

**Perfil de interações medicamentosas de Agentes Antineoplásicos Oraís (AAOs)
dispensados para pacientes oncológicos**

**Drug interactions profile of Oral Antineoplastic Agents (OAAs) dispensed for oncologic
patients**

**Perfil de interacciones farmacológicas de los Agentes Antineoplásicos Orales (AAOs)
dispensados para pacientes con cáncer**

Recebido: 06/06/2020 | Revisado: 09/06/2020 | Aceito: 15/06/2020 | Publicado: 28/06/2020

Herlem Silva Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8756-9969>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: herlemsrodrigues@gmail.com

Railson Pereira Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2996-4511>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: railson.ali@hotmail.com

Rayran Walter Ramos de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7033-9198>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: rayran.ramos@hotmail.com

Layne Carneiro Alves Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-2038>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: layanecarneirofarmaceutica@gmail.com

Renata Rodrigues de Oliveira Castelo Branco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1875-413X>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: renatarodg@hotmail.com

Pedro Henrique Fernandes Paiva Silveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3078-251X>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: pedrohsilveira3@gmail.com

Maria Helena Rodrigues Mesquita Britto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0673-836X>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: mhrmesquita@hotmail.com

Resumo

O presente estudo visa elencar os agentes antineoplásicos orais (AAOs) mais dispensados em um hospital oncológico, identificando suas doses, indicações, contraindicações e possíveis interações medicamentosas (IMs). Estudo documental, retrospectivo, analítico e descritivo, onde foram analisadas planilhas de dispensação de AAOs, no período de janeiro a julho de 2019. Os dados foram obtidos do *Micromedex*[®] e analisados pelo *SPSS*[®] (versão 20) mediante estatística descritiva. Foram dispensados 22 tipos de AAOs, perfazendo um total de 360.703 fármacos. O anastrozol foi o mais prescrito (51,85%) e os agentes hormonioterápicos (32%) foram considerados o principal grupo. Os inibidores da tirosina quinase expuseram os maiores índices de contraindicações (n=64). Com relação às interações de risco grave, o nilotinibe (n=264), o dasatinibe (n=182) e o metotrexato (n=134) foram os fármacos com maior número de relatos. Os AAOs que não apresentaram nenhum tipo de interação foram o anastrozol e o dietilestilbestrol. Dos agentes farmacológicos que mais interagiram com os AAOs, as vacinas vivas (n=11) foram as mais presentes nas contraindicações e a varfarina a que deteve maior índice de interações graves (n=8). Quanto às repercussões das IMs, os índices mais frequentes foram o risco aumentado do prolongamento do intervalo QT (n=67) e aumento da exposição a um fármaco (n=51). Tendo em vista que a terapia oncológica requer uma atenção especial por conta das possíveis interações com AAOs, tais resultados se mostram como uma ferramenta útil à toda equipe multiprofissional de saúde, principalmente ao farmacêutico, que possui papel essencial no serviço de assistência farmacêutica em nível ambulatorial.

Palavras-chave: Neoplasias; Antineoplásicos; Administração oral; Interações medicamentosas.

Abstract

The present study aims to list the oral antineoplastic agents (OAAs) most dispensed in an oncology hospital, identifying their doses, indications, contraindications and possible drug interactions (DIs). Documentary, retrospective, analytical and descriptive study, where OAAs dispensation spreadsheets were analyzed, from January to July 2019. Data were obtained from *Micromedex*[®] and analyzed by *SPSS*[®] (version 20) using descriptive statistics. 22 types of

OAs were dispensed, making a total of 360.703 drugs. Anastrozole was the most prescribed (51,85%) and hormone therapy agents (32%) were considered the main group. Tyrosine kinase inhibitors exposed the highest rates of contraindications (n=64). With regard to serious risk interactions, nilotinib (n=264), dasatinib (n=182) and metotrexate (n=134) were the drugs with the highest number of reports. The OAs that did not present any type of interaction were anastrozole and diethylstilbestrol. Of the pharmacological agents that most interacted with OAs, live vaccines (n=11) were the most present in contraindications and warfarin was the one that had the highest rate of serious interactions (n=8). As for the repercussions of DIs, the most frequent indices were the increased risk of prolongation of the QT interval (n=67) and increased exposure to a drug (n=51). Bearing in mind that cancer therapy requires special attention because of the possible interactions with OAs, these results are shown to be a useful tool for the entire multiprofessional health team, especially the pharmacist, who has an essential role in the pharmaceutical assistance service on an outpatient basis.

Keywords: Neoplasms; Antineoplastic agents; Administration, oral; Drug interactions.

Resumen

El presente estudio tiene como objetivo enumerar los agentes antineoplásicos orales (AAOs) más dispensados en un hospital de oncología, identificando sus dosis, indicaciones, contraindicaciones y posibles interacciones farmacológicas (IFs). Estudio documental, retrospectivo, analítico y descriptivo, donde se analizaron las hojas de cálculo de dispensación de AAOs, de enero a julio de 2019. Los datos se obtuvieron de Micromedex® y se analizaron mediante SPSS® (versión 20) utilizando estadísticas descriptivas. Se dispensaron 22 tipos de AAOs, lo que hace un total de 360.703 medicamentos. El anastrozol fue el más recetado (51,85%) y los agentes de terapia hormonal (32%) se consideraron el grupo principal. Los inhibidores de la tirosina quinasa expusieron las tasas más altas de contraindicaciones (n=64). Con respecto a las interacciones de riesgo graves, nilotinib (n=264), dasatinib (n=182) y metotrexato (n=134) fueron los fármacos con el mayor número de informes. Los AAOs que no presentaron ningún tipo de interacción fueron anastrozol y dietilestilbestrol. De los agentes farmacológicos que interactuaron más con los AAOs, las vacunas vivas (n = 11) fueron las más presentes en las contraindicaciones y la warfarina fue la que tuvo la tasa más alta de interacciones graves (n=8). En cuanto a las repercusiones de los IFs, los índices más frecuentes fueron el mayor riesgo de prolongación del intervalo QT (n=67) y la mayor exposición a un fármaco (n=51). Teniendo en cuenta que la terapia contra el cáncer requiere una atención especial debido a las posibles interacciones con AAOs, estos resultados son una

herramienta útil para todo el equipo de salud multiprofesional, especialmente el farmacéutico, que desempeña un papel esencial en el servicio de asistencia farmacéutica de forma ambulatoria.

Palabras clave: Neoplasias; Antineoplásicos; Administración oral; Interacciones farmacológicas.

1. Introdução

O câncer refere-se a um conjunto de doenças que se caracterizam por uma desordem no crescimento e na proliferação de células anormais e em menor espaço de tempo, podendo invadir outros tecidos e órgãos (Brasil, 2018). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2018), o câncer é a segunda maior causa de mortes no mundo, sendo responsável por 9,6 milhões de óbitos em 2018, onde 70% desses casos estavam concentrados em países de baixa e média renda. Estimativas em nível de Brasil para o ano de 2020 apontam 685.960 novos casos de câncer, prevalecendo, em homens, o câncer de próstata com 65.840 casos e, em mulheres, o câncer de mama com 66.280. No estado do Piauí, os índices apontam 8.480 novos casos de câncer, dos quais 18,63% (n= 1580) são da capital Teresina (Brasil, 2019).

Para o tratamento do câncer, existem várias linhas terapêuticas que são utilizadas de acordo com o tipo e o avanço da neoplasia, são elas: cirurgia, radioterapia, transplantes, imunoterapia e quimioterapia. Dentre estas, a quimioterapia ainda é o tratamento mais adotado em protocolos médicos nos hospitais, ocorrendo mediante o uso de fármacos antineoplásicos por via oral (VO) ou endovenosa (EV) (Katabathina, *et al.*, 2016; Campos *et al.*, 2017; Ozverel, Karaboz & Nalbantsoy, 2017; Tohme, Simmons & Tsung, 2017; Silva, Giugliano *et al.*, 2018; Carlotto & Rotta, 2018; Pisconti, *et al.*, 2018; Brasil, 2019).

Os agentes antineoplásicos se classificam quanto à estrutura química e função em agentes alquilantes, antimetabólitos, antibióticos antitumorais, alcaloides da vinca, inibidores da topoisomerase, hormonioterápicos e miscelânea. Os agentes alquilantes (ciclofosfamida, lomustina, clorambucil, cisplatina) englobam os fármacos que promovem modificações nas cadeias do DNA celular, inibindo sua replicação em qualquer fase do ciclo. Os antimetabólitos são aqueles que são inseridos nas células e transmitem mensagens errôneas, impedindo a produção de enzimas relevantes ou interpondo-se às cadeias do DNA e RNA, são eles: análogos do ácido fólico, que inibem a produção de tetrahidrofolato (metotrexato); análogos da purina (tioguanina) e análogos da pirimidina (capecitabina, 5-fluorouracil). Os

antibióticos antitumorais (doxorubicina) são usados para tratar infecções e apresentam propriedades citotóxicas, impedindo a síntese de ácidos nucleicos mediante a intercalação, inibindo a duplicação e separação das cadeias de DNA (Marques & Pierin, 2008; Ferdinandi & Ferreira, 2009; Brunton, Chabner & Knollmann, 2012).

