido, particularmente a epóxido-redutase. A inibição da conversão cíclica da vitamina K induz a produção e a secreção hepática de proteínas descarboxiladas ou parcialmente carboxiladas, que apresentam 10 a 40% da atividade biológica normal⁽⁵⁻⁸⁾ (Figura 2).

A varfarina não tem efeito sobre a atividade de moléculas plenamente carboxiladas na circulação e em doses terapêuticas, diminuindo em 30 a 50% a quantidade total dos fatores II, VII, IX e X. Por conseguinte, o tempo necessário para que a atividade de cada fator plasmático alcance um novo estado de equilíbrio dinâmico após o início da terapia, ou ao seu ajuste, depende da taxa de depuração individual. Tendo em vista que a meia-vida de alguns fatores de coagulação, como a do fator II (59 horas), em especial, é longa, o efeito antitrombótico pleno após a instituição da terapia com varfarina só é atingido após alguns dias, apesar de o tempo de protombina (TP) poder aumentar logo após

sua administração, em virtude da redução rápida de fatores com uma meia-vida menor, em especial, o fator VII (6 horas)⁽⁶⁾.



Fonte: Batlouni M. Anticoagulantes orais. In: Batlouni M, Ramires JAF, editores. Farmacologia e terapêutica cardiovascular. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 351-62⁽⁷⁾.

Figura 2. Ciclo da vitamina K e sua inibição pela varfarina

Farmacocinética e farmacodinâmica

Absorção

Quando administrada por via oral, tem absorção rápida e quase completa pelo trato gastrointestinal, sofrendo redução na presença de alimentos^(5,6). A concentração máxima no sangue é observada dentro de 1 hora após sua ingestão. Todavia, em virtude de seu mecanismo de ação, esse pico não coincide com o efeito farmacológico máximo, que ocorre cerca de 48 horas mais tarde⁽⁵⁾.

Distribuição

A varfarina liga-se fortemente à albumina plasmática^(5,6).

Biotransformação e eliminação

A varfarina é uma mistura racêmica de enantiômeros anticoagulantes R e S, sendo este cinco vezes mais potente que aquele⁽⁹⁾. A S-varfarina é transformada em metabólitos inativos pela isoenzima CYP2C9, enquanto a R-varfarina é transformada pelas CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4. Seus metabólitos inativos são excretados na urina e nas fezes. A meia-vida varia de 25 a 60 horas, com média de cerca de 40 horas. A duração de ação da varfarina é de 2 a 5 dias^(1-6,10-16).

Indicações e contraindicações

A varfarina é indicada na prevenção e no tratamento do tromboembolismo venoso, no tratamento da embolia sistêmica e acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com próteses valvulares e fibrilação atrial,

prevenção primária do infarto do miocárdio e no seguimento de pacientes que apresentaram infarto do miocárdio para prevenção de AVC, infarto insidioso e morte⁽¹⁾.

Os anticoagulantes orais são contraindicados em presença de discrasias sanguíneas associadas à hemorragia ou trombocitopenia, aneurismas cerebrais ou dissecantes, hemorragia cerebral comprovada ou suspeita, hipertensão arterial não controlada, ulcerações ou lesões ativas do trato gastrointestinal ou urinário, cirurgias neurológicas, oftalmológicas e urológicas recentes, traumas recentes, alcoolismo crônico e insuficiência hepática. A idade, por si só, não constitui uma contraindicação, porém requer cuidado adicional pela possibilidade de condições associadas que predisõem ao sangramento. Para a mesma dose de varfarina, a Razão Normalizada Internacional (RNI) é usualmente maior nos idosos, devido a dificuldades potenciais de observância adequada do tratamento, risco de queda acidental, AVC ou outras comorbidades. Durante toda a gestação, deve-se evitar o uso de varfarina, pois este atravessa a barreira placentária, podendo causar anormalidades fetais⁽⁷⁾.

