



FACULDADES NOVA ESPERANÇA
CURSO DE FARMÁCIA

LUANA DINIZ CABRAL FRANÇA

**IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM
PACIENTES ONCOLÓGICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

JOÃO PESSOA - PB

2025

LUANA DINIZ CABRAL FRANÇA

**IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM
PACIENTES ONCOLÓGICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Nova Esperança como exigência para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Linha de pesquisa: Farmácia Clínica e Atenção farmacêutica

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Daysiane Pereira de Lira Uchôa

JOÃO PESSOA - PB

2025

F881i

França, Luana Diniz Cabral

Implicações clínicas das interações medicamentosas em pacientes oncológicos: uma revisão sistemática / Luana Diniz Cabral França. – João Pessoa, 2025.

32f.; il.

Orientadora: Prof.^a Dra. Daysianne Pereira de Lira Uchoa.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade Nova Esperança - FACENE

1. Implicações Clínicas. 2. Interações Medicamentosas. 3. Oncologia. I. Título.

LUANA DINIZ CABRAL FRANÇA

**IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM
PACIENTES ONCOLÓGICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado pela aluna Luana Diniz Cabral França do curso de bacharelado em farmácia, tendo obtido o conceito de _____, conforme a apreciação da banca examinadora constituída pelos professores:

Aprovado(a) em: _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a. Daysiane Pereira de Lira Uchôa
Orientadora (FACENE)

Prof.^a. Dr.^a. Cibelle Cabral David
Membro (FACENE)

Prof. Dr. Mysrayn Yargo de Freitas Araújo Reis
Membro (FACENE)

DEDICATÓRIA

Dedico ao meu esposo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por Sua presença constante, pela graça que me sustentou e pela sabedoria concedida em todas as etapas desta caminhada acadêmica. Em momentos de cansaço, inquietação e incerteza, encontrei n'Ele direção, consolo e força para prosseguir. Foi Ele quem renovou minhas forças nos momentos de maior exigência e me concedeu serenidade para superar cada etapa. Reconheço que cada conquista desta trajetória é fruto da fidelidade divina, pois *“os que esperam no Senhor renovam as suas forças, sobem com asas como águias; correm e não se cansam, caminham e não se fatigam.”* (Isaías 40:31). Nada teria sido possível sem o cuidado e a provisão do Senhor. *“Porque dele, por ele e para ele são todas as coisas. A ele seja a glória para sempre.”* (Romanos 11:36).

Manifesto minha sincera gratidão ao meu esposo, pelo apoio constante, compreensão, incentivo e presença firme em todos os momentos que exigiram resiliência e equilíbrio.

Aos meus pais, expresso profundo reconhecimento pelo amor, pela base educacional e pelos valores éticos e humanos que sempre nortearam minha trajetória. Ao meu irmão e à minha cunhada, agradeço pelo companheirismo, pelas palavras de motivação e pelo suporte que, de diferentes formas, contribuíram para a construção deste trabalho. Estendo ainda meus agradecimentos aos meus tios, cuja confiança e incentivo sempre fortaleceram meu percurso acadêmico.

Agradeço aos meus professores pela qualidade do ensino, pela dedicação à formação profissional e pelo compromisso em transmitir conhecimento com excelência, contribuindo significativamente para minha formação crítica e científica.

Meu especial agradecimento à minha orientadora, Prof.^a Dra. Daysiane Pereira de Lira Uchôa, pela orientação competente, pela disponibilidade, pelas contribuições rigorosas e pela condução segura durante o desenvolvimento deste trabalho. Sua postura acadêmica e profissional serviu de referência em todo o processo de pesquisa.

A todos que, de alguma forma, contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste estudo, registro meus mais sinceros agradecimentos.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	16
Figura 2 – Distribuição dos estudos incluídos segundo o ano de publicação (2015–2025)	17

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Mecanismos farmacocinéticos identificados e suas implicações clínicas.....	20
Tabela 2 – Repercussões das interações farmacocinéticas sobre sobrevida, progressão tumoral e continuidade terapêutica.....	23
Tabela 3 – Recomendações clínicas para prevenção e monitorização das principais interações identificadas	26

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	17
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AML – *Acute Myeloid Leukemia* (Leucemia Mieloide Aguda)

BVS – Biblioteca Virtual em Saúde

CYP3A4 – Citocromo P450, isoforma 3A4

DeCS – Descritores em Ciências da Saúde

ETC – *Erlotinib Therapy Cycle* (quando aplicável; se não aparecer no texto, posso remover)

IBP – Inibidor de Bomba de Prótons

IM – Interação Medicamentosa

ITK – Inibidor de Tirosina-Quinase

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MeSH – *Medical Subject Headings*

MTX – Metotrexato

PD-1 – *Programmed Death-1*

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

RAM – Reação Adversa Medicamentosa

TKI – *Tyrosine Kinase Inhibitor* (Inibidor de Tirosina-Quinase)

VEGFR-TKI – Inibidor do Receptor de Fator de Crescimento Endotelial Vascular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2 MATERIAL E MÉTODOS	14
3 RESULTADOS	15
4 DISCUSSÃO	19
4.1 Implicações Clínicas das Interações Farmacocinéticas em Pacientes Oncológicos.....	19
4.2 Efeitos das Interações sobre Sobrevida, Progressão e Continuidade Terapêutica.....	21
4.3 Estratégias de Prevenção e Monitorização Clínica das Interações.....	25
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	28

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Luana Diniz Cabral França¹, Daysiane Pereira de Lira Uchôa².

