

## Identificação e avaliação de potenciais interações medicamentosas indesejáveis envolvendo antineoplásicos orais em pacientes de hospital universitário

Halecy Davidson SOUSA-SILVA<sup>1</sup> , Luiz Fernando MENEZES-AZEVEDO<sup>1</sup> , Matheus Calixto LEMOS<sup>1</sup> ,  
Vinícius Vasconcelos AMARAL<sup>1</sup> , Luiz Alberto MATTOS-JÚNIOR<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Recife, Brasil;

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Medicina Clínica, Recife, Brasil.

Autor correspondente: Sousa-Silva HD, halecy.davidson@gmail.com

Data de submissão: 15-01-2025 Data de reapresentação: 01-10-2025 Data de aceite: 30-10-2025

Revisão por pares duplo cego

### Resumo

**Objetivo:** caracterizar o perfil clínico dos pacientes e o perfil farmacológico das interações medicamentosas indesejáveis em pacientes oncológicos com seguimento ambulatorial. **Métodos:** estudo transversal, descritivo e quantitativo realizado em ambulatório de oncologia de um hospital universitário. Coletou-se dados de prontuários de 232 pacientes sobre sexo, idade, farmacoterapia, diagnóstico de neoplasia e outras comorbidades. As interações medicamentosas assim como a gravidade clínica, os mecanismos farmacológicos e os possíveis efeitos clínicos foram identificados e avaliadas pelo *Software Drug Interactions Checker*. **Resultados:** Identificou-se 31 tipos de interações indesejáveis em 23,3% dos prontuários de pacientes, cuja média de idade era 65,5 anos, sendo 59,0% pacientes classificados como polifarmácia. Verificou-se que 16,0% eram de gravidade maior, 81,0% moderada e 3,0% menor. As mais comuns envolveram: bicalutamida e sinvastatina (20,6%), capecitabina e hidroclorotiazida (14,2%), duloxetine e tamoxifeno (7,9%). O mecanismo farmacocinético foi responsável por 35,4% e o farmacodinâmico, por 45,2% das interações. Os principais efeitos clínicos verificados foram: prolongamento do intervalo QT cardíaco (41,9%) e a redução da eficácia do antineoplásico (32,2%). As principais comorbidades incluem: hipertensão (63,8%), diabetes (29,7%) e dislipidemia (18,5%). **Conclusão:** as interações medicamentosas identificadas são clinicamente relevantes no que concerne aos seus potenciais efeitos. Todavia, verifica-se baixa frequência de interações, em parte, devido à amostra limitada de prontuários com dados de medicamentos em uso devidamente registrados.

**Palavras-chave:** interações medicamentosas; agentes antineoplásicos; polimedicação; oncologia.

## Identification and evaluation of potential undesirable drug interactions involving oral antineoplastics in patients at a university hospital

### Abstract

**Objective:** to characterize the clinical profile of patients and the pharmacological profile of undesirable drug interactions in cancer patients with outpatient follow-up. **Methods:** cross-sectional, descriptive and quantitative study carried out in the oncology outpatient clinic of a university hospital. Data were collected from the medical records of 232 patients records on sex, age, pharmacotherapy, diagnosis of neoplasia and other comorbidities. Drug interactions, as well as clinical severity, pharmacological mechanisms, and possible clinical effects were identified and evaluated by the Drug Interactions Checker Software. **Results:** Thirty-one types of undesirable interactions were identified in 23.3% of the medical records of patients whose mean age was 65.5 years, with 59.0% of patients classified as polypharmacy. It was found that 16.0% were of major severity, 81% moderate and 3.0% minor. The most common involved: bicalutamide and simvastatin (20.6%), capecitabine and hydrochlorothiazide (14.2%), duloxetine and tamoxifen (7.9%). The pharmacokinetic mechanism was responsible for 35.4% and the pharmacodynamic mechanism, for 45.2% of the interactions. The main clinical effects observed were: prolongation of the cardiac QT interval (41.9%) and reduction of the efficacy of the antineoplastic agent (32.2%). The main comorbidities include: hypertension (63.8%), diabetes (29.7%) and dyslipidemia (18.5%). **Conclusion:** the identified drug interactions are clinically relevant with regard to their potential effects. However, there is a low frequency of interactions, partly due to the limited sample of medical records with data on medications in use duly recorded.

**Keywords:** drug interactions; antineoplastic agents; polypharmacy; medical oncology



## Introdução

Os potenciais eventos adversos decorrentes das interações medicamentosas são um importante problema de saúde pública. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as interações medicamentosas constituem uma das principais causas de morbimortalidade evitáveis no mundo<sup>1</sup>. Nesse sentido, os pacientes oncológicos são significativamente vulneráveis a tais eventos clínicos em razão de particularidades farmacológicas dos antineoplásicos de que fazem uso, sobretudo, quando associado a fatores clínicos e sociodemográficos, tais como idade, comorbidades e polifarmácia<sup>2</sup>. Assim sendo, o cenário de desconhecimento do perfil de interações medicamentosas potenciais em pacientes sob terapia antineoplásica oral, em assistência ambulatorial, revela-se como desafio aos prescritores que prestam assistência a essa população, a exemplo dos oncologistas clínicos.

Por definição, a interação medicamentosa consiste na alteração do efeito de um medicamento como resultado da interação com um ou mais medicamentos que pode causar redução ou aumento da eficácia terapêutica<sup>3</sup>. De acordo com a OMS, quando a interação causa um desfecho adverso ao paciente, pode-se classificá-la em evento adverso a medicamentos (EAM), cujo risco de ocorrer depende, sobretudo, da significância clínica da interação<sup>4</sup>. Os medicamentos envolvidos podem ser prescritos com receita médica ou como medicamentos de venda livre usados por indicação própria (automedicação).