Efeitos adversos

As complicações mais importantes e frequentes que podem ocorrer com o uso da varfarina são as hemorragias, que podem ter relação com o valor da RNI (0,4 a 12% em estudos retrospectivos). Outras reações adversas incluem reações de hipersensibilidade, icterícia colestática, hepatite, vasculites, náuseas e vômitos, diarreia, alopecia etc. Também computado como complicação é o desenvolvimento de uma nova trombose ou retrombose na vigência do tratamento, o que pode ocorrer nos casos de tromboembolismo venoso com uma frequência de 3 a 15%⁽¹¹⁾.

Interações

As interações podem ser divididas em efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos⁽⁸⁾.

Interações que modificam a farmacocinética da varfarina incluem alterações na absorção, que diminui o efeito anticoagulante; no metabolismo, seja por indução da isoenzima CYP2C9, que aumenta o *clearance* da varfarina, reduzindo a atividade anticoagulante, seja por inibição enzimática, que aumenta o efeito anticoagulante e a RNI; no transporte, pois um fármaco que também se liga à albumina plasmática desloca a varfarina, provocando um aumento em sua concentração livre e na atividade anticoagulante⁽¹⁾.

Interações que modificam a farmacodinâmica da varfarina incluem sinergismo (comprometimento da hemostasia e síntese diminuída de fatores da coagula-

ção, conforme observada nas doenças hepáticas), antagonismo competitivo (vitamina K) e alteração da alça de controle fisiológico da vitamina K (resistência hereditária aos anticoagulantes orais)⁽⁸⁾.

Fatores genéticos

Além de fatores, como idade, índice de massa corpórea, ingestão de vitamina K, comorbidades e interações farmacológicas, existem fatores genéticos que também influenciam o efeito de diferentes dosagens da varfarina⁽¹²⁾, como: a resistência hereditária à varfarina, as mutações no propeptídeo do fator IX e os polimorfismos dos genes CYP2C9 e VKORC1⁽¹³⁾.

INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS COM ANTIDEPRESSIVOS

Os antidepressivos tricíclicos (TCAs) não são geralmente recomendados para pacientes com doenças cardiovasculares, por apresentarem efeitos colaterais como hipotensão ortostática, taquicardia sinusal e prolongamento variável dos tempos de condução cardíaca, com possibilidade de desenvolver arritmias e, alguns deles, também podem interagir com a varfarina⁽¹⁴⁾. Já os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) são reservados para pacientes que não respondem às tentativas energéticas de tratamento com pelo menos um dos fármacos mais modernos e um TCA clássico. Existem poucas indicações para o uso dos MAOIs e essas devem ser contrapostas com seu potencial de toxicidade e suas interações complexas com outros fármacos⁽⁶⁾.

Os inibidores seletivos da recaptura de serotonina (SSRIs) são os antidepressivos mais prescritos e apresentam altas chances de interagirem com a varfarina, o que pode levar a sérias consequências clínicas⁽¹⁴⁾.

ANTIDEPRESSIVO ATÍPICO

Duloxetina

Um único caso de aumento da RNI decorrente da coadministração de duloxetina e varfarina foi relatado com observação de petéquias e púrpuras após quase 2 meses de tratamento, o que determinou a retirada da varfarina. Surpreendentemente, a RNI continuou subindo até 19, recorrendo-se à administração intravenosa de vitamina K, o que provocou uma queda momentânea da RNI. Esta só foi restabelecida com a retirada da duloxetina e a readministração da varfarina⁽¹⁵⁾.

Duas hipóteses foram estabelecidas na tentativa de justificar esse aumento. Uma o relaciona com uma alteração no metabolismo da varfarina e a outra, com uma alteração na distribuição da mesma⁽¹⁵⁾.

Duloxetina é metabolizada pelas CYP2D6 e CYP1A2, embora não tenha sido descrito nenhum efeito clínico

significativo no metabolismo de substratos da CYP1A2. Assim, duloxetine pode teoricamente estar envolvida no metabolismo da varfarina, aumentando o risco de hemorragia⁽¹⁵⁾. Também se liga fortemente à albumina plasmática, podendo, então, deslocar a varfarina, resultando, possivelmente, num efeito tóxico⁽¹⁵⁾.

