

Utilização de medicamentos alopáticos em concomitância com antineoplásicos frente às neoplasias de mama e próstata: uma revisão de literatura

Use of allopathic drugs concomitantly with antineoplastic drugs against breast and prostate cancer: a review of the literature

DOI: 10.46919/archv3n2espec-002

Recebimento dos originais: 31/01/2022

Aceitação para publicação: 28/02/2022

Iran Alves da Silva

Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA)
Endereço: Av. Portugal, 1019 - Universitário, Caruaru - PE, CEP: 55016-901
E-mail: iranalvesdasilva0@gmail.com

Lidiana Lúcia da Silva

Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA)
Endereço: Av. Portugal, 1019 - Universitário, Caruaru - PE, CEP: 55016-901
E-mail: 2018107177@app.asc.es.edu.br

Carolayne da Silva Laurentino

Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA)
Endereço: Av. Portugal, 1019 - Universitário, Caruaru - PE, CEP: 55016-901
E-mail: carolaynelaurentino2012@hotmail.com

Gabriela Quirino Alves

Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA)
Endereço: Av. Portugal, 1019 - Universitário, Caruaru - PE, CEP: 55016-901
E-mail: gabrielaquirino11@gmail.com

Jenyffer Kyara Chaves Brito

Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA)
Endereço: Av. Portugal, 1019 - Universitário, Caruaru - PE, CEP: 55016-901
E-mail: 2018207191@app.asc.es.edu.br

Rozana Firmino de Souza Sultanun

Instituição: Faculdade Penambucana de Saúde (FPS)
Endereço: Av. Mal. Mascarenhas de Moraes, 4861 - Imbiribeira, Recife - PE, CEP: 51150-000
E-mail: rozanasultanun@gmail.com

Jaíne Arruda Melo

Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA)
Endereço: Av. Portugal, 1019 - Universitário, Caruaru - PE, CEP: 55016-901
E-mail: jainemelo.a@gmail.com

Cynthia Gisele de Oliveira Coimbra

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE, CEP: 50670-901
E-mail: cynthiacoimbra@gmail.com

RESUMO

As interações medicamentosas em pacientes com neoplasias de mama e próstata são um desafio na atualidade, tendo em vista que muitas vezes fazem uso de polimedicação. Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar a utilização de medicamentos alopáticos em concomitância com antineoplásicos frente às neoplasias de mama e próstata. Realizou-se uma revisão de literatura integrativa, na base de dados PubMed utilizando-se os seguintes cruzamentos de busca "Drug Interactions" AND "Prostatic Neoplasms" e "Drug Interactions" AND "Breast Neoplasms". A seleção se deu através da leitura das publicações, sendo incluídos artigos originais publicados nos últimos cinco anos, em qualquer idioma e disponíveis na íntegra. O uso de etexilato de dabigatran, itraconazol, isavuconazol, midazolam, pantoprazol, prednisona, rifampicina e rosuvastatina demonstraram ausência ou baixo potencial de interação medicamentosa clinicamente relevante, quando administrados com os seguintes antineoplásicos darolutamida, docetaxel e metotrexato.

Palavras-chave: interação medicamentosa, neoplasias da mama, neoplasias de próstata.

ABSTRACT

Pharmacological interactions in patients with breast and prostate neoplasms are a challenge nowadays, since they often use poly medication. Thus, the present study aims to analyze the use of allopathic drugs in concomitance with antineoplastic drugs against breast and prostate neoplasms. An integrative literature review was performed in the pubmed database, using the following search cross-references: "drug interactions" and "prostatic neoplasms" and "drug interactions" and "breast neoplasms". The selection was made by reading the publications, including original articles published in the last five years, in any language and available in full text. The use of dabigatran etexilate, itraconazole, isavuconazole, midazolam, pantoprazole, prednisone, rifampicin and rosuvastatin demonstrated the absence or low potential for clinically relevant drug-drug interaction, when administered with the following antineoplastics darolutamide, docetaxel and methotrexate.

Keywords: drug interaction, breast neoplasms, prostate neoplasms.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é considerado o quarto principal causador de morbimortalidade no mundo em pacientes com faixa etária abaixo dos 70 anos, isto podendo estar relacionado com o estilo de vida, como por exemplo, alimentação inadequada, sedentarismo, dependência de produtos químicos e outras comorbidades (CESAR, 2021).

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama e próstata ocupam a primeira posição no Brasil com maior incidência em indivíduos do sexo feminino e masculino, respectivamente. O câncer de mama vem atingindo as mulheres cada vez mais cedo, abrangendo em 2020 cerca de 66.280 mulheres no Brasil. Ainda no ano de 2020, a estimativa foi de 65.840 casos novos para o Brasil para o câncer de próstata. (BRASIL, 2019).

Os idosos, assim como a população em geral, apresentam doenças concomitantes ao câncer, sendo esse, um dos fatores importantes para a redução da tolerância ao tratamento antineoplásico, como também piora do prognóstico e limitação das indicações terapêuticas. Outros problemas de saúde contribuem para

o uso de diversos outros medicamentos, levando ao aumento do risco de interações medicamentosas e eventos adversos aos fármacos (FARIA, 2018).