No que concerne aos mecanismos envolvidos, as interações medicamentosas são classificadas como de natureza farmacocinética, farmacodinâmica ou farmacêutica. As interações farmacocinéticas são as mais frequentes<sup>2</sup>. As interações farmacocinéticas consistem naquelas que interferem nos processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção de um ou mais fármacos envolvidos<sup>5</sup>. Esse tipo de interação envolve, por exemplo, a inibição ou a indução de isoformas do citocromo P450 (CYPs), a indução ou inibição da glicoproteína P (gp-P) em nível de enterócitos, quelação de fármacos em nível de trato digestório, competição entre os fármacos pela ligação às proteínas plasmáticas e redução ou aumento do *clearance* hepático e/ou renal de fármacos. Por outro lado, as interações farmacodinâmicas são resultantes da administração de medicamentos com efeitos farmacológicos semelhantes, isto é, quando se pode observar sinergismo de adição ou potenciação; ou, por outro lado, resulta da administração de fármacos com efeitos antagônicos, o que pode levar à redução do efeito de um deles ou de ambos<sup>6</sup>. Por fim, as interações farmacêuticas (incompatibilidade) consistem na interação química (direta), ou seja, são interações do tipo físico-química, as quais ocorrem quando dois fármacos são administrados na mesma solução ou recipiente, com comprometimento da segurança e eficácia terapêutica<sup>7</sup>.

Se, por um lado, os antineoplásicos orais proporcionam maior comodidade aos pacientes em virtude da possibilidade de administração domiciliar, por outro estão mais associados a interações medicamentosas se comparado aos quimioterápicos parenterais. Isso porque, na via oral, os antineoplásicos estão mais suscetíveis ao metabolismo pré-sistêmico (p. ex. metabolismo hepático) e/ou mesmo serem substratos de transportadores de efluxo em nível de enterócitos, os quais podem afetar a biodisponibilidade e, conseqüentemente, a eficácia terapêutica, ou mesmo implicar maior risco de toxicidade.

À medida que os antineoplásicos orais são mais frequentemente usados, os riscos de interações aumentam, principalmente, porque outros medicamentos são coadministrados no contexto extra-hospitalar, sem supervisão do médico assistente ou do farmacêutico clínico.

Ademais, é importante salientar que a estimativa para 2025 é a de que o número de pessoas diagnosticadas com câncer aumentará em 50% em razão do envelhecimento populacional e do aumento dos fatores ambientais relacionados ao estilo de vida<sup>8</sup>. Com isso, é evidente que a população idosa representa uma parcela significativa dos pacientes oncológicos, ao mesmo tempo que maior é a prevalência de comorbidades e polifarmácia na população geriátrica. Por definição, a polifarmácia é conceituada como uso cotidiano de quatro ou mais medicamentos de venda livre, prescritos e/ou tradicionais ao mesmo tempo por um paciente<sup>1</sup>. Indubitavelmente, a polifarmácia pode ser considerada um problema em todas as faixas etárias, principalmente em idosos, bem como esse é um dos principais fatores de risco de interações medicamentosas. Outros fatores incluem: o não uso de ferramentas de identificação dos mecanismos de causalidade e de listas de potenciais interações conhecidas. Assim, a população geriátrica é mais vulnerável à ocorrência de eventos adversos a medicamentos, o que pode influenciar no prognóstico da doença neoplásica e na tolerância ao tratamento.

Preocupante é o fato de que são escassos os estudos dedicados a delinear o perfil de interações medicamentosas envolvendo antineoplásicos, mas também os estudos que há disponíveis não são capazes de abarcar os distintos contextos terapêuticos praticados nos diferentes serviços hospitalares. Assim sendo, o desconhecimento do perfil das interações entre fármacos em uso por pacientes em tratamento oncológico pode implicar maior risco de insucesso terapêutico e/ou de eventos adversos, os quais poderiam ser prevenidos por meio de prescrição racional, de revisão da farmacoterapia em uso e da orientação profissional fornecida ao paciente com relação aos medicamentos de venda livre a serem evitados. Frente a isso, compreende-se que, mediante o conhecimento a respeito do perfil dessas interações, poder-se-á otimizar a segurança e eficácia do tratamento oncológico, mas também reduzir risco de interações com potenciais desfechos clínicos indesejáveis.

Diante do exposto, a relevância desta pesquisa é justificada pela necessidade de investigação de possíveis interações indesejáveis a partir dos medicamentos em uso documentadas nos prontuários dos pacientes acompanhados ambulatorialmente. O desconhecimento de informações quantitativas e qualitativas acerca do perfil clínico dos paciente e do perfil das interações medicamentosas aumenta o risco de eventos adversos. Por outro lado, o conhecimento a respeito disso, contribui para que o médico assistente considere possíveis estratégias de prevenção de potenciais eventos adversos oriundos de interações medicamentosas. Nessa perspectiva, o objetivo deste estudo consistiu em caracterizar o perfil clínico, sociodemográfico dos pacientes e o perfil farmacológico das interações indesejáveis envolvendo antineoplásicos orais, bem como descrever a gravidade dos mecanismos das interações identificadas, considerando uma amostra de pacientes acompanhados no ambulatório de oncologia de um hospital universitário.

## Métodos

Desenvolveu-se um estudo transversal, quantitativo e descritivo, o qual foi realizado no ambulatório de oncologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) vinculado à Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). A investigação foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HC-UFPE, sob número de certificado de apresentação de apreciação ética (CAAE): 75954923.8.0000.8807, com parecer favorável emitido no dia 28 de novembro de 2023.

Foram considerados elegíveis os prontuários de pacientes acompanhados no ambulatório de oncologia clínica do HC-UFPE vinculado à EBSERH durante o período de janeiro de 2023 a abril de 2024. Foram excluídos os prontuários de pacientes sem registro de medicamentos em uso, que apresentavam apenas um fármaco em uso, com uso exclusivo de fármacos antineoplásicos intravenosos e aqueles pacientes ou que não utilizaram antineoplásico oral no período estabelecido.