Os alcaloides da vinca (paclitaxel, vincristina) são inibidores mitóticos derivados de produtos naturais que agem especificamente sobre células em fase de mitose, impedindo a formação dos microtúbulos, estruturas cruciais no processo de divisão celular. Os inibidores da topoisomerase são aqueles que interferem nas enzimas topoisomerases I (topotecano) e II (etoposido), as quais separam os filamentos de DNA para que possam ser copiados. Os agentes hormonioterápicos (anastrozol, abiraterona, letrozol) são usados para inibir as células cancerígenas de fazer uso de hormônios necessários para o seu crescimento ou impedindo que o organismo os produza. Já a miscelânea são aqueles antineoplásicos com mecanismos de ação variados, geralmente desconhecidos, com características e toxicidades variadas (Marques & Pierin, 2008; Ferdinandi & Ferreira, 2009; Brunton, Chabner & Knollmann, 2012; Oliveira & Queiroz, 2012).

Com relação às vias de administração, por muitos anos, o uso de antineoplásicos por via EV eram a única maneira de tratar os pacientes. Posteriormente, com o advento dos agentes antineoplásicos orais (AAOs), houve uma melhora na qualidade de vida dos mesmos, devido à redução nos deslocamentos às clínicas e hospitais, menor implantação de cateteres, baixo número de internações, viabilidade no tratamento, maior tolerabilidade, menor toxicidade e por promover ao paciente o exercício do autocuidado, realizando boa parte de seu tratamento em domicílio (Mesquita & Silva, 2016; Tornio, *et al.*, 2018). No entanto, a VO apresenta suas desvantagens, que dizem respeito à baixa biodisponibilidade, riscos de superdoses, custo, baixa adesão e, sobretudo, maior risco de interações medicamentosas (IM), muito comuns nesse tipo de via de administração, que podem acarretar em um tempo maior de exposição ao medicamento ou uma considerável redução da concentração sistêmica do fármaco e danos mais graves, levando-se em conta o quadro clínico debilitado do paciente (Mesquita & Silva, 2016; Tornio, *et al.*, 2018; Manikandan & Nagini, 2018).

As interações medicamentosas (IMs) envolvendo os AAOs ocorrem sob dois prismas: farmacocinética e farmacodinâmica. A primeira consiste nas interações relacionadas à absorção, distribuição e biotransformação (metabolismo e excreção); já a segunda é mais específica e ocorre em nível de receptores - ligantes, sendo antagônica, quando um fármaco impede sua ligação ao receptor, ou sinérgica, quando um fármaco potencializa a ação do outro. A maior parte das IMs ocorre na farmacocinética, especificamente na

biotransformação, podendo ser nocivas ao paciente. Nessa fase, muitos fármacos sofrem metabolismo através de enzimas citocromo P450 (CYP450), estando presente em diversos tecidos, sobretudo no fígado. De uma forma geral, todas essas interações podem trazer complicações aos pacientes oncológicos de diversas naturezas (metabólicas, gastrointestinais, cardiovasculares, renais, hepáticas e/ou imunológicas) (Lopes, *et al.*, 2015; Lucas, *et al.*, 2015; Paixão, *et al.*, 2016; Perrone, *et al.*, 2017; Rodallec, *et al.*, 2018; Rogala, *et al.* 2019).

Diante do cenário descrito, que envolve a utilização progressiva dos AAOs na terapia oncológica, bem como os riscos inerentes às IMs, verifica-se a necessidade da realização de estudos que fomentem tais discussões e auxiliem no desenvolvimento de estratégias que otimizem os protocolos na dispensação de antineoplásicos em farmácias hospitalares ambulatoriais.

Dessa forma, o presente estudo visa elencar os AAOs mais dispensados em um hospital de referência em oncologia, identificando as doses, indicações, contraindicações e possíveis IMs.

2. Metodologia

Tratou-se de um estudo documental, retrospectivo, analítico e descritivo. A pesquisa foi realizada nas dependências do setor de farmácia ambulatorial em um hospital filantrópico de referência em oncologia, situado no município de Teresina, PI. Por se tratar de um estudo feito apenas com registros documentais, sem contato direto com os pacientes, não houve a necessidade de apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Contudo, a pesquisa iniciou-se apenas após autorização do diretor técnico responsável pelo hospital.

Para a construção da amostra, foram consultados arquivos em formato de planilhas de dispensação de antineoplásicos orais, no período de Janeiro a Julho de 2019, disponíveis no banco de dados informatizado do setor em questão. Foram incluídos no estudo: fármacos antineoplásicos administrados apenas por via oral, dispensados especificamente para o setor de farmácia ambulatorial e devidamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Na coleta dos dados foi preenchida uma planilha, elaborada com o propósito de obter as seguintes informações no *Micromedex*[®]: fármaco; dose; indicação; contraindicações, número de IMs, mecanismo e classificação do tipo de interação. Após o preenchimentos dos dados, os AAOs foram categorizados da seguinte forma: com contraindicações (++++); fármacos com interações graves (+++); moderadas (++) e leves (+). Ademais, elaborou-se um

“semáforo oncológico”, indicando informações relacionadas a sua segurança, ficando estabelecidos como: a) Cor vermelha – interações graves (+++); b) Cor amarela – interações moderadas (++) e leves (+); c) Cor verde – sem interações.

Os dados coletados foram organizados e tabulados no programa *Statistical Package for the Social Sciences - SPSS*® (versão 20), aplicando-se estatística descritiva, com determinação da média e erro padrão da média, frequências absolutas e relativas, sendo expostos por meio de quadros e figuras.

3. Resultados

A pesquisa no banco de dados do sistema informatizado do hospital investigado revelou 22 tipos de AAOs, perfazendo um total de 360.703 de fármacos dispensados. Dessa forma, conforme evidenciado no Quadro 1, a maior prevalência de dispensação foi para o anastrozol (51,85%), seguido da hidroxiureia (14,69%) e da capecitabina (6,94%).

Quadro 1. AAOs dispensados em um hospital de referência no tratamento de câncer do estado do Piauí, com suas doses e principais indicações, no período de janeiro a julho de 2019.

AAOs	Dose (mg)	Indicação	Nº QD (comp/cap)	% QD (comp/cap)
Abiraterona	250	Câncer de próstata metastático	3240	0,90
Anastrozol	1	Câncer de mama inicial	187008	51,85
Bicalutamida	50	Câncer de próstata	14682	4,07
Capecitabina	500	Câncer de mama, colorretal e gástrico	25043	6,94
Ciclofosfamida	50	Tumores malignos	12910	3,58
Clorambucil	2	Doença de Hodgkin	2304	0,64
Dasatinibe	20	LMC	1920	0,53
	100		5490	1,52
Dietilestilbestrol	1	Câncer de mama e próstata	10684	2,96
Exemestano	25	Câncer de mama	3510	0,97
Gefitinibe	250	Câncer de pulmão	1620	0,45

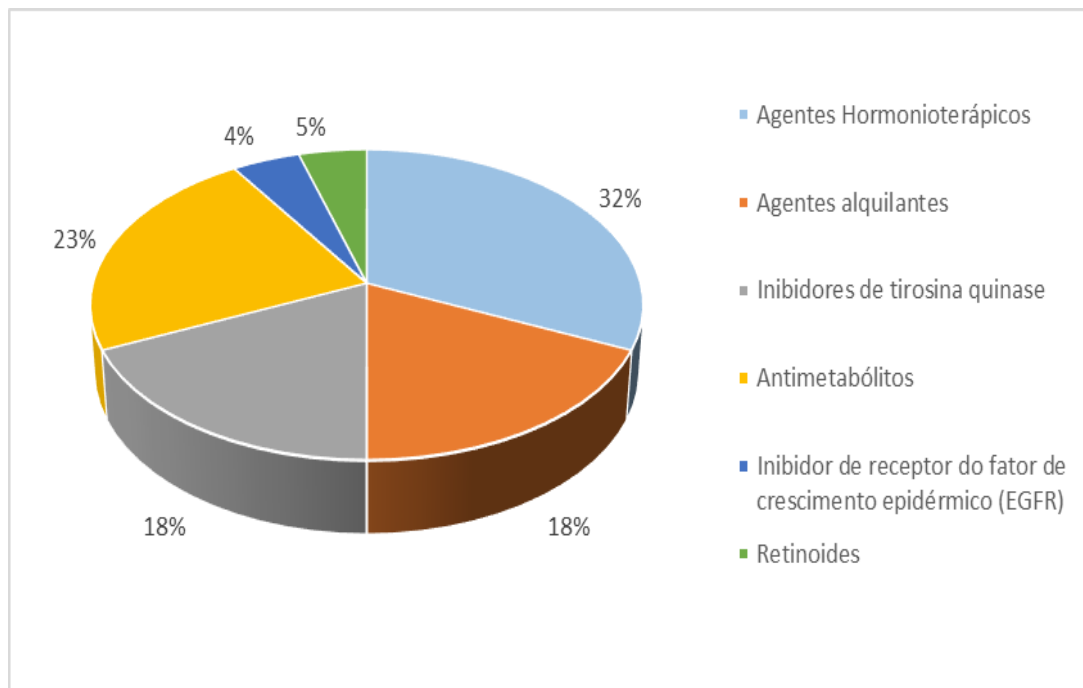
Hidroxiureia	500	LMC	52996	14,69
Imatinibe	100	LMC	10620	2,94
Letrozol	2,5	Câncer de mama	270	0,07
Megestrol	160	Câncer de mama	330	0,09
Melfalano	2	Câncer de mama e ovário.	3025	0,84
Mercaptopurina	50	Leucemia aguda	11288	3,13
Metotrexato	2,5	Câncer de mama, cabeça e pescoço, osteossarcoma, linfoma ou leucemia meníngea.	2686	0,74
Nilotinibe	200	LMC	6744	1,87
Sorafenibe	200	Câncer de rins, fígado e tireoide	360	0,10
Temozolomida	5	Tumores cerebrais	25	0,01
	20	Tumores cerebrais	315	0,09
	100	Tumores cerebrais	660	0,18
Tioguanina	40	Leucemia	882	0,24
Tretinoína	10	LPMA	2091	0,58
Total			360.703	100,0%