Inibidores da recaptura de serotonina

Em teoria, os SSRIs podem aumentar o risco de sangramento durante o tratamento com varfarina por meio de dois mecanismos. Podem prejudicar a agregação plaquetária pela depleção dos níveis de serotonina plaquetária, aumentando diretamente o risco de hemorragia, ou podem inibir o metabolismo oxidativo da S-varfarina via CYP2C9^(16,17).

Trazodona

Entre as drogas que interagem com a varfarina e diminuem a RNI, a trazodona é a mais prescrita, apresentando uma frequência de 2,2% dos pacientes que usam o anticoagulante e, ao menos, uma droga que interage com ela⁽²⁾.

Ela também é uma droga que se liga fortemente à albumina plasmática e apresenta um tempo de meia-vida curto. A trazodona é substrato das isoenzimas CYP2D6 e CYP3A4, enquanto seu metabólito, a clorofenilpiperidina, é metabolizado pela CYP2C19⁽¹⁸⁾.

Interações significativas entre trazodona e varfarina, provocando uma redução no TP e na RNI, foram relatadas em quatro casos clínicos, mas o mecanismo dessa interação ainda é desconhecido⁽¹⁸⁾.

Venlafaxina

É um substrato e um fraco inibidor da CYP2D6. Não é conhecida por influenciar no metabolismo da varfarina e se liga fracamente à albumina plasmática (< 30%). Como outras isoenzimas do sistema CYP450, além da CYP2D6, não foram testadas, é possível que haja uma interação com a varfarina, já que dois casos com expressivo aumento da RNI foram relatados em usuários desses dois medicamentos. No primeiro caso, a paciente desenvolveu hematúria e hemorragia gastrointestinal com RNI de 8.873. No segundo caso, a RNI chegou a 19⁽¹⁴⁾.

Sertralina

Liga-se fortemente à albumina plasmática e, talvez, tenha algum efeito inibitório na CYP2C9, embora interações *in vivo* pareçam ser relativamente pequenas. Ela

também tem uma mínima atividade inibitória sobre a CYP1A2 e CYP3A4, podendo talvez ser um substrato dessa última isoenzima⁽¹⁴⁾. Não foi testada em relação à CYP2C19, mas Harvey e Preskorn postularam que qualquer efeito inibitório seria mínimo⁽¹⁹⁾.

Apesar da sertralina ser o antidepressivo mais prescrito entre as drogas que interagem com o varfarina, apresentando uma frequência de 5,7% e de não ter sido verificado nenhum efeito clinicamente relevante na co-administração desses dois medicamentos⁽²⁾, é aconselhado monitorar o TP no uso concomitante de sertralina e varfarina, visto que significativos aumentos no TP e na quantidade de varfarina livre no plasma foram observados. Um estudo feito em 12 pacientes parece confirmar seu baixo risco de interagir com a varfarina⁽¹⁴⁾.

Citalopram

Houve, um pequeno, porém, estatisticamente significativo aumento no TP na coadministração do citalopram e da varfarina, mas isso não parece ter uma relevância clínica. No entanto, em tese, ainda há um risco de interação, já que o citalopram é também um substrato da CYP2C19, resultando em uma possível inibição competitiva⁽¹⁴⁾.

Fluoxetina

Apresenta uma alta afinidade pela albumina plasmática e inibição moderada da CYP2C19. Seu principal metabólito é um inibidor moderado da CYP3A4, que juntamente da fluoxetina, talvez iniba a CYP2C9. Constatou-se que interações entre a fluoxetina e a varfarina podem ocorrer, acarretando uma resposta terapêutica aumentada e toxicidade. Em um dos casos, a paciente apresentou severas equimoses⁽¹⁴⁾. Em contrapartida, houve três casos em que essa coadministração resultou em diminuição do TP⁽²⁰⁾.