Por meio de consulta ao Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHUX), foram coletados os seguintes dados: terapia antineoplásica (quimioterápica e terapia hormonal), demais medicamentos em uso (não antineoplásicos), comorbidades, idade, sexo, tipo de neoplasia conforme localização primária. No entanto, informações relacionadas ao estadiamento clínico da doença não foram incluídas na coleta, devido à ausência de padronização do registro em prontuário eletrônico. Essa limitação é relevante, considerando que pacientes em estágio metastático tendem a apresentar maior número de comorbidades, uso mais intenso de medicamentos e maior risco de eventos adversos.

A variável dependente da investigação consiste na presença de interações medicamentosas potenciais indesejadas entre fármacos antineoplásico orais e outros medicamentos em uso concomitante. Essas interações foram identificadas por meio do *software Drugs Interaction Checker* (Drug.com®), cuja base de dados integra fontes como *Micromedex*, *Cerner Multum*, *American Society of HealthSystem Pharmacists* (ASHP) e outras. A partir das informações disponíveis na base de dados consultada, as interações foram classificadas quanto à gravidade (menor, moderada e maior) e ao mecanismo de ação (farmacocinético, farmacodinâmico ou misto).

As variáveis independentes incluíram as características sociodemográficas dos pacientes (sexo e idade) comorbidades registradas, tipo de neoplasia e farmacoterapia utilizada (fármacos antineoplásicos e não antineoplásicos), bem como a quantidade total de medicamentos em uso.

A coleta foi realizada por uma dupla de pesquisadores, por meio de duplo registro de, a partir do banco de dados institucional especificado, com o objetivo de minimizar o viés de seleção e garantir a padronização e confiabilidade dos dados obtidos. No mais, admite-se a possibilidade de viés de informação, em decorrência da heterogeneidade dos registros encontrados nos prontuários eletrônicos, especialmente aqueles relacionados ao estadiamento da doença e presença de metástase.

Os dados foram tabulados no Microsoft Excel® para Microsoft 365 MSO (Versão 2305 Build 16.0.16501.20074), sendo submetidos análise descritiva. Para isso, foram determinadas as frequências absolutas e relativas das interações classificadas como moderadas e graves, além da distribuição dos mecanismos farmacológicos envolvidos e dos principais efeitos clínicos potenciais. Os resultados obtidos são apresentados nas Tabelas 1 e 2.

**Tabela 1.** Características sociodemográficas e clínicas da amostra (232 pacientes).

Características	Valores	
Idade em anos (média aritmética)	65,5	
<b>Sexo</b>	%	n
Feminino	74,5	173
Masculino	25,4	59
<b>Tipos de neoplasias sólidas</b>	%	n
Câncer de mama	68,5	159
Câncer de próstata	19,8	46
Câncer colorretal	6,9	16
Câncer de endométrio	1,7	04
Outros	3,0	07
<b>Comorbidades mais prevalentes</b>	%	n
Hipertensão arterial sistêmica	63,8	148
Diabetes mellitus	29,7	69
Dislipidemia	18,5	43
Obesidade	5,6	13
Doenças da tireoide	5,6	13
Depressão	4,3	10
Osteoporose	4,3	10
<b>Farmacoterapia</b>	%	n
Frequência de polifarmácia	59,0	137
Frequência de interações medicamentosas	23,3	54

## Resultados

Foram consultados um total de 581 prontuários considerados elegíveis para investigação. Desse total, foram aplicados os critérios de excluídos conforme definido em metodologia. Dessa forma, 232 prontuários foram finalmente incluídos na análise, conforme o processo metodológico esquematizado no fluxograma (Figura 01).

Mais da metade (65,1%) dos participantes são idosos ( $\geq 60$  anos). A média de idade foi de 65,5 anos. Quanto ao sexo, 74,5% ( $n = 173$ ) são do sexo feminino e 25,4% ( $n = 59$ ), masculino. Os pacientes faziam uso de um dos seguintes antineoplásicos orais: tamoxifeno (TMX), anastrozol, ciclofosfamida, exemestano, vinorelbina capecitabina e bicalutamida.

No que concerne ao perfil clínico dos pacientes, todos os pacientes apresentavam diagnóstico de neoplasias sólidas, as classificações mais frequentes foram: Câncer de mama (68,5%); Câncer de próstata (19,8%); Câncer colorretal (6,9%), câncer de endométrio (1,7%) e outros (3,0%).

As comorbidades mais frequentes registradas em prontuário foram: hipertensão arterial sistêmica (63,8%); diabetes mellitus (29,7%), dislipidemia (18,5%), doenças da tireoide (5,6%), obesidade (5,6%), depressão (4,3%), Osteoporose (4,3%). A maioria dos pacientes (59%) estava em uso de 4 (quatro) ou mais fármacos, o que caracteriza a condição de polifarmácia.

Neste estudo, foram identificadas interações medicamentosas na farmacoterapia de 23,3% ( $n = 54$ ) do total de prontuários incluídos no estudo, representando uma frequência absoluta de 63 interações medicamentosas, envolvendo os antineoplásicos orais supracitados.

**Tabela 02.** Descrição das potenciais interações medicamentosas indesejáveis identificadas envolvendo antineoplásicos orais.