Legenda: AAOs = Agentes antineoplásicos orais; QD= Quantidade dispensada; LMC= Leucemia mielocítica crônica; LPMA = Leucemia promielocítica aguda.

Fonte: Dados coletados do Hospital.

Com relação às categorias agrupadas dos AAOs, a Figura 1 ilustra que 32% (n=7) dos fármacos pertenciam ao grupo dos agentes hormonioterápicos. Nesse grupo têm-se: a) inibidores da aromatase: anastrozol, exemestano e letrozol; b) antiandrógenos: abiraterona e bicalutamida; c) o estrogênio dietilestilbestrol e d) o progestogênio megestrol. Outros fármacos também apresentaram percentuais significativos: 23% para os antimetabólitos (capecitabina, mercaptopurina, metotrexato, tioguanina), 18% para os agentes alquilantes (ciclofosfamida, clorambucil, melfalano, temozolomida) e 18% para os inibidores de tirosina quinase (dasatinibe, imatinibe, nilotinibe e sorafenibe).

Figura 1. Classificação dos AAOs em diferentes categorias (N= 22).



Fonte: autoria própria.

Com base nos AAOs dispensados, o Quadro 2 revela que os inibidores da tirosina quinase (n=64) foram o grupo de fármacos antineoplásicos que apresentaram os maiores índices de contraindicações: nilotinibe (n=20), dasatinibe (n=19), sorafenibe (n=16) e imatinibe (n=9). Em contrapartida, os fármacos que não expuseram nenhum tipo de contraindicações foram: anastrozol, bicalutamida, dietilestilbestrol, exemestano, Gefitinibe, letrozol, tioguanina e tretinoína. Com relação às interações de risco grave, o nilotinibe (n=264), o dasatinibe (n=182) e o metotrexato (n=134) foram os fármacos que exibiram maiores números de relatos.

Dos agentes farmacológicos que mais interagiram com os AAOs, as vacinas vivas (n=11) foram as mais presentes nas contraindicações. Quanto às IMs, o anticoagulante varfarina foi o fármaco que apresentou maior número de interações graves (n=8), seguido dos anticonvulsivantes fenitoína (n=7) e carbamazepina (n=7).

Quadro 2. Classificação dos graus de interações medicamentosas e contraindicações de AAOs dispensados em um hospital de referência no tratamento de câncer do Piauí, no período de janeiro a julho de 2019.

AAOs	Medicamentos	Repercussões das interações farmacocinéticas/farmacodinâmicas	Grau
Abiraterona ++++3 +++ 38 ++ 10	Amiodarona	Aumento da exposição à amiodarona.	+++
	Carbamazepina*	Redução dos níveis de abiraterona.	+++
	Cilostazol	A exposição ao Cilostazol é aumentada com a administração concomitante de inibidores do CYP2C19 ou inibidores fortes ou moderados do CYP3A4.	+++
	Domperidona	Aumento das concentrações plasmáticas de domperidona e dos riscos de arritmias ventriculares, morte súbita.	+++
	Donepezil	Aumento da exposição ao donepezil.	+++
	Fluoxetina	Aumento do risco de prolongamento do intervalo QT, arritmia ventricular e <i>torsades de pointes</i> .	+++
	Ifosfamida	O uso da ifosfamida (um substrato do CYP3A4) e um inibidor da CYP3A4 pode diminuir o seu metabolismo em seus metabólitos alquilantes ativos e sua eficácia.	+++
	Rifampicina*	Diminuição das concentrações plasmáticas da abiraterona.	+++
	Tamoxifeno	Diminuição da eficácia do tamoxifeno.	+++
	Amitriptilina	Aumento da exposição da amitriptilina.	++
Repaglinida	Aumento das concentrações de repaglinida.	++	
Anastrozol	Sem interações		
Bicalutamida +++ 5 + 2	Domperidona	Risco aumentado de prolongamento de intervalo QT.	+++
	Varfarina	Risco aumentado de sangramento.	+++
	Carbamazepina	Aumento da exposição à carbamazepina.	++
Capecitabina ++++ 7 +++ 34 ++ 7 + 1	Vacinas: Sarampo, caxumba, Rubéola, Varicela, Zoster	Risco aumentado de infecção pela vacina viva.	++++
	Haloperidol	Diminui a conversão de capecitabina nos metabólitos ativos, reduzindo a eficácia da capecitabina.	+++

	Cimetidina	Aumento da toxicidade pelo fluorouracil.	+++
	Metotrexato	Aumento dos riscos de toxicidade causada pelo 5-flourouracil.	+++
	Metronidazol	Aumento da exposição da 5-flourouracil.	+++
	Omeprazol	Redução da biodisponibilidade da capecitabina.	+++
	Pantoprazol		+++
	Secnidazol	Aumento da exposição ao 5-fluorouracil.	+++
	Tamoxifeno	Aumento do risco de tromboembolismo.	+++
	Varfarina	Aumento do risco de sangramento.	+++
	Vacinas: Adenovírus, cólera, influenza, febre tifoide e febre amarela	Risco aumentado de infecção pela vacina viva.	+++
	Fenitoína	Níveis aumentados de fenitoína e toxicidade associada a mesma.	++
	Hidroclorotiazida	Mielossupressão (granulocitopenia)	++
	Leucovorina	Maior toxicidade de 5-fluorouracil e fluorouracil.	++
	Gencitabina	Maior exposição sistêmica ao fluorouracil e possível toxicidade.	+
Ciclofosfamida ++++ 6 +++ 40 ++ 12 + 1	Vacinas: Sarampo, caxumba, rotavírus, rubéola, varicela e zoster.	Risco aumentado de infecção pela vacina viva.	++++
	Atanzavir	Risco aumentado de mucosite, neutropenia e infecção causada por quimioterapia.	+++
	Carbamazepina	Risco aumentado de toxicidade pela ciclofosfamida.	+++
	Ciclosporina	Diminuição da concentração sérica da ciclosporina.	+++
	Fenitoína	Aumento das concentrações plasmáticas de metabólito ativo da ciclofosfamida e em risco aumentado de toxicidade.	+++
	Hidroclorotiazida	Aumento da exposição à ciclofosfamida e da mielossupressão.	+++
	Nilotinibe	Diminuição da eficácia da ciclofosfamida.	+++
	Ritonavir	Risco aumentado de mucosite, neutropenia e infecções induzidas por quimioterapia.	+++
Saquinavir	+++		