O presente estudo tem por objetivo analisar as possíveis interações medicamentosas em antineoplásicos usados para o câncer de mama e próstata, com o intuito de trazer mais informações para os profissionais de saúde, além da otimização da prescrição de medicamentos que se adequem a cada paciente, evitando assim que haja interações medicamentosas e uma melhoria na terapêutica.

2 METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão integrativa executada no decorrer dos meses de outubro e novembro de 2021. O método de construção desse estudo teve como etapas: 1^a) formulação da questão norteadora; 2^a) busca em uma base de dados primários; 3^a) seleção dos artigos; 4^a) avaliação dos artigos selecionados; 5^a) discussão dos resultados encontrados. A questão selecionada para guiar o estudo foi: "Quais as interações medicamentosas identificadas entre medicamentos antineoplásicos usados em casos de câncer de mama e de próstata e outros medicamentos alopáticos?"

Durante esse período, buscaram-se artigos disponíveis na base de dados PubMed utilizando os descritores contidos nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e adotou-se o uso do operador booleano AND para os cruzamentos, que foram: "Drug Interactions" AND "Prostatic Neoplasms" e "Drug Interactions" AND "Breast Neoplasms".

A seleção se deu pelo cumprimento das seguintes etapas: leitura dos títulos das publicações a fim de selecionar artigos que abordavam a temática da pesquisa; leitura dos resumos; e leitura dos textos completos. Em cada etapa consideraram-se os seguintes critérios: de inclusão, em que se incluíram artigos originais publicados nos últimos cinco anos (2017-2021), em qualquer idioma e que tivessem acesso livre; e de exclusão, que correspondeu a artigos que não contemplavam a temática deste trabalho ou apresentavam informações incompletas ou inconsistentes.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Diante das buscas foram encontrados o total de 148 artigos. Destes, após a leitura dos títulos e dos resumos, excluíram-se 141 e 7 foram selecionados para a leitura na íntegra. Dentre estes, selecionaram-se quatro publicações para discutir neste estudo. Na tabela a seguir, são pontuadas as interações e ausências de interações vistas nos artigos incluídos.

Tabela 1: Utilização em concomitância de antineoplásicos e outros medicamentos demonstrada na literatura

Medicamento Antineoplásico	Medicamento Alopático	Tipo de Interação	Mecanismo de Interação	Referência
Darolutamida	Etexilato de dabigatrana	Indução enzimática	Substrato da gp-P	ZURTH <i>et al.</i> , 2019
	Itraconazol	Inibição enzimática	Inibidor do do citocromo P-450 CYP3A4, P-gp e da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP)	
	Midazolam	Indução enzimática	Substrato sensível ao citocromo P-450 CYP3A4	
	Rifampicina	Indução enzimática	Indutor do citocromo P-450 (CYP3A4) da glicoproteína P (P-gp)	
	Rosuvastatina	Inibição de Transportadores	Substrato para BCRP e transportadores de captação hepática (polipeptídeo transportador de ânion orgânico)	
Docetaxel	Prednisona	-	Não foi observada diferença significativa na exposição ao docetaxel com ou sem a administração de prednisona	BELDERBOS <i>et al.</i> , 2019
Docetaxel	Pantoprazol	-	Ausência de interação	HANSEN <i>et al.</i> , 2019
Metotrexato	Isavuconazol	Indução enzimática	Substrato BCR e transportadores de ânions orgânicos 1 e 3 (proteínas carreadoras)	YAMAZAKI <i>et al.</i> , 2016

FONTE: Dados do trabalho, 2022

Darolutamida é um novo antagonista do receptor de andrógeno (AR) aprovado para o tratamento do câncer de próstata não metastático resistente à castração (nmCRPC). Em ensaios clínicos confirmatórios de fase I que investigaram o potencial de interação medicamentosa da darolutamida administrada em combinação com doses orais únicas de etexilato de dabigatrana, midazolam e rosuvastatina ou com doses múltiplas de itraconazol e rifampicina. Dentro das interações analisadas apenas a inibição de BCRP e transportadores de captação hepática no estudo de fase I da darolutamida coadministrada com rosuvastatina, demonstrou um baixo potencial de interação medicamentosa clinicamente relevante (ZURTH *et al.*, 2019).

A combinação de docetaxel e pantoprazol em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) se apresentou tolerável e segura (HANSEN *et al.* 2019). Ademais, nenhuma diferença significativa nas concentrações de docetaxel foi observada. Além disso, encontrou-se perfis de

toxicidade semelhantes na ausência e presença de prednisona, logo do ponto de vista farmacocinético, o docetaxel pode ser administrado com ou sem prednisona (BELDERBOS *et al.* 2019).

Estudos clínicos demonstraram que o metotrexato quando coadministrado com o isavuconazol apresentou redução média da curva de concentração plasmática-tempo (AUC) e da concentração plasmática máxima observada (*C* max), em 3% e 11% respectivamente. Além disso, mesmos com essas alterações os parâmetros farmacocinéticos do isavuconazol se mostraram inalterados mesmo em meio ao metotrexato e não ocorrendo reações adversas (YAMAZAKI *et al.* 2016).