Interação	Efeito clínico	Gravidade	Mecanismo	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Bicalutamida + sinvastatina	Maior risco de hepatotoxicidade e rabdomiólise	moderada	farmacocinético	13	20,6
Capecitabina + hidroclorotiazida	Prolonga supressão da medula óssea	moderada	desconhecido	09	14,2
TMX* + duloxetine	Reduz níveis séricos do endoxifeno.	maior	farmacodinâmico	05	7,9
TMX + escitalopram	Prolonga intervalo QTc†	moderada	farmacodinâmico	04	6,3
TMX + venlafaxina	Prolonga intervalo QTc	moderada	farmacodinâmico	03	4,6
TMX + amitriptilina	Prolonga intervalo QTc	moderada	farmacodinâmico	02	3,1
Capecitabina + Pantoprazol	Reduz absorção do antineoplásico	moderada	farmacocinético	02	3,1
Bicalutamida + cilostazol	Aumenta níveis plasmáticos do cilostazol	moderada	farmacocinético	02	3,1
TMX + trazodona	Prolonga intervalo QTc	moderada	farmacodinâmico	01	1,5
TMX + hidroxiloroquina	Prolonga intervalo QTc	maior	farmacodinâmico	01	1,5
TMX + ciprofloxacino	Prolonga intervalo QTc	moderada	farmacodinâmico	01	1,5
TMX + paroxetina	Reduz níveis séricos do endoxifeno.	moderada	farmacocinética	01	1,5
TMX + dexametasona	Reduz níveis séricos do endoxifeno.	moderada	farmacocinética	01	1,5
TMX + risperidona	Prolonga intervalo QTc	moderada	farmacodinâmico	01	1,5
TMX + mirtazapina	Prolonga intervalo QTc	moderada	farmacodinâmico	01	1,5
TMX + sertralina	Reduz níveis séricos do endoxifeno.	maior	farmacocinético	01	1,5
TMX + fluoxetina	Reduz níveis séricos do endoxifeno.	maior	farmacocinético	01	1,5
TMX + fluconazol	Prolonga intervalo QTc	moderada	farmacodinâmico	01	1,5
Ciclofosfamida + Ciclosporina	Reduz níveis séricos da ciclosporina.	moderada	desconhecido	01	1,5
Exemestano + dexametasona	Reduz níveis séricos do exemestano	moderada	farmacocinético	01	1,5
Vinorelbina + Carbamazepina	Reduz níveis plasmático da vinorelbina	moderada	farmacocinético	01	1,5
Vinorelbina + Rosuvastatina	Risco aumentado de neuropatia	moderada	farmacodinâmico	01	1,5
Vinorelbina + dexametasona	Reduz níveis séricos da vinorelbina	moderada	farmacocinético	01	1,5
Capecitabina + clortalidona	Prolonga supressão da medula óssea	moderada	desconhecido	01	1,5
Bicalutamida + amitriptilina	Prolonga intervalo QTc	moderada	farmacodinâmico	01	1,5
Bicalutamida + metotrexato	Risco aumentado de hepatotoxicidade	moderada	farmacocinético	01	1,5
Bicalutamida + quetiapina	Aumenta níveis séricos da quetiapina	moderada	farmacocinético	01	1,5
Bicalutamida + tramadol	Prolonga intervalo QTc	moderado	farmacocinético	01	1,5
Bicalutamida + escitalopram	Prolonga intervalo QTc	moderado	farmacodinâmico	01	1,5
Bicalutamida + mirabegron	Aumenta níveis séricos do mirabegron	menor	farmacocinético	01	1,5
Bicalutamida + nortriptilina	Prolonga intervalo QTc	moderado	farmacodinâmico	01	1,5
<b>Total</b>				<b>63</b>	<b>100</b>

\* TMX: Tamoxifeno. †QTc: QT cardíaco

Assim, foram verificados um total 31 tipos de interações medicamentosas distintas, bem como foram descritos os seus potenciais efeitos clínicos indesejáveis e frequências relativas e absolutas (Tabela 01).

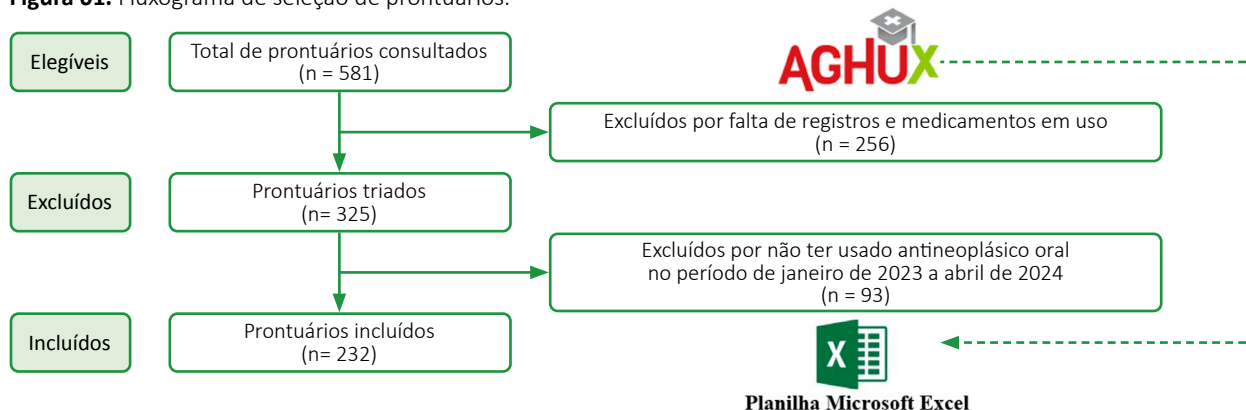
Foi possível observar, também, que os medicamentos antineoplásicos com maior frequência de interações foram o tamoxifeno e a bicalutamida, presentes em 38,0% e 35,0%, respectivamente, das interações medicamentosas identificadas. Dentre os fármacos não antineoplásicos envolvidos com maior frequência de interações verificadas, destaca-se a sinvastatina, a hidroclorotiazida e a duloxetine, representando 20,6% (n = 13), 14,2% (n = 09), 7,9% (n = 05), respectivamente. Em relação à gravidade das interações, identificou-se que 16,1% (n = 05) eram classificadas como maiores/graves; 80% (n = 25) eram avaliadas como interações moderadas e 3,2% (n = 01) de menor gravidade.

No que concerne aos mecanismos farmacológicos, observa-se que um pouco mais da metade das interações compartilham mecanismos farmacodinâmicos (51,6%).

Além disso, constata-se que as interações farmacocinéticas totalizam um percentual de 38,7% e que 9,7% das interações envolviam mecanismos desconhecidos. Do total de interações medicamentosas identificadas, cerca de 48,0% (n= 15) tem potencial de prolongar o intervalo QT cardíaco (QTc), bem como cerca de 32,0% (n= 10) das interações têm como potencial desfecho a redução da eficácia de um dos antineoplásicos antineoplásico.