	Tamoxifeno	Risco aumentado de tromboembolismo.	+++
	Varfarina	Risco aumentado para INR elevado e sangramento subsequente.	+++
	Vacinas: adenovírus, cólera, influenza, poliomelite, febre tifoide e febre amarela	Risco aumentado de infecção pela vacina viva.	+++
	Cloranfenicol	Diminuição da eficácia da ciclofosfamida.	++
	Digoxina	Diminuição da eficácia da digoxina.	++
	Fluconazol	Menor ativação da ciclofosfamida em 4-hidroxiciclofosfamida e risco de aumento da bilirrubina e creatinina sérica.	++
	Glimepirida	Aumento do efeito de redução de glicose no sangue e risco de hipoglicemia.	++
	Ondansetrona	Diminuição da exposição sistêmica à ciclofosfamida.	++
	Succinilcolina	Risco de aumento da eficácia potencializada da succinilcolina.	++
	Indometacina	Retenção de líquidos.	+
Clorambucil ++++ 6 +++ 13	Vacinas: Sarampo, caxumba, rotavírus, rubéola, varicela e zoster.	Risco aumentado de infecção pela vacina viva.	++++
	Bupropiona	Limiar de apreensão mais baixo	+++
	Donepezila	Limiar de convulsão reduzido.	+++
Dasatinibe ++++ 19 +++ 182 ++ 13	Vacinas: adenovírus, cólera, influenza, poliomelite, varíola, febre tifoide, febre amarela.	Risco aumentado de infecção pela vacina viva.	+++
	Fluconazol	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e aumento das concentrações plasmáticas de dasatinibe.	++++
	Saquinavir	Aumento do risco de prolongamento do intervalo QT.	++++
	Vacinas: Sarampo, caxumba, rotavírus,	Risco aumentado de infecção pela vacina viva.	++++

	rubéola, varicela e zoster		
	Amiodarona	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e <i>torsades de pointes</i> .	+++
	Amitriptilina	Risco de prolongamento do intervalo QT.	+++
	Anagrelida	Maior risco de prolongamento do intervalo QT.	+++
	Azatanavir		+++
	Azitromicina	Maior risco de prolongamento do intervalo QT	+++
	Carbamazepina	Diminuição da concentração plasmática de dasatinibe.	+++
	Cloroquina	Maior risco de prolongamento do intervalo QT	+++
	Clorpromazina		+++
	Cimetidina	Diminuição da concentração de dasatinibe.	+++
	Ciprofloxacino	Maior risco de prolongamento do intervalo QT	+++
	Citalopram	Maior risco de prolongamento do intervalo QT	+++
	Claritromicina	Aumento da concentração de dasatinibe e risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.	+++
	Clozapina	Maior risco de prolongamento do intervalo QT	+++
	Ciclobenzapina		+++
	Domperidona		+++
	Eritromicina		+++
	Fenitoína	Diminuição da concentração de dasatinibe;	+++
	Fluoxetina	Maior risco de prolongamento do intervalo QT	+++
	Haloperidol		+++
	Hidroxicloroquina		+++
	Levofloxacina		+++
	Metadona		+++
	Metronidazol		+++
	Norfloxacino		+++

	Omeprazol	Diminuição da concentração de dasatinibe.	+++
	Ondansetrona	Maior risco de prolongamento do intervalo QT	+++
	Prometazina		+++
	Quetiapina		+++
	Ranitidina		+++
	Rifampicina	Diminuição da concentração de dasatinibe.	+++
	Risperidona	Maior risco de prolongamento do intervalo QT	+++
	Ritonavir	Aumento da concentração de dasatinibe e maior risco de prolongamento do intervalo QT	+++
	Sertralina	Maior risco de prolongamento do intervalo QT	+++
	Vacinas: adenovírus, influenza, poliomielite, varíola, febre tifóide e febre amarela	Risco aumentado de infecção pela vacina viva.	+++
	Voriconazol	Maior risco de prolongamento do intervalo QT	+++
	Bicarbonato de sódio	Diminuição da concentração de dasatinibe	++
	Hidróxido de alumínio		++
Dietilestilbestrol	Sem interações		
Exemestano +++ 10	Bicarbonato de Sódio	Diminuição da exposição ao gefitinibe.	+++
	Carbamazepina	Menor exposição ao exemestano.	+++
	Fenitoína		+++
	Primidona		+++
	Rifampicina		+++
Gefitinibe +++ 28	Carbamazepina	Diminuição da exposição ao gefitinibe.	+++
	Cimetidina		+++
	Fenitoína		+++
	Hidróxido de alumínio		+++

++ 1	Omeprazol		+++
	Ranitidina		+++
	Rifampicina		+++
	Varfarina	Tempo aumentado de protrombina e valores de INR e um risco aumentado de sangramento.	++
Hidroxiureia ++++ 6 +++ 12 ++ 2	Vacinas: sarampo, caxumba, rotavírus, rubéola varicela, zoster.		++++
	Vacina: adenovírus, cólera, influenza, poliomielite, varíola, febre tifoide e febre amarela	Risco aumentado de infecção pela vacina viva.	+++
	Probenecida	Níveis aumentados de ácido úrico sérico.	++
Imatinibe ++++ 9 +++ 102 ++10	Vacinas: sarampo, caxumba, rotavírus, rubéola, varicela, zoster.	Risco aumentado de infecção pela vacina viva.	++++
	Amiodarona	Aumento da exposição à amiodarona.	+++
	Carbamazepina	Diminuição da exposição ao imatinibe.	+++
	Cilostazol	Aumento da exposição ao cilostazol.	+++
	Clozapina	Aumento da exposição à clozapina.	+++
	Codeína	Aumento das concentrações de codeína e morfina.	+++
	Domperidona	Maior risco de prolongamento do intervalo QT	+++
	Fenobarbital	Diminuição dos níveis plasmáticos da imatinibe.	+++
	Fenitoína	Diminuição da exposição ao imatinibe.	+++
	Metadona	Aumento de risco de efeitos adversos dos opioides	+++
	Rifampicina	Diminuição da exposição ao imatinibe.	+++
Simeprevir	Maior exposição ao imatinibe, simeprevir ou ambos.	+++	

	Tramadol	Maior exposição ao tramadol e maior risco de depressão respiratória.	+++
	Varfarina	Aumento do risco de sangramento.	+++
	Vacinas: adenovírus, influenza, poliomielite, varíola, febre tifoide e febre amarela	Risco aumentado de infecção pela vacina viva.	+++
	Anlodipina	Aumento da exposição à anlodipina e aumento do risco de toxicidade da imatinibe.	++
	Ciclosporina	Concentrações plasmáticas aumentadas de ciclosporina.	++
	Levotiroxina	Diminuição da eficácia da levotiroxina e piora do hipotireoidismo.	++
	Letrozol +++ 4 ++2	Cilostazol	Aumento da exposição ao cilostazol.
Claritromicina		Aumento da exposição do substrato da CYP3A4 em risco de toxicidade.	+++
Propranolol		Aumento da exposição ao propranolol.	++
Megestrol ++++ 1 +++ 1	Varfarina	Risco aumentado de sangramento.	+++
Melfalano ++++ 6 +++ 10 ++ 4	Vacinas: Sarampo, caxumba, rotavírus, rubéola, varicela, zoster	Risco aumentado de infecção pela vacina viva.	++++
	Vacinas: Adenovírus, cólera, influenza, poliomielite, varíola, febre tifoide e febre amarela	Risco aumentado de infecção pela vacina viva.	+++
	Ciclosporina	Pode resultar em insuficiência renal.	++
Mercaptopurina ++++ 7 +++ 41 ++ 6	Vacinas: sarampo, caxumba, rotavírus, rubéola, varicela, zoster.	Risco aumentado de infecção pela vacina viva.	++++
	Alopurinol	Aumento da toxicidade da mercaptopurina (supressão da medula óssea, náuseas e vômitos).	+++

	Azatioprina	Mielossupressão, comprometimento da função renal e hepatotoxicidade.	+++
	Captopril	Mielossupressão	+++
	Enalapril		+++
	Ramipril		+++
	Sulfametoxazol	Aumento do risco de supressão da medula óssea.	+++
	Varfarina	Diminuição da eficácia do anticoagulante	+++
	Vacinas: Adenovírus, cólera, influenza, poliomielite, varíola, febre tifoide e febre amarela	Risco aumentado de infecção pela vacina viva.	+++
	Ciclosporina	Diminuição dos níveis plasmáticos de ciclosporina	++
Metotrexato ++++ 6 +++134 ++ 31 + 1	Vacinas: sarampo, caxumba, rotavírus, rubéola, varicela, zoster.	Risco aumentado de infecção pela vacina viva.	++++
	Ácido acetilsalicílico	Toxicidade por metotrexato (leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade, ulceração da mucosa).	+++
	Ácido propiônico	Aumento da exposição ao metotrexato.	+++
	Amoxicilina	Toxicidade por metotrexato.	+++
	Capecitabina	Aumento da toxicidade do 5-fluorouracil.	+++
	Diclofenaco	Leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade, ulceração da mucosa.	+++
	Dipirona		+++
	Fenitoína	Risco aumentado de toxicidade para o metotrexato (mielotoxicidade, pancitopenia e anemia megaloblástica).	+++
	Hidroclorotiazida	Aumento da exposição ao metotrexato e aumento da mielossupressão.	+++
	Ibuprofeno	Leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade, ulceração da mucosa.	+++
Meloxicam	Aumento da exposição ao metotrexato.	+++	
Nimesulida	Leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade, ulceração da mucosa.	+++	