As interações medicamentosas podem variar de insignificante (não necessita de medidas especiais) a potencialmente letais. Assim, se torna imprescindível a atuação multiprofissional ao paciente oncológico, principalmente a inserção do farmacêutico, pois esse profissional surge como a alternativa capaz de promover uma farmacoterapia segura e eficiente e de sempre aprimorar a utilização de medicamentos (LOBATO *et al.*, 2019).

4 CONCLUSÃO

Torna-se imprescindível analisar os efeitos desencadeados na utilização concomitante de medicamentos antineoplásicos e outros alopáticos durante os estudos de fase clínica. O uso dos medicamentos etexilato de dabigatrana (anticoagulante), itraconazol e isavuconazol (antifúngicos), midazolam (benzodiazepínicos), pantoprazol (inibidor da bomba de prótons), prednisona (anti-inflamatórios esteroidais), rifampicina (antibacteriano) e rosuvastatina (estatinas) demonstraram ausência de interação medicamentosa ou baixo potencial de interação medicamentosa clinicamente relevante, quando administrados com os seguintes antineoplásicos darolutamida, docetaxel e metotrexato, porém evidencia-se a necessidade de expansão destas pesquisas a fim de se conhecer os possíveis efeitos do uso simultâneo a um número muito maior de medicamentos disponíveis, a fim de garantir a segurança dos pacientes. Ademais, é essencial fomentar o aumento de estudos de fase clínica para garantir a segurança no manejo clínico e assim conseguir a efetividade da farmacoterapia.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [Internet]. – Rio de Janeiro: INCA, 2019. [Acesso em 20 novembro de 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidenci-de-cancer-no-brasil.pdf>
- BELDERBOS, B.; HUSSAARTS, K.; VAN HARTEN, L. J.; OOMEN-DE HOOP, E.; DE BRUIJN, P.; HAMBERG, P.; VAN ALPHEN, R. J.; HABERKORN, B.; LOLKEMA, M. P.; DE WIT, R.; VAN SOEST, R. J.; MATHIJSSSEN, R. Mathijssen. Effects of prednisone on docetaxel pharmacokinetics in men with metastatic prostate cancer: A randomized drug-drug interaction study. *British journal of clinical pharmacology*, v. 85, n. 5, p. 986–992, mar. 2019. <https://doi.org/10.1111/bcp.13889>
- CESAR., L. M.; FACIN, L. B.; MARINEZ, M. G.; DOMINATO, A. A. G. Câncer de mama e próstata no Brasil: análise epidemiológica. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*, v. 66:e011, p. 1-5, jan-dez. 2021.
- FARIA, C.O.; REIS, C.M.; SANTOS, A.G.; REIS, A.M.M. Interações Medicamentosas na Farmacoterapia de Idosos com Câncer atendidos em um Ambulatório de Onco-Hematologia. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 64, n. 1, p. 61-68, jan-mar. 2018.
- HANSEN, A.R.; TANNOCK, I.F.; TEMPLETON, A.; CHEN, E.; EVANS, A.; KNOX, J.; PRAWIRA, A.; SRIDHAR, S.S.; TAN, S.; VERA-BADILLO, F.; WANG, L.; WOUTERS, B.G.; JOSHUA, A.M. Pantoprazole Affecting Docetaxel Resistance Pathways via Autophagy (PANDORA): Phase II Trial of High Dose Pantoprazole (Autophagy Inhibitor) with Docetaxel in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). *The oncologist*, v. 24, n. 9, p. 1188–1194, set. 2019. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0621>
- LOBATO, L. C.; CAMPOS, L. O.; CAETANO, S. A.; BRAZ, W. R.; Cuidados farmacêuticos no tratamento oncológico: Uma revisão integrativa da literatura. *Revista Conexão Ciência. Formiga*, v. 14, n. 1, p. 31-38. 2019.
- YAMAZAKI, T.; DESAI, A.; GOLDWATER, R.; HAN, D.; LASSETER, K. C.; HOWIESON, C.; AKHTAR, S.; KOWALSKI, D.; LADEMACHER, C.; RAMMELSBERG, D.; TOWNSEND, R. Pharmacokinetic Interactions Between Isavuconazole and the Drug Transporter Substrates Atorvastatin, Digoxin, Metformin, and Methotrexate in Healthy Subjects. *Clinical pharmacology in drug development*, v. 6, n. 1, p. 66–75, jan. 2017. <https://doi.org/10.1002/cpdd.280>
- ZURTH, C.; KOSKINEN, M.; FRICKE, R.; PRIEN, O.; KORJAMO, T.; GRAUDENZ, K.; DENNER, K.; BAIRLEIN, M.; VON BÜHLER, C. J.; WILKINSON, G.; GIESCHEN, H. Drug-Drug Interaction Potential of Darolutamide: In Vitro and Clinical Studies. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, v. 44, n. 6, p. 747–759, dez. 2019. <https://doi.org/10.1007/s13318-019-00577-5>