Destaca-se que a maioria das interações medicamentosas no grupo de pacientes em uso de tamoxifeno para o tratamento do câncer de mama envolveram fármacos antidepressivos, cuja combinação está implicada na redução dos níveis séricos do metabólito ativo do tamoxifeno (endoxifeno) ou no prolongamento do intervalo QTc (Tabela 02). Desses antidepressivos, o mais frequente foi a duloxetine (7,9%), seguido do escitalopram (6,3%), venlafaxina (4,6%) e amitriptilina (3,1%). Tais fármacos são comumente prescritos com a finalidade de atenuar os efeitos colaterais decorrentes do uso de tamoxifeno, especialmente, o fogacho, assim como são úteis no tratamento do transtorno de humor depressivo.

**Figura 01.** Fluxograma de seleção de prontuários.



AGHUX = Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários.

## Discussão

No presente estudo, a frequência de interações medicamentosas foi relativamente baixa, acometendo um percentual de aproximadamente um quarto da amostra incluída de pacientes em tratamento oncológico com antineoplásicos orais. Salienta-se que a frequência das interações identificadas na amostra sofre significativa influência da exclusão de prontuários em que foi verificada ausência de registros de medicamentos em uso pelos pacientes. Isso porque um número maior de prontuários incluídos poderia contribuir para uma amostra considerável com possíveis interações, caso apresentassem os dados imprescindíveis aos objetivos pesquisa. Não obstante, os resultados obtidos permitiram depreender análises clinicamente relevantes.

É consenso que o endoxifeno (4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno) seja o principal metabólito ativo do tamoxifeno e que a biotransformação hepática desse pró-fármaco é mediada principalmente, sobretudo, pela CYP2D6 e, em parte, pela CYP3A4<sup>9</sup>. Dentre os fármacos mais implicados nesse tipo de interação farmacocinética com o TMX, destaca-se os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), os quais são inibidores do CYP2D6 reconhecidamente<sup>10</sup>. Portanto, teoricamente, a eficácia do tamoxifeno pode ser afetada pelo uso concomitante de inibidores de CYP2D6 devido à diminuição na exposição ao endoxifeno.

Os fármacos inibidores dessa isoforma de CYP poderiam, em tese, reduzir a ativação do tamoxifeno. São exemplos de inibidores fortes da CYP2D6: amitriptilina, fluoxetina e paroxetina; são inibidores moderados bupropiona, duloxetina e sertralina; inibidores fracos incluem o citalopram, escitalopram, venlafaxina, desvenlafaxina e a fluvoxamina<sup>11</sup>. Portanto, há plausibilidade biológica que justifique evitar a combinação de TMX com inibidores de CYP2D6, uma vez que essa interação resulta em redução da formação do metabólito ativo<sup>12</sup>.

Alguns estudos publicados, no entanto, questionam se essa interação entre antidepressivo e TXM se traduz em aumento da recorrência de câncer de mama. Exemplo disso, destaca-se uma coorte com 16.887 mulheres que uso antidepressivos e 2.946 mulheres que desenvolveram câncer de mama no decorrer do período de 14 anos, não foi encontrado risco estatisticamente aumentado de câncer de mama entre as mulheres que usaram paroxetina e TXM<sup>13</sup>.

Esses dados sugerem que embora exista fundamentação farmacológica para cautela, a relevância clínica da interação entre TXM e inibidores do CYP2D6 ainda é objeto de debate na literatura.

Quase metade das interações medicamentosas identificadas neste estudo tem como potencial desfecho o prolongamento intervalo QTc, que é assim considerado se > 470 ms em mulheres e > 450ms em homens<sup>14</sup>. Essa repolarização prolongada aumenta o risco de deflagrar *torsades de pointes* (TdP), isto é, uma taquicardia ventricular polimórfica que pode culminar em fibrilação ventricular e em morte cardíaca súbita<sup>15</sup>.

A farmacoterapia, para além do evento clínico da interação, é uma causa importante de QTc longo. É verdade que, embora algumas interações possam estar associadas a esse efeito adverso grave, são escassas as evidências que sustentem a frequência clinicamente significativa da síndrome do intervalo QTc longo, considerando-se o risco como potencial apenas, ao mesmo tempo que o benefício da terapia pode superar, em alguns casos, o suposto risco<sup>16</sup>. Os fármacos identificados neste estudo os quais aumentam o risco de prolongamento do intervalo QTc isoladamente e, sobretudo, quando administrados junto com TMX, incluem ISRSs, amitriptilina, venlafaxina, trazodona, mirtazapina, hidroxycloquina e ciprofloxacino.

De fato, tanto o uso de TMX quanto o uso de ISRS, independentemente, podem prolongar o intervalo QTc, assim como o uso combinado desses medicamentos pode resultar em risco aumentado desse efeito adverso. O risco de prolongamento do intervalo QTc em pacientes com câncer de mama tratados com TMX e em uso de ISRS pode somar um aumento de 12,4 ms, em média, em relação ao valor máximo fisiológico do intervalo QTc, sendo mais pronunciado com paroxetina, escitalopram e citalopram, porém não atingindo valores superiores a 500 ms<sup>17</sup>. Esse risco precisa ser considerado, uma vez que os antidepressivos ISRS são frequentemente utilizados na população oncológica para tratamento de depressão, o que contribui para maior probabilidade de ocorrer essa interação.

Uma coorte prospectiva, evidenciou que a terapia com privação androgênica (TPA) está associada ao prolongamento do intervalo QTc em 7,4 ms (com intervalo de confiança de 95% 0,08 a 14,7; p = 0,048) em relação àqueles que não fizeram uso dessa terapia<sup>18</sup>.

O efeito biológico da testosterona tem associação inversa à duração do intervalo QTc, tendo em vista que o papel fisiológico na preservação da repolarização ventricular em pacientes do sexo masculino<sup>19</sup>. Nesse sentido, é plausível que a redução do efeito da testosterona (hipogonadismo masculino), incluindo durante o uso de TPA, está associada ao prolongamento do intervalo QTc. Outra coorte prospectiva concluiu que a TPA pode atuar como fator de risco para prolongamento do intervalo QTc e, por conseguinte, maior o risco de torsades de pointes (TdP).