	Omeprazol	Aumento da concentração de metotrexato e seu metabólito e risco aumentado de toxicidade.	+++
	Pantoprazol	Aumento da concentração de metotrexato e seu metabolito e risco aumentado de toxicidade para o metotrexato.	+++
	Paracoxibe	Aumento da exposição ao metotrexato.	+++
	Penicilina V e G	Risco aumentado de toxicidade ao metotrexato.	+++
	Piroxicam	Leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade, ulceração da mucosa.	+++
	Simeprevir	Aumento da exposição do substrato OATPB1/3.	+++
	Tamoxifeno	Risco aumentado de tromboembolismo.	+++
	Varfarina	Risco aumentado para INR elevado e sangramento subsequente.	+++
	Vacinas: Adenovírus, cólera, influenza, poliomielite, varíola, febre tifoide e febre amarela	Risco aumentado de infecção pela vacina viva.	+++
	Amiodarona	Leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade, ulceração da mucosa.	++
	Azatioprina		++
	Cloranfenicol	Menor eficácia do metotrexato.	++
	Ciprofloxacino	Aumento das concentrações plasmáticas de metotrexato.	++
	Ciclosporina	Leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade, ulceração da mucosa.	++
	Isotretinoína	Aumento da hepatotoxicidade.	++
	Neomicina	Diminuição da eficácia do metotrexato.	++
	Tretinoína	Aumento da hepatotoxicidade.	++
	Ácido fólico	Diminuição dos níveis séricos de ácido fólico.	+
Nilotinibe ++++ 20 +++ 264 ++ 21	Fluconazol	Aumento das concentrações plasmáticas de nilotinibe e risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.	++++
	Vacinas: sarampo, caxumba, rotavírus,	Risco aumentado de infecção pela vacina viva.	++++

	rubéola, varicela, zoster.		
	Amiodarona	Aumento da exposição à amiodarona ou ao nilotinibe e aumento do risco de prolongamento do intervalo QT	+++
	Amitriptilina	Risco aumentado de prolongamento de intervalo de QT.	+++
	Anagrelida		+++
	Atazanavir	Aumento da exposição ao atazanavir e nilotinibe.	+++
	Azitromicina	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT	+++
	Captopril	Aumento da exposição ao nilotinibe.	+++
	Carbamazepina	Diminuição da exposição ao nilotinibe.	+++
	Carvedilol	Aumento da exposição ao nilotinibe.	+++
	Cloroquina	Risco aumentado de prolongamento de intervalo de QT.	+++
	Clorpromazina		+++
	Cilostazol	Aumento da exposição ao Cilostazol.	+++
	Ciprofloxacino	Risco aumentado de prolongamento de intervalo de QT.	+++
	Citalopram	Risco aumentado de prolongamento de intervalo de QT e aumento da exposição ao citalopram.	+++
	Claritromicina	Aumento do risco de prolongamento de QT e da exposição à claritromicina e ao nilotinibe.	+++
	Clozapina	Aumento do risco de prolongamento do intervalo QT e da exposição à clozapina.	+++
	Codeína	Concentrações aumentadas de codeína.	+++
	Ciclobenzaprina	Risco de prolongamento do intervalo QT	+++
	Ciclofosfamida	Menor eficácia da ciclofosfamida.	+++
	Dasatinibe	Aumento da exposição do substrato da CYP3A4 e risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.	+++
	Dexametasona	Aumento da exposição à dexametasona e diminuição da exposição ao nilotinibe.	+++
	Diltiazem	Aumento da exposição de qualquer um dos medicamentos.	+++
	Domperidona	Aumento das concentrações plasmáticas de domperidona e aumento do risco de	+++

		prolongamento do intervalo QT.	
	Donepezil	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e <i>torsades de pointes</i> .	+++
	Eritromicina	Aumento da exposição do substrato CYO3A4 e risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.	+++
	Escitalopram	Risco de prolongamento do intervalo QT	+++
	Fluoxetina		+++
	Formoterol		+++
	Haloperidol	Aumento da exposição do substrato da CYP3A4 e risco aumentado do prolongamento de intervalo QT.	+++
	Hidroxicloroquina	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.	+++
	Levofloxacino	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.	+++
	Metadona	Aumento das concentrações de metadona e intervalo QT aditivo.	+++
	Metronidazol	Risco aumento de prolongamento do intervalo QT e arritmias	+++
	Morfina	Aumento da exposição à morfina.	+++
	Nortriptilina	Risco aumento de prolongamento do intervalo QT.	+++
	Omeprazol	Eficácia reduzida do nilotinibe	+++
	Ondansetrona	Aumento à exposição do substrato da CYP3A4 e risco aumentado do intervalo QT.	+++
	Prometazina	Aumento de prolongamento do intervalo QT.	+++
	Quetiapina	Aumento à exposição do substrato da CYP3A4 e risco aumentado do intervalo QT.	+++
	Rifampicina	Diminuição da exposição ao nilotinibe.	+++
	Risperidona	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.	+++
	Sertralina		+++
	Tramadol	Maior exposição ao tramadol e maior risco de depressão respiratória.	+++
	Verapamil	Aumento da exposição ao verapamil e ao nilotinibe.	+++
	Voriconazol	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.	+++
	Varfarina	Menor exposição à varfarina e potencial perda de eficácia.	+++
	Vacinas: Adenovírus,	Risco aumentado de infecção pela vacina viva.	+++

	cólera, influenza, poliomielite, varíola, febre tifoide e febre amarela			
	Cimetidina	Redução da biodisponibilidade do nilotinibe.	++	
	Ciclosporina	Exposição ao ciclosporina e nilotinibe.	++	
	Ranitidina	Redução da biodisponibilidade da nilotinibe.	++	
	Reserpina	Aumento das concentrações plasmáticas do nilotinibe.	++	
Sorafenibe ++++ 16 +++ 145 ++ 4	Fluconazol	Aumento de risco de prolongamento de intervalo QT e risco de arritmias.	++++	
	Saquinavir	Aumento do risco do prolongamento do intervalo QT.	++++	
	Amiodarona	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e <i>torsades de pointes</i> .	+++	
	Amitriptilina	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.	+++	
	Anagrelida		+++	
	Azitromicina		+++	
	Cloroquina		+++	
	Clorpromazina		+++	
	Ciprofloxacino		+++	
	Citalopram		Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e risco de arritmias ventriculares.	+++
	Claritromicina		Aumento da exposição ao sorafenibe e risco de arritmias, incluindo prolongamento do intervalo QT.	+++
	Clozapina	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.	+++	
	Domperidona		+++	
		Donepezil	Aumento do risco de prolongamento do intervalo QT e <i>torsades de pointes</i> .	+++
		Eritromicina	Aumento do risco de prolongamento do risco de prolongamento do intervalo QT e risco de arritmias.	+++
		Escitalopram	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.	+++
	Fenitoína	Diminuição das concentrações de sorafenibe.	+++	
	Fluoxetina	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.	+++	

	Haloperidol	Aumento do risco de prolongamento do risco de prolongamento do intervalo QT e risco de arritmias.	+++
	Hidroxicloroquina	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.	+++
	Ifosfamida	Diminuição da eficácia da ifosfamida.	+++
	Levofloxacino	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.	+++
	Metadona	Aumento do risco de prolongamento do intervalo QT e risco de arritmias	+++
	Metronidazol	ventriculares.	+++
	Neomicina	Menor exposição ao sorafenibe.	+++
	Nilotinibe	Risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e de arritmias ventriculares e aumento da exposição ao sorafenibe.	+++
	Norfloxacino	Aumento do risco de prolongamento do intervalo QT.	+++
	Nortriptilina		+++
	Ondansetrona		+++
	Prednisolona	Menor exposição ao sorafenibe.	+++
	Prometazina	Aumento do risco de prolongamento do intervalo QT.	+++
	Quetiapina		+++
	Quinidina	Aumento do risco de prolongamento do intervalo QT e risco de arritmias ventriculares.	+++
	Rifampicina	Diminuição das concentrações de sorafenibe.	+++
	Setralina	Aumento do risco de prolongamento do intervalo QT.	+++
	Voriconazol	O uso simultâneo de voriconazol e sorafenibe pode resultar em aumento do risco de prolongamento do intervalo QT e risco de arritmias ventriculares.	+++
	Dexametasona	Diminuição das concentrações de sorafenibe.	++
	Varfarina	Risco aumentado de sangramento.	++
Temozolomida ++++ 6 +++ 10	Vacinas: sarampo, caxumba, rotavírus, rubéola, varicela, zoster.	Risco aumentado de infecção pela vacina viva.	++++

	Vacinas: Adenovírus, cólera, influenza, poliomielite, varíola, febre tifoide e febre amarela		+++
Tioguanina ++ 5	Mesalazina	Risco aumentado de mielossupressão.	++
Tretinoína +++ 16 ++ 15	Ácido tranexâmico	Aumento do risco de trombose.	+++
	Betametasona	Menor eficácia da tretinoína.	++
	Cortisona		++
	Dexametasona		++
	Fluconazol	Risco aumentado de toxicidade de tretinoína.	++
	Hidrocortisona	Menor eficácia da tretinoína.	++
	Metotrexato	Aumento da hepatotoxicidade.	++
	Metilprednisolona	Menor eficácia da tretinoína.	++
	Prednisolona		++
	Vitamina A	Risco aumentado de toxicidade da vitamina A.	++
Voriconazol	Aumento do risco de hipercalemia.	++	