Paroxetina

É um fraco a moderado inibidor da CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6 e se liga fortemente à albumina plasmática^(21,22).

Apesar do estudo realizado por Bannister et al. não ter encontrado nenhum aumento significativo do TP, houve um pequeno, porém clinicamente significativo, quadro de hemorragia em 5 dos 27 pacientes observados após diversos dias de tratamento combinado de paroxetina e varfarina⁽¹⁴⁾.

A tendência de sangramento na coadministração dessas drogas é sugerida na prática clínica, mas não completamente elucidada neste estudo⁽²²⁾.

IMAOs

Tranilcipromina

Esse derivado da anfetamina inibe a CYP2C19 e, com isso, uma interação com a varfarina é possível teoricamente, já que não há estudos analisando o uso concomitante⁽¹⁴⁾.

TCAs

Amitriptilina e nortriptilina

O efeito dos TCAs na função do sistema CYP450 ainda não está claro⁽²³⁾.

O estudo realizado por Loomis et al.⁽²³⁾ demonstrou que doses altas de amitriptilina ou nortriptilina inibem o metabolismo da varfarina e, consequentemente, aumentam o tempo de meia-vida deste e o TP em ratos; a redução da biotransformação da varfarina parece ser resultado de uma inibição competitiva; e nortriptilina é um inibidor do metabolismo da varfarina mais potente do que amitriptilina.

No entanto, é possível que essa inibição só ocorra com doses maiores de amitriptilina ou nortriptilina do que as usadas na clínica⁽²³⁾. Nenhuma alteração no tempo de meia-vida da varfarina foi observada com doses terapêuticas desses TCAs⁽²⁴⁾.

OUTROS ANTIDEPRESSIVOS

Não há relatos clínicos e estudos científicos sobre possíveis interações entre varfarina e os TCAs bupropiona, clomipramina, doxepina e imipramina, os antidepressivos tetracíclicos maprotilina e mirtazapina, e os inibidores da recaptura de noradrenalina amoxapina e desipramina.

CONCLUSÃO

A escolha do antidepressivo depende de vários fatores, entre eles, a comorbidade, o próprio paciente e eventuais drogas usadas pelo mesmo.

Dos antidepressivos analisados com estudos ou relatos prévios, os únicos que apresentaram efeitos relevantes na prática médica foram ordenados de forma decrescente: paroxetina, venlafaxina, fluoxetina e duloxetina.

Tanto médicos quanto farmacêuticos devem investigar todos os medicamentos e suplementos para pacientes em terapia com a varfarina. Além disso, clínicos que lidam com pacientes em terapia crônica com esse medicamento devem restringir o uso de drogas e suplementos que apresentam interações não estabelecidas com ele para indicações absolutamente essenciais e, se for o caso, manter um acompanhamento cauteloso.

Tendo em vista a alta taxa de coprescrição de drogas que apresentam um alto potencial de interagir com a varfarina, é necessário extremo cuidado para evitar reações adversas. Quando o paciente requer o uso concomitante de drogas e diversas drogas são disponíveis para tratar a patologia, devem ser favorecidas aquelas que não interagem com a varfarina. É apropriado que o efeito anticoagulante seja monitorado mais frequentemente em pacientes que usam várias drogas ou que mudaram alguma das drogas do tratamento. Um estudo retrospectivo estimou que um terço dos efeitos adversos relacionados com o uso de drogas anticoagulantes eram evitáveis com um diagnóstico e alterações no tratamento precoces.

Manter anotações bem feitas das drogas prescritas também é importante. Além disso, lista de drogas devem ser revisadas regularmente e atualizadas com o paciente, com particular atenção para uma infinidade de drogas e produtos naturais ou fitoterápicos que o paciente usa temporariamente. Os pacientes devem ser aconselhados sobre a importância de tomar drogas e suplementos dietéticos.