Pacientes com câncer de próstata apresentam alto risco de interações medicamentosas potenciais. Entre os desfechos relacionados a mecanismos farmacodinâmicos, destaca-se a associação de dois ou mais fármacos que prolongam o intervalo QTc, resultando em efeitos aditivos ou potencializados. Sabe-se que TPA foi associada ao prolongamento do intervalo QTc<sup>18</sup>. Além disso, o TMX também bloqueia o canal de potássio que regula correntes de repolarização (Ikr), podendo também prolongar o intervalo QTc<sup>20</sup>.

Os medicamentos que prolongam o intervalo QTc são classificados, conforme o risco de indução de TdP, em três categorias: “conhecido”, “possível” ou “condicional”. A classificação “conhecido” é atribuída a fármacos com evidência substancial de associação com TdP; “possível”, quando há evidência de prolongamento do QTc, mas sem demonstração clara de risco de TdP; e “condicional” quando o risco de TdP depende de condições específicas, como dose elevada, interações medicamentosas ou predisposição individual<sup>21</sup>. Assim sendo, o escitalopram e o citalopram são classificados como de risco conhecido de prolongamento do QTc; a venlafaxina, imipramina, nortriptilina e tamoxifeno são classificados como de risco possível; e a paroxetina, amitriptilina, sertralina, fluoxetina e são classificados como de risco condicional<sup>17</sup>.

A bicalutamida pertence à primeira geração de antineoplásicos anti-androgênicos não esteroides. Embora sejam limitadas, há evidências na literatura de que este fármaco pode prolongar o intervalo QTc, em razão de seu efeito antiandrogênico. Por isso, a associação com outros fármacos que prolongam o intervalo QTc pode resultar em efeito aditivo ou potencializador desse efeito adverso, por mecanismo farmacodinâmico. Na amostra analisada, são exemplos desses fármacos, cuja interação com bicalutamida foi identificada, os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina), tramadol e escitalopram.

Não obstante, é importante considerar outros fatores, que não se limitam isoladamente aos medicamentos em uso, os quais contribuem para o QTc longo. Por exemplo, fatores intrínsecos ao indivíduo, como idade > 65 anos, sexo feminino, QT longo congênito; grau de prolongamento do intervalo QT associado ao medicamento; e, evidentemente, a existência de interações farmacocinética e farmacodinâmica que podem aumentar o risco de prolongamento<sup>15</sup>. Além disso, apesar da relevância desse evento clínico, são escassos na literatura dados clínicos robustos que quantifiquem diretamente a mortalidade atribuída exclusivamente a tais interações medicamentosas.

A ocorrência de interações medicamentosas foi associada diretamente com o número de medicamentos utilizados concomitantemente. Nesse sentido, mais da metade (59%) dos pacientes estão em polifarmácia. Isso é consonante com a literatura disponível, haja vista que a polifarmácia consiste em uma das variáveis associadas a eventos clínicos adversos mais comum em idosos com câncer, sendo um significativo preditor independente de danos<sup>22,23</sup>. Isto posto, convém salientar que a média de idade da amostra incluída neste estudo é de 65,5 anos.

Decerto, esses pacientes são mais propensos a ter fragilidades, comorbidades, síndromes geriátricas do que pacientes idosos não oncológicos, de tal forma que a população onco geriátrica está sob risco alto de eventos adversos secundários às possíveis interações indesejadas.

Verifica-se que a interação com maior frequência na amostra analisada consistiu na associação de bicalutamida com a sinvastatina (Tabela 2). A lesão hepática aguda induzida por bicalutamida, embora seja raro, é um efeito adverso relatado na literatura<sup>24</sup>. As estatinas induzem aumento de aminotransferases, que autolimitado após suspensão do fármaco, sugerindo lesão de hepatócitos, principalmente em doses mais altas<sup>25,26</sup>. Apenas 3% dos pacientes apresentava aumento de aminotransferase mais de 3 vezes o limite superior de normalidade<sup>27</sup>.

Ademais, dados *in vitro* sugerem que o enantiômero (R)-bicalutamida tem o potencial de inibir o CYP3A4, logo, teoricamente, poderia aumentar as concentrações de inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) que são metabolizadas por esse citocromo P450<sup>27</sup>. Porém, não há qualquer estudo publicado em que tenham sido avaliada significância clínica dessa suposta interação entre estatina e a bicalutamida. Portanto, o fato de essa ter sido identificada como uma interação medicamentosa potencial e frequente na amostra estudada não implica necessariamente que tenha impacto clinicamente significativo.

Dentre as interações identificadas, algumas delas não apresentavam mecanismos farmacológicos conhecidos e descritos na literatura disponível (Tabela 2). Um exemplo disso é o suposto efeito dos tiazídicos (hidroclorotiazida e clortalidona) em prolongar a supressão da medula óssea induzida pela capecitabina. Outro exemplo consiste na coadministração da ciclofosfamida e ciclosporina, em que o primeiro reduz a concentração do segundo fármaco.

Por mecanismos de ação distintos, a vinorelbina e as estatinas podem provocar neuropatia periférica. As quimioterapias que têm como alvo os microtúbulos, como os alcaloides da vinca, podem causar como efeito colateral proeminente a neuropatia periférica, cuja patogênese não é bem compreendida<sup>28</sup>. No contexto clínico, o paciente é submetido a combinações de medicamentos que isoladamente podem causar neuropatia periférica. O principal exemplo são os inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas), que consiste em uma das classes mais comumente prescritas, cujo uso prolongado pode resultar em neuropatia periférica. A patogênese desse efeito adverso associada à estatina não é bem compreendida<sup>29</sup>.