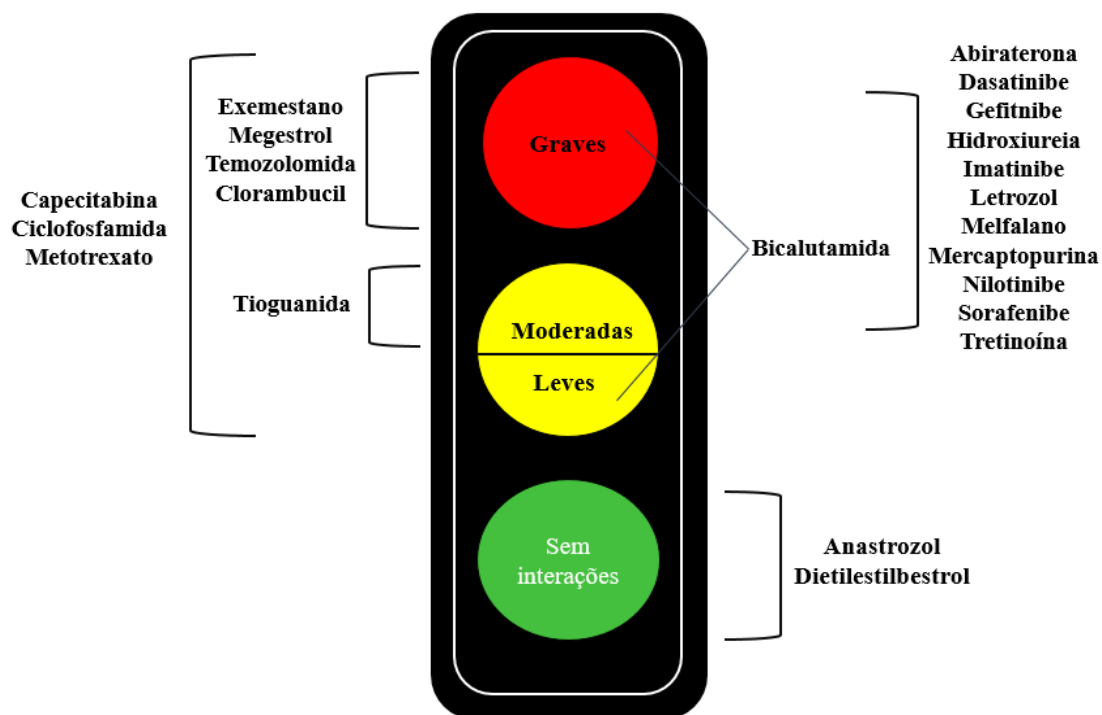
Legenda: ++++= contraindicações; +++= interações graves; ++= interações moderadas; += interações leves.

Fonte: autoria própria.

O Quadro 2 também expõe os dados inerentes às principais repercussões das IMs entre os AAOs listados, a saber: risco aumentado do prolongamento do intervalo QT (n=67), aumento da exposição a um determinado fármaco (n=51), diminuição da biodisponibilidade de fármacos (n=33), maior toxicidade (n=30) e risco aumentado de infecção por vacinas vivas (n=20).

A Figura 2 já ilustra o “semáforo oncológico”, onde se constata a divisão dos AAOs conforme a classificação dos graus de IMs.

Figura 2. Semáforo oncológico com a classificação das IMs dos AAOs.



Fonte: autoria própria.

A figura acima revela que a maioria dos antineoplásicos apresenta interações graves + moderadas (abiraterona, dasatinibe, gefitinibe, hidroxiureia, imatinibe, letrozol, melfalano, mercaptopurina, nilotinibe, sorafenibe e tretinoína). Os AAOs também apresentaram interações exclusivamente graves (exemestano, megestrol, temozolomida e clorambucil), exclusivamente moderadas (tioguanida), graves + leves (bicalutamida), graves + moderadas + leves (capecitabina, ciclofosfamida e metotrexato). Os fármacos que não exibiram nenhum tipo de interação foram o anastrozol e o dietilestilbestrol.

4. Discussão

Com base nos resultados demonstrados, constatou-se uma maior quantidade de dispensação de Anastrozol, representando 51,85% do total de saídas. O anastrozol é um inibidor não esteroide da aromatase, cujo mecanismo de ação envolve o bloqueio da síntese de estrogênio, sendo prescrito em quadros de câncer de mama em estágio inicial (Barros-Oliveira, *et al.*, 2017; Dudenkov, *et al.*, 2019). Esse número elevado de saída pode ser justificado pelo reflexo das estimativas de novos casos de câncer de mama para 2019 onde apontaram 600 novos casos no Piauí, onde 250 casos de Teresina. (BRASIL, 2019).

Após a análise de todas as interações apontadas pelo *Micromedex*[®], o Quadro 2 revela que muitos AAOs possuem IMs em comum com os grupos de fármacos. Essas interações estão relacionadas com a ineficácia do antineoplásico ou toxicidade ocasionadas por inibição e/ou indução enzimática. Os medicamentos que mais interagiram com os AAOs foram: antidepressivos, antibióticos, anticoagulantes, antiepiléticos, antiarrítmicos, imunossupressores, inibidores da produção de ácido gástrico e vacinas vivas.

A escolha de um antidepressivo em pacientes oncológicos como os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) deve ser evitada por estes serem pouco metabolizados pela CYP450, repercutindo em uma maior interação com antineoplásicos. Os antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, são menos recomendados por serem inibidores das CYP2C19 e CYP1A2, e a nortriptilina a mais recomendada por ter menor índice de interações. Os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), como a fluoxetina, por terem meia-vida mais longa e pelos seus efeitos inibitórios da CYP450, devem ser prescritos com cautela. Já outros ISRSs, como o citalopram e a sertralina, podem ser considerados primeiras opções por exibirem menos interações, contudo, deve ser prescritos com cautela por conta de promoverem prolongamento do intervalo QT e sangramento em doses elevadas (Ranchon, *et al.*, 2015; Grassi, *et al.*, 2018).

Em relação aos antimicrobianos, o antibiótico rifampicina e o antifúngico cetoconazol são os mais envolvidos em IMs com os AAOs. Sabe-se que a rifampicina é um forte indutor da CYP3A4, causando uma redução na exposição do antineoplásico, reduzindo sua eficácia, como por exemplo quando se a coadministra com dasatinibe, exemestano e megestrol (Srinivas, 2016). Já o cetoconazol, além do dasatinibe, interage com outros inibidores da tirosina quinase como erlotinibe, imatinibe, nilotinibe e sorafenibe, aumentando seus níveis sistêmicos (Teo, Ho & Chan, 2015).

Mencionam-se também os macrolídeos claritromicina e eritromicina envolvidos nas interações. Em geral, esta classe pode afetar a repolarização celular no miocárdio ventricular, além de serem potentes inibidores da CYP3A4. No entanto, a azitromicina tem menos efeitos na CYP3A4, sendo a melhor escolha entre os macrolídeos (Fogli, *et al.*, 2019; Eljaaly, *et al.*, 2018).

Pacientes oncológicos estão suscetíveis ao tromboembolismo venoso, sendo bastante prescrito os anticoagulantes como heparinas de baixo peso molecular (HBPM) e a varfarina (antagonista da vitamina K), a fim de prevenir o risco de acidente vascular cerebral (AVC). No entanto, as atividades anticoagulantes da varfarina podem ser exacerbadas quando coadministrada com a capecitabina. Esta interação é provavelmente por conta de uma inibição da CYP2C9 pela capecitabina e/ou seus metabólitos (Camidge, *et al.*, 2005; Mosarla, *et al.*, 2019).

Aos poucos uma nova classe de anticoagulante está sendo incluída junto a terapia contra o câncer, os Anticoagulantes Orais Diretos (ACOD). Essa classe inovadora detém algumas vantagens em relação aos antagonistas da vitamina K, como um dose fixa sem a necessidade de verificação de coagulação rotineira e menor IMs, onde em estudo *in vitro* os ACODs exibem pouco efeitos nas enzimas-chave da CYP, não afetando parâmetros farmacocinéticos de outros fármacos. Estudos recentes, não mostraram riscos de sangramentos associados ao edoxaban oral em pacientes com câncer de pulmão, mama e ginecológico (Khan, *et al.*, 2020; Mulder, *et al.*, 2020).

As interações com antiepiléticos (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) são as mais encontradas. Esses três fármacos são forte indutores das enzimas do citocromo P450, porém o ácido valproico é um forte inibidor. As CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19 são as mais importantes para a interações com AAOs, uma vez que alterações com essas isoenzimas geram uma diminuição ou aumento dos efeitos dos antineoplásicos. Em alguns casos, o antineoplásico pode aumentar os níveis plasmáticos dos anticonvulsivantes, como a abiraterona que é usada no tratamento contra o câncer de próstata e aumenta os níveis plasmáticos de substratos da CYP2C8 (carbamazepina) (Del Re, *et al.*, 2017; Malikova, *et al.*, 2017).