REFERÊNCIAS

- Jacobs LG. Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. *Cardiol Clin.* 2008;26(2):157-67.
- Wittkowsky AK, Boccuzzi SJ, Wogen J, Wygant G, Patel P, Hauch O. Frequency of concurrent use of warfarin with potentially interacting drugs. *Pharmacotherapy.* 2004;24(12):1668-74.
- Feldstein AC, Smith DH, Perrin N, Yang X, Simon SR, Krall M, et al. Reducing warfarin medication interactions: an interrupted time series evaluation. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):1009-15.
- Hardy JL, Sirois A. Reduction of prothrombin and partial thromboplastin times with trazodone. *CMAJ.* 1986;135(12):1372.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmacologia.* 5a ed. Rio de Janeiro: Churchill Livingstone; 2004.
- Goodman LS, Gilman A. *As bases farmacológicas da terapêutica.* 11a ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill; 2006.
- Batlouni M. Anticoagulantes orais. In: Batlouni M, Ramires JAF, editores. *Farmacologia e terapêutica cardiovascular.* 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 351-62.
- O'Reilly RA. Fármacos utilizados nos distúrbios da coagulação. In: Katzung BG, editor. *Farmacologia básica e clínica.* 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 86-93.
- Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest.* 2001;119(1 Suppl):8S-21S.
- Sweeney BP, Bromilow J. Liver enzyme induction and inhibition: implications for anaesthesia. *Anaesthesia.* 2006;61(2):159-77.
- Santos FC, Maffei FH, Carvalho LR, Tomazini-Santos IA, Gianini M, Sobreira ML, et al. Complicações da terapia anticoagulante com warfarina em pacientes com doença vascular periférica: estudo coorte prospectivo. *J Vasc Bras.* 2006;5(3):194-202.
- Singh A. Pharmacogenomics--the potential of genetically guided prescribing. *Aust Fam Physician.* 2007;36(10):820-4.
- Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):204S-233S. Erratum in: *Chest.* 2005;127(1):415-6. Dosage error in article text.

14. Duncan D, Sayal K, McConnell H, Taylor D. Antidepressant interactions with warfarin. *Int Clin Psychopharmacol.* 1998;13(2):87-94.
15. Monastero R, Camarda R, Camarda C. Potential drug-drug interaction between duloxetine and acenocoumarol in a patient with Alzheimers disease. *Clin Ther.* 2007;29(12):2706-9.
16. Kurdyak PA, Juurlink DN, Kopp A, Herrmann N, Mamdani MM. Antidepressants, warfarin, and the risk of hemorrhage. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25(6):561-4.
17. Schalekamp T, Klungel OH, Souverein PC, de Boer A. Increased bleeding risk with concurrent use of selective serotonin reuptake inhibitors and coumarins. *Arch Intern Med.* 2008;168(2):180-5.
18. Jalili M, Dehpour AR. Extremely prolonged INR associated with warfarin in combination with both trazodone and omega-3 fatty acids. *Arch Med Res.* 2007;38(8):901-4.
19. Harvey AT, Preskorn SH. Cytochrome P450 enzymes: interpretation of their interactions with selective serotonin reuptake inhibitors. Part II. *J Clin Pharmacol.* 1996;16(5):345-55.
20. Priskorn M, Sidhu JS, Larsen F, Davis JD, Khan AZ, Rolan PE. Investigation of multiple dose citalopram on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of racemic warfarin. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;44(2):199-202.
21. Brøsen K, Naranjo CA. Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with citalopram. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001;11(4):275-83.
22. Bannister SJ, Houser VP, Hulse JD, Kisicki JC, Rasmussen JG. Evaluation of the potential for interactions of paroxetine with diazepam, cimetidine, warfarin, and digoxin. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1989;350:102-6.
23. Loomis CW, Racz WJ. Drug interactions of amitriptyline and nortriptyline with warfarin in the rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1980;30(1):41-58.
24. Pond SM, Graham GG, Birkett DJ, Wade DN. Effects of tricyclic antidepressants on drug metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 1975;18(2):191-9.