De fato, há evidências de que os IBPs podem diminuir a eficácia da capecitabina, em razão do mecanismo farmacocinético reconhecido. Apesar de, neste estudo, ser baixa a frequência da interação envolvendo o uso de IBPs por pacientes tratados com capecitabina (3,1%), a importância clínica dessa interação é significativa. Isso porque vários estudos sobre CCR evidenciaram menor sobrevida livre de progressão e global quando os IBPs são utilizados por pacientes oncológicos tratados com capecitabina em relação à monoterapia com o mesmo quimioterápico *vira oral* e em relação ao esquema quimioterápico com 5-FU – metabólito ativo – *via endovenosa*.

Diferentes estudos mostraram o impacto dos IBPs na farmacocinética e na eficácia da capecitabina. Um estudo retrospectivo de 298 prontuários de pacientes elegíveis com câncer colorretal (CCR) em estágio inicial (estágios I-III) tratados

com capecitabina em monoterapia adjuvante, verificou-se redução estatisticamente significativa na sobrevida livre de recorrência de 05 anos em comparação com aqueles que não tomaram IBPs<sup>30</sup>.

Outra coorte retrospectiva em que 70 pacientes foram incluídos, mostrou que a supressão da acidez gástrica na vigência do tratamento com capecitabina reduziu sobrevida livre de progressão diminuída bem como foi associada a uma diminuição numérica na sobrevida global, em relação àqueles que não estavam em uso de terapia antiácida<sup>31</sup>.

Além disso, dois outros estudos compararam a influência do IBP sobre a eficácia do quimioterápico via oral (capecitabina) e via endovenosa (5-fluoracil). O primeiro deles é uma coorte retrospectiva de prontuários de 389 pacientes com CCR estágio II e III que receberam CapeOx (capecitabina, oxaliplatina intravenosa) ou FOLFOX (5-FU intravenoso, leucovorina, oxaliplatina) adjuvante. Esse estudo mostrou que os IBPs afetaram negativamente a sobrevida livre de recorrência em pacientes tratados com CapeOx, mas não impactaram significativamente naqueles pacientes tratados com FOLFOX<sup>32</sup>. Uma análise *Post Hoc* de um ensaio clínico randomizado, evidenciou interação significativa entre o uso de IBP e mXELIRI (capecitabina + irinotecano), com pior sobrevida livre de progressão e em termos de sobrevida global quando comparado com FOLFIRI (leucovorina, 5-FU intravenoso e irinotecano) em uso de IBP<sup>33</sup>. Portanto, os estudos acima, em suma, sugerem haver interação clinicamente significativa entre IBPs e capecitabina impactando negativamente na eficácia quimioterápica da capecitabina, particularmente em razão do mecanismo farmacocinético reconhecido.

Em última análise, este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Trata-se de uma amostra única, obtida em um serviço hospitalar específico, o que pode limitar generalização dos achados para outros contextos hospitalares, principalmente, considerando variações de protocolos de tratamento, perfil dos pacientes e mecanismos de controle de interações medicamentosas instituídos por cada serviço de farmácia clínica e oncológica.

Ademais, o delineamento transversal não permite determinar relações de causalidade entre as variáveis analisadas. Outro ponto é a possível subnotificação de interações medicamentosas uma vez que o estudo se baseou em registros clínicos e prescrições disponíveis em prontuário eletrônico. Por fim, é importante ressaltar que os efeitos adversos relacionados às interações medicamentosas identificadas neste estudo não foram verificados no contexto clínico onde se procedeu a coleta de dados. Isso em razão da proposta metodológica e objetivo do estudo, mas também pelo fato de que as repercussões clínicas decorrentes dessas interações são presumíveis teoricamente com base nas evidências científicas disponíveis.

## Conclusão

A frequência das interações medicamentosas potenciais em pacientes oncológicos em terapia com antineoplásico oral foi baixa. Apesar disso, a amostra de prontuários incluída nesse estudo representou menos da metade do total de prontuário inicialmente elegíveis, haja vista que a maioria foi excluído por não conter registro dos medicamentos em uso. Por outro lado, verifica-se alta prevalência de fatores de risco, tais como polifarmácia, número de comorbidades, e número de pessoas idosas na amostra analisada, os quais estão intimamente associados com maior risco de efeitos indesejáveis relacionados às interações medicamentosas identificadas.

As interações medicamentosas descritas envolvem principalmente antidepressivos comumente prescritos, cuja interação com antineoplásicos como tamoxifeno ou bicalutamida, aumenta o risco de prolongamento do intervalo QTc, por mecanismos distintos. Ainda que esse seja um efeito clínico adverso presumível teoricamente, não se pode desprezá-lo na prática clínica, haja vista que está fortemente associado a ocorrência de arritmias malignas e morte súbita. Outros potenciais efeitos indesejáveis identificados, que farmacêutico clínico e prescritores precisam estar atentos, incluem a mielossupressão, a hepatotoxicidade, neuropatia e redução da concentração sérica do metabólito ativo do tamoxifeno.

A despeito de essas serem possíveis e eventuais repercussões estarem relacionadas às interações medicamentosas identificadas, o risco-benefício precisa ser considerado durante o seguimento ambulatorial. Decerto, o conhecimento de tais interações tem como objetivo principal auxiliar o médico assistente no processo de tomada de decisão clínica ante aos efeitos indesejáveis teoricamente presumíveis, de modo a minimizar potenciais desfechos clínicos indesejáveis aos pacientes e, dessa forma, não apenas otimizar o tratamento oncológico, como também propiciar maior segurança na prescrição e, assim, no processo de cuidado oncológico.

## Fontes de financiamento

Essa pesquisa foi financiada pela Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação (Propesqi) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

## Colaboradores

Concepção e projeto, análise e interpretação dos dados: Silva HD, Júnior, LA. Redação do artigo e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual: Silva HD, Azevedo LF, Lemos MC, Amaral VV, Júnior, LA.

## Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

## Referências

1. World Health Organization. Medication without harm: policy brief. Geneva: WHO; 2023.
2. Kim SH, Suh Y, Ah YM, et al. Real-world prevalence of potential drug-drug interactions involving oral antineoplastic agents: a population-based study. Support Care Cancer. 2020;28(8):3617-3626. doi:10.1007/s00520-019-05204-2



3. Mousavi S, Ghanbari G. Potential drug-drug interactions among hospitalized patients in a developing country. *Caspian J Intern Med.* 2017;8(4):282-288. doi:10.22088/cjim.8.4.282
4. World Health Organization. Reporting and learning systems for medication errors: the role of pharmacovigilance centres. Geneva: WHO; 2014.
5. Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(7):546-558. doi:10.1038/nrc1887
6. Katzung B. G. e Vanderah, T. W. *Farmacologia Básica e Clínica.* Porto Alegre: AMGH, 2022.
7. Leal KD, Leopoldino RW, Martins RR, et al. Potential intravenous drug incompatibilities in a pediatric unit. *Einstein.* 2016;14(2):185-189. doi:10.1590/S1679-45082016AO3723
8. Rezende LFM, Lee DH, Louzada MLDC, et al. Proportion of cancer cases and deaths attributable to lifestyle risk factors in Brazil. *Cancer Epidemiol.* 2019;59:148-157. doi:10.1016/j.canep.2019.01.021
9. Hansten PD. The Underrated Risks of Tamoxifen Drug Interactions. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2018;43(5):495-508. doi:10.1007/s13318-018-0475-9
10. Sanchez-Spitman AB, Swen JJ, Dezentje VO, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacogenetics of tamoxifen and endoxifen. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019;12(6):523-536. doi:10.1080/17512433.2019.1610390
11. Irarrázaval O ME, Gaete G L. Elección del mejor antidepressivo en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno: revisión de la evidencia básica y clínica. *Rev Med Chil.* 2016;144(10):1326-1335. doi:10.4067/S0034-98872016001000013
12. Van Leeuwen RWF, le Comte M, Reyners AKL, et al. Evidence- and consensusbased guidelines for drug-drug interactions with anticancer drugs; A practical and universal tool for management. *Semin Oncol.* 2022;49(2):119-129. doi:10.1053/j.seminoncol.2022.03.002
13. Haque R, Shi J, Schottinger JE, et al. Tamoxifen and Antidepressant Drug Interaction in a Cohort of 16,887 Breast Cancer Survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2015;108(3):d337. doi:10.1093/jnci/d337
14. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793-2867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316
15. Khatib R, Sabir FRN, Omari C, et al. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. *Postgrad Med J.* 2021;97(1149):452-458. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138661
16. Armahizer MJ, Seybert AL, Smithburger PL, et al. Drug-drug interactions contributing to QT prolongation in cardiac intensive care units. *J Crit Care.* 2013;28(3):243-249. doi:10.1016/j.jcrc.2012.10.014
17. Hussaarts KGAM, Berger FA, Binkhorst L, et al. The Risk of QTc-Interval Prolongation in Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen in Combination with Serotonin Reuptake Inhibitors. *Pharm Res.* 2019;37(1):7. doi:10.1007/s11095-019-2746-9
18. Gagliano-Jucá T, Trivison TG, Kantoff PW, et al. Androgen Deprivation Therapy Is Associated With Prolongation of QTc Interval in Men With Prostate Cancer. *J Endocr Soc.* 2018;2(5):485-496. doi:10.1210/js.2018-00039
19. Salem JE, Alexandre J, Bachelot A, et al. Influence of steroid hormones on ventricular repolarization. *Pharmacol Ther.* 2016;167:38-47. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.07.005
20. Grouthier V, Lebrun-Vignes B, Glazer AM, et al. Increased long QT and torsade de pointes reporting on tamoxifen compared with aromatase inhibitors. *Heart.* 2018;104(22):1859-1863. doi:10.1136/heartjnl-2017-312934
21. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(13):1639-1650. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.063
22. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):827-834. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0324
23. Ramsdale E, Mohamed M, Yu V, et al. Polypharmacy, Potentially Inappropriate Medications, and Drug-Drug Interactions in Vulnerable Older Adults With Advanced Cancer Initiating Cancer Treatment. *Oncologist.* 2022;27(7):e580-e588. doi:10.1093/oncolo/oyac053
24. Hussain S, Haidar A, Bloom RE, et al. Bicalutamide-induced hepatotoxicity: A rare adverse effect. *Am J Case Rep.* 2014;15:266-270. doi:10.12659/AJCR.890679
25. Karahalil B, Hare E, Koç G, et al. Hepatotoxicity associated with statins. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2017;68(4):254-260. doi:10.1515/aiht-2017-68-2994
26. Averbukh LD, Turshudzhyan A, Wu DC, et al. Statin-induced Liver Injury Patterns: A Clinical Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2022;10(3):543-552. doi:10.14218/JCTH.2021.00271
27. Cockshott ID. Bicalutamide: clinical pharmacokinetics and metabolism. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(13):855-878. doi:10.2165/00003088-200443130-00003
28. Brewer JR, Morrison G, Dolan ME, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. *Gynecol Oncol.* 2016;140(1):176-183. doi:10.1016/j.ygyno.2015.11.011
29. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, et al. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology.* 2002;58(9):1333-1337. doi:10.1212/wnl.58.9.1333

30. Sun J, Ilich AI, Kim CA, et al. Concomitant Administration of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine is Associated With Increased Recurrence Risk in Early Stage Colorectal Cancer Patients. *Clin Colorectal Cancer.* 2016;15(3):257-263. doi:10.1016/j.clcc.2015.12.008
31. Rhinehart HE, Phillips MA, Wade N, et al. Evaluation of the clinical impact of concomitant acid suppression therapy in colorectal cancer patients treated with capecitabine monotherapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(8):1839-1845. doi:10.1177/1078155218818237
32. Wong GG, Ha V, Chu MP, et al. Effects of Proton Pump Inhibitors on FOLFOX and CapeOx Regimens in Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2019;18(1):72-79. doi:10.1016/j.clcc.2018.11.001
33. Kim SY, Lee JS, Kang J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Efficacy of Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Post Hoc Analysis of a Randomized Phase III Trial (AXEPT). *Oncologist.* 2021;26(6):e954-e962. doi:10.1002/onco.13735