Os fármacos antiarrítmicos também fazem parte do perfil de prescrição de pacientes oncológicos, devendo-se ter cautela na associação farmacológica com os AAOs, visto que causam um aumento no prolongamento do intervalo de QT, elevação do risco de *torsades de points*, como acontece quando se coadministra amiodarona com bicalutamida ou abiraterona. Nesse caso, a amiodarona atua inibindo várias enzimas, como a CYP2C9, CYP2D6,

CYP1A2, CYP3A4 e sua principal via de metabolização é a CYP3A4, além de alterar os níveis séricos do tamoxifeno, agente utilizado no tratamento de câncer de mama, pela CYP2D6 (Vyskocilova, *et al.*, 2017; Brunsó, *et al.*, 2018). Outras associações que devem ser levadas em conta, refere-se à administração de sorafenibe com os antihipertensivos bloqueadores de canais de cálcio (verapamil, diltiazem e felodipino), que repercutem em bradicardia e até hipertensão (Akbulut & Urun, 2019; Wang, *et al.*, 2020).

Dos fármacos imunossupressores, destaca-se a ciclosporina, que interage principalmente com o imatinibe, devido os dois serem substratos da CYP3A4 e da glicoproteína-P. Um estudo realizado com um grupo de pacientes que receberam doses específicas de ciclosporina e imatinibe revelou uma maior exposição ao antineoplásico, sendo sugerido, assim, uma redução prévia da dose de ciclosporina de pelo menos 25% antes de se iniciar o imatinibe (Atiq, *et al.*, 2016). Outro estudo experimental *in vivo*, onde foi administrado dasatinibe e ciclosporina, evidenciou que a associação desses fármacos promove uma redução da concentração máxima no sangue de ciclosporina em 85,7%, além de um aumento significativo nos níveis de mRNA e expressão das CYP3A2 hepática e intestinal (Abdelgalil, *et al.*, 2018).

Quanto aos inibidores da produção do ácido gástrico, sabe-se que muitos são prescritos no tratamento de inflamações gástricas, refluxos e úlceras pépticas, visto que os sintomas gastrointestinais são bastante frequentes como efeitos colaterais da quimioterapia. Foram identificadas interações entre os inibidores da bomba de prótons (omeprazol e pantoprazol) com os inibidores da tirosina quinase, como o erlotinibe, atenuando sua área sob a curva (AUC) em 46-54% (Retamaro & Conde-Estévez, 2017). Indini, *et al.* (2020) revelam também em seus estudos que o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons com capecitabina e com os inibidores da tirosina quinase reduzem a eficácia dos agentes antitumorais.

Por fim, o Quadro 2 também expõem que as vacinas estão envolvidas nas interações graves com os AAOs e no índice de contraindicações. Os AAOs causam imunossupressão nos pacientes, o que leva a necessidade de imunização nos pacientes para evitar futuras infecções. No entanto, essas vacinas oferecem riscos, visto que elas podem apresentar o antígeno morto ou atenuado (vacinas vivas). O recomendado é uma imunização prévia e evitar a administração de vacinas vivas quando o paciente estiver imunossuprimido, sendo que a aplicação deve ser feita em menos de três meses após o fim do tratamento oncológico (Heredia & Chermaly, 2015).

5 Considerações Finais

A partir dos resultados obtidos, infere-se que o principal AAO dispensado na farmácia do presente hospital é o anastrozol, pertencente ao grupo dos agentes hormonioterápicos. Com a definição do perfil de AAOs dispensados, o estudo conclui que existem diversas IMs entre os fármacos, sendo os inibidores de tirosina quinase os que apresentaram os maiores índices de contraindicações e interações de risco grave. Dos agentes farmacológicos que mais interagiram com os AAOs, as vacinas vivas revelaram as maiores contraindicações e o anticoagulante varfarina foi o fármaco que apresentou maior número de interações graves, seguido dos anticonvulsivantes fenitoína e carbamazepina. Quanto aos fármacos que não expuseram nenhum tipo de IM destacaram-se o anastrozol e o dietilestilbestrol.

No tocante às repercussões causadas pelas IMs, as mais frequentes foram: risco aumentado do prolongamento do intervalo QT, aumento da exposição a um determinado fármaco, diminuição da biodisponibilidade de fármacos, maior toxicidade e risco aumentado de infecção por vacinas vivas.

Dessa forma, tendo em vista que a terapia oncológica requer uma atenção especial por conta das possíveis interações com o uso de AAOs, tais resultados se mostram como uma ferramenta útil à toda equipe multiprofissional de saúde, principalmente ao farmacêutico, que possui papel essencial no serviço de assistência farmacêutica em nível ambulatorial.

Referências

Abdelgalil, A. A., Alam, M. A., Raish, M., Mohammed, I. E., Hassan Mohammed, A. E., Ansari, M. A., & Al Jenobi, F. I. (2019). Dasatinib significantly reduced in vivo exposure to cyclosporine in a rat model: The possible involvement of CYP3A induction. *Pharmacological reports*, 71(2), 201–205. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.10.018>.

Akbulut, M., & Urun, Y. (2020). Onco-cardiology: Drug-drug interactions of antineoplastic and cardiovascular drugs. *Critical reviews in oncology/hematology*, 145, 102822. 1-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.102822>

Ariza-Heredia, E. J., & Chemaly, R. F. (2015). Practical review of immunizations in adult patients with cancer. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 11(11), 2606–2614. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1062189>

Atiq, F., Broers, A. E., Andrews, L. M., Doorduijn, J. K., Koch, B. C., Van Gelder, T., & Versmissen, J. (2016). A clinically relevant pharmacokinetic interaction between cyclosporine and imatinib. *European journal of clinical pharmacology*, 72(6), 719–723. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2038-9>

Barros-Oliveira, M., Costa-Silva, D. R., Andrade, D. B., Borges, U. S., Tavares, C. B., Borges, R. S., Silva, J. M., & Silva, B. (2017). Use of anastrozole in the chemoprevention and treatment of breast cancer: A literature review. *Revista da Associação Médica Brasileira (1992)*, 63(4), 371–378. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.04.371>

Brasil. (2019). *ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer*. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 5. ed. URL: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//livro-abc-5-edicao.pdf>

Brasil. (2019). *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil*. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro. URL: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>

Brasil, (2019). *A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação*. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro. URL: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/a_situacao_ca_mama_brasil_2019.pdf

Brunso, M. L., Blanch, C. T., Girona, E. S., García, D. R., Martínez, A. H., Font, A. I., Prió, S. G., Pueyo, H. G. M., & Bosch-Barrera, J. (2018). Probable drug-drug interaction between erlotinib and amiodarone causes severe neurotoxicity in a patient with advanced lung cancer. *Anti-cancer drugs*, 29(4), 380–383. DOI: <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000600>

Brunton, L. L.; Chabner, B. A.; Knollmann, B. C. (2012). *As bases farmacológicas de Goodman & Gilman*. 12. ed. Porto Alegre: Artmed.

Camidge, R., Reigner, B., Cassidy, J., Grange, S., Abt, M., Weidekamm, E., & Jodrell, D. (2005). Significant effect of capecitabine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in patients with cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(21), 4719–4725. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.129>

Campos, G. R., Boin, I., Campos, I. D., Junior, & Cintra, M. L. (2017). Study of factors affecting the incidence of skin cancer in patients after liver transplant. *Anais brasileiros de dermatologia*, 92(4), 492–498. DOI: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175946>.

Del Re, M., Fogli, S., Derosa, L., Massari, F., Souza, P., Crucitta, S., Bracarda, S., Santini, D., & Danesi, R. (2017). The role of drug-drug interactions in prostate cancer treatment: Focus on abiraterone acetate/prednisone and enzalutamide. *Cancer treatment reviews*, 55, 71–82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.03.001>

Dudenkov, T. M., Liu, D., Cairns, J., Devarajan, S., Zhuang, Y., Ingle, J. N., Buzdar, A. U., Robson, M. E., Kubo, M., Batzler, A., Barman, P., Jenkins, G. D., Carlson, E. E., Goetz, M. P., Northfelt, D. W., Moreno-Aspitia, A., Desta, Z., Reid, J. M., Kalari, K. R., Wang, L., ... Weinshilboum, R. M. (2019). Anastrozole Aromatase Inhibitor Plasma Drug Concentration Genome-Wide Association Study: Functional Epistatic Interaction Between SLC38A7 and ALPPL2. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 106(1), 219–227. <https://doi.org/10.1002/cpt.1359>.

Eljaaly, K., Alshehri, S., Bhattacharjee, S., Al-Tawfiq, J. A., & Patanwala, A. E. (2019). Contraindicated drug-drug interactions associated with oral antimicrobial agents prescribed in the ambulatory care setting in the United States. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 25(5), 620–622. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.08.002>.

Ferdinandi, D. M. & Ferreira, A. A. (2009). Agentes alquilantes: reações adversas e complicações hematológicas. *AC&T Científica*, 1(1), 1-12. URL: http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/hematologia/artdiana2.pdf

Fogli, S., Del Re, M., Curigliano, G., van Schaik, R. H., Lancellotti, P., & Danesi, R. (2019). Drug-drug interactions in breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors. *Cancer treatment reviews*, 74, 21–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.01.006>.