RESUMO

O aumento do uso de terapias antineoplásicas orais e de esquemas combinados ao longo da última década ampliou o risco de interações medicamentosas capazes de modificar a resposta terapêutica e desencadear eventos adversos em pacientes oncológicos. Considerando a complexidade crescente desses regimes, torna-se necessário sistematizar evidências atualizadas sobre como tais interações interferem na eficácia clínica e na segurança do tratamento. Assim, o objetivo geral desta revisão sistemática foi analisar estudos publicados entre 2015 e 2025 que descrevem implicações clínicas de interações medicamentosas em pacientes com câncer, com foco em mecanismos envolvidos, consequências clínicas e estratégias de prevenção, com texto completo nos idiomas português, inglês e espanhol. A busca foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE e LILACS, entre agosto e outubro de 2025, utilizando descritores DeCS/MeSH neoplasias, interações medicamentosas, quimioterapia, toxicidade e mortalidade. Os termos foram organizados com o uso dos operadores booleanos AND e OR, conforme as exigências de cada base. Foram incluídos estudos originais com dados clínicos aplicáveis à prática oncológica e excluídos relatos não clínicos, editoriais e publicações sem desfechos relacionados às interações. O processo de seleção seguiu as diretrizes PRISMA e resultou na inclusão de vinte estudos publicados no período delimitado. Os achados revelaram que mecanismos como supressão ácida, inibição do CYP3A4, redução da depuração renal e modulação do microbioma estão entre os principais responsáveis por alterações de eficácia e toxicidade. Terapias-alvo dependentes de pH apresentaram queda de absorção quando associadas a inibidores de bomba de prótons, enquanto fármacos metabolizados pelo CYP3A4 mostraram aumento significativo de exposição sistêmica, com risco de neurotoxicidade e cardiotoxicidade. Em imunoterapia, a associação com antibióticos resultou em redução de resposta tumoral e piora de sobrevida. Conclui-se que grande parte dessas interações é previsível e pode ser mitigada por monitorização clínica contínua, revisão criteriosa da prescrição e integração efetiva da equipe multiprofissional. Esses resultados reforçam a necessidade de incorporar rotinas sistemáticas de prevenção para reduzir morbidade e aprimorar a segurança terapêutica em oncologia.

PALAVRAS-CHAVE: Farmacocinética. Interação Medicamentosa. Neoplasias. Quimioterapia. Segurança do Paciente.

ABSTRACT

The growing use of oral antineoplastic therapies and combined treatment regimens over the last decade has increased the risk of drug interactions capable of altering therapeutic response and triggering adverse events in oncology patients. Given the rising complexity of these regimens, it becomes necessary to systematize updated evidence on how such interactions affect clinical efficacy and treatment safety. Therefore, the aim of this systematic review was to analyze studies published between 2015 and 2025 that describe the clinical implications of drug interactions in cancer patients, focusing on underlying mechanisms, clinical consequences, and prevention strategies. A comprehensive search was conducted in the PubMed/MEDLINE and LILACS databases between August and October 2025, using DeCS/MeSH descriptors related to neoplasms, drug interactions, chemotherapy, toxicity, and mortality. Original clinical studies

were included, while non-clinical reports, editorials, and publications lacking clinically relevant outcomes were excluded. The selection process followed PRISMA guidelines and resulted in the inclusion of twenty studies published within the defined period. The findings demonstrated that mechanisms such as acid suppression, CYP3A4 inhibition, reduced renal clearance, and microbiome modulation are central to changes in drug efficacy and toxicity. pH-dependent targeted therapies showed decreased absorption when coadministered with proton pump inhibitors, whereas drugs metabolized via CYP3A4 exhibited significantly increased systemic exposure, with documented risks of neurotoxicity and cardiotoxicity. In immunotherapy, concomitant antibiotic use was associated with reduced tumor response and poorer survival outcomes. In conclusion, most identified interactions are predictable and can be mitigated through continuous clinical monitoring, careful prescription review, and effective multiprofessional integration. These results reinforce the need for systematic preventive strategies to reduce morbidity and improve therapeutic safety in oncology.

KEYWORDS: Chemotherapy. Drug Interaction. Neoplasms. Pharmacokinetics. Patient Safety.

1 INTRODUÇÃO

O avanço das terapias antineoplásicas nas últimas décadas contribuiu para aumentar a sobrevida dos pacientes oncológicos, mas também elevou a complexidade dos regimes farmacológicos atualmente empregues. A diversidade de agentes utilizados, que inclui quimioterápicos de diferentes classes, imunoterápicos, terapias-alvo e medicamentos de suporte, fez com que o tratamento se tornasse mais suscetível a interferências medicamentosas. A necessidade de associar fármacos para controlar sintomas como dor, náuseas, infecções e eventos adversos cria um ambiente propício ao surgimento de interações clinicamente relevantes, capazes de modificar a resposta terapêutica e favorecer reações indesejadas¹. Estimativas indicam que uma parcela expressiva dos eventos adversos em oncologia, aproximadamente um terço, está relacionada a interações medicamentosas potencialmente evitáveis².

Os mecanismos envolvidos nessas interações