Giugliano, F. M., Falivene, S., Esposito, E., Di Franco, R., Muto, M., D'Aiuto, M., & Muto, P. (2017). External radiotherapy for breast cancer in the elderly. *Aging clinical and experimental research*, 29(Suppl 1), 149–157. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0655-x>

Grassi, L., Nanni, M. G., Rodin, G., Li, M., & Caruso, R. (2018). The use of antidepressants in oncology: a review and practical tips for oncologists. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 29(1), 101–111. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx526>

Hrudikova Vyskocilova, E., Grundmann, M., Duricova, J., & Kacirova, I. (2017). Therapeutic monitoring of amiodarone: pharmacokinetics and evaluation of the relationship between effect and dose/concentration. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 161(2), 134–143. DOI: <https://doi.org/10.5507/bp.2017.016>

Indini, A., Petrelli, F., Tomasello, G., Rijavec, E., Facciorusso, A., Grossi, F., & Ghidini, M. (2020). Impact of use of gastric-acid suppressants and oral anti-cancer agents on survival outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Cancers*, 12(4), 998. 1-14. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12040998>.

Katabathina, V. S., Menias, C. O., Tammisetti, V. S., Lubner, M. G., Kielar, A., Shaaban, A., Mansour, J., Surabhi, V. R., & Hara, A. K. (2016). Malignancy after Solid Organ Transplantation: Comprehensive Imaging Review. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 36(5), 1390–1407. DOI: <https://doi.org/10.1148/rg.2016150175>.

Khan, Y., Zaidi, S. O., Razak, B. S., Zaki, M., & Malik, B. H. (2020). Use of new oral anticoagulants / direct oral anticoagulants in malignant patients. *Cureus*, 12(2), e7007. 1-14. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.7007>.

Lopes, B. A., Emerenciano, M., Gonçalves, B. A., Vieira, T. M., Rossini, A., & Pombo-de-Oliveira, M. S. (2015). Polymorphisms in CYP1B1, CYP3A5, GSTT1, and SULT1A1 Are Associated with Early Age Acute Leukemia. *PloS one*, 10(5), e0127308. 1-14. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127308>

Lucas, A. T., Madden, A. J., & Zamboni, W. C. (2015). Formulation and physiologic factors affecting the pharmacology of carrier-mediated anticancer agents. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 11(9), 1419–1433. DOI: <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1057496>

Malikova, J., Brixius-Anderko, S., Udhane, S. S., Parween, S., Dick, B., Bernhardt, R., & Pandey, A. V. (2017). CYP17A1 inhibitor abiraterone, an anti-prostate cancer drug, also inhibits the 21-hydroxylase activity of CYP21A2. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 174, 192–200. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.09.007>

Manikandan, P., & Nagini, S. (2018). Cytochrome P450 structure, function and clinical significance: a review. *Current drug targets*, 19(1), 38-54. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389450118666170125144557>.

Marques, P. A. C. & Piein, A. M. G. (2008). Fatores que influenciam a adesão de pacientes com câncer à terapia antineoplásica oral. *Acta Paulista de Enfermagem*, 21(2), 323-9. URL: https://www.scielo.br/pdf/ape/v21n2/pt_a15v21n2.pdf

Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch-Ellett, L., & Caughey, G. E. (2017). What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC geriatrics*, 17(1), 230. 1-10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>

Mesquita, M. E. R., & da Silva, R. P. (2016). Autocuidado e quimioterapia oral domiciliar: avaliação das práticas educativas dos enfermeiros sob a perspectiva de pacientes. *Revista*

Brasileira de Cancerologia, 62(3), 237-245. DOI: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2016v62n3.165>

Morin, L., Johnell, K., Laroche, M. L., Fastbom, J., & Wastesson, J. W. (2018). The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clinical epidemiology*, 10, 289–298. DOI: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S153458>.

Mosarla, R. C., Vaduganathan, M., Qamar, A., Moslehi, J., Piazza, G., & Giugliano, R. P. (2019). Anticoagulation strategies in patients with cancer: review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(11), 1336–1349. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.017>.

Mulder, F. I., van Es, N., Kraaijpoel, N., Di Nisio, M., Carrier, M., Duggal, A., Gaddh, M., Garcia, D., Grosso, M. A., Kakkar, A. K., Mercuri, M. F., Middeldorp, S., Royle, G., Segers, A., Shivakumar, S., Verhamme, P., Wang, T., Weitz, J. I., Zhang, G., Büller, H. R., Raskob, G. (2020). Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer: Results from the Hokusai VTE Cancer study. *Thrombosis research*, 185, 13–19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.11.007>

Oliveira, A. T. & Queiroz, A. P. A. (2012). Perfil de uso da terapia antineoplásica oral: a importância da orientação farmacêutica. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 3(4), 24-29. URL: <http://www.v1.sbrafh.org.br/public/artigos/2012030420BR.pdf>

Organização Mundial da Saúde - OMS. (2018). *Informativo – Câncer*. Acesso em 20 de Abril em https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094

Ozverel, C. S., Karaboz, I., & Nalbantsoy, A. (2017). Novel treatment strategies in cancer immunotherapy. *Acta Biologica Turcica*, 30(2), 36-51. URL: <http://www.actabiologicaturcica.com/index.php/abt/article/view/143/131>

Paixão, C. S., Santos, M. O., Ternes, Y. M. F., & Santos, R. S. (2016). Polimorfismos genéticos da família citocromo p450 e o câncer. *Saúde & Ciência em Ação*, 2(2), 118-133. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0100-69912014005012>.

Parsad, S., & Ratain, M. J. (2017). Drug-drug interactions with oral antineoplastic agents. *JAMA oncology*, 3(6), 736–738. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3323>

Perrone-Filardi, P., Avogaro, A., Bonora, E., Colivicchi, F., Fioretto, P., Maggioni, A. P., Sesti, G., & Ferrannini, E. (2017). Mechanisms linking empagliflozin to cardiovascular and renal protection. *International Journal of Cardiology*, 241, 450–456. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.089>.

Pisconti, S., Scarpati, G. D. V., Facchini, G., Cavaliere, C., D’Aniello, C., Friscinni, A., Melissano, A. & Perri, F. (2018). The evolving landscape of immunotherapy against cancer. *World Cancer Research Journal*, 5(1), e1042. 1-12.

Ranchon, F., Vial, T., Rioufol, C., Hénin, E., Falandry, C., Freyer, G., Trillet-Lenoir, V., Le Tourneau, C. & You, B. (2015). Concomitant drugs with low risks of drug-drug interactions for use in oncology clinical trials. *Critical reviews in oncology/hematology*, 94(2), 189–200. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.12.014>.

Retamero, A. & Conde-Estévez, D. (2017). Erlotinib and acid suppressive agents: is it worth to take a coke?. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(1), 192–193. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw530>.

Rodallec, A., Fanciullino, R., Lacarelle, B. & Ciccolini, J. (2018). Seek and destroy: improving PK/PD profiles of anticancer agents with nanoparticles. *Expert review of clinical pharmacology*, 11(6), 599–610. DOI: <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1477586>

Rogala, B. G., Charpentier, M. M., Nguyen, M. K., Landolf, K. M., Hamad, L. & Gaertner, K. M. (2019). Oral anticancer therapy: management of drug interactions. *Journal of oncology practice*, 15(2), 81–90. DOI: <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00483>

Silva, A., Carlotto, J. & Rotta, I. (2018). Standardization of the infusion sequence of antineoplastic drugs used in the treatment of breast and colorectal cancers. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 16(2), eRW4074. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082018RW4074>.

Srinivas, N. R. (2016). Pharmacokinetic interaction of rifampicin with oral versus intravenous anticancer drugs: challenges, dilemmas and paradoxical effects due to multiple mechanisms. *Drugs in R&D*, 16(2), 141–148. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0133-0>.

Teo, Y. L., Ho, H. K., & Chan, A. (2015). Metabolism-related pharmacokinetic drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors: current understanding, challenges and recommendations. *British journal of clinical pharmacology*, 79(2), 241–253. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.12496>.

Tohme, S., Simmons, R. L. & Tsung, A. (2017). Surgery for cancer: a trigger for metastases. *Cancer research*, 77(7), 1548–1552. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-1536>

Tornio, A., & Backman, J. T. (2018). Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*, 83, 3–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.04.007>.

Wang, L., Zhan, Y., Wu, Z., Lin, M., Jin, X., Jiang, L., & Qiu, Y. (2020). A novel multitarget kinase inhibitor BZG with potent anticancer activity in vitro and vivo enhances efficacy of sorafenib through PI3K pathways in hepatocellular carcinoma cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 125, 110033. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110033>.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Herlem Silva Rodrigues – 30%

Railson Pereira Souza – 20%

Rayran Walter Ramos de Sousa – 15%

Layane Carneiro Alves Pereira – 10%

Renata Rodrigues de Oliveira Castelo Branco – 10%

Pedro Henrique Fernandes Paiva Silveira – 5%

Maria Helena Rodrigues Mesquita Britto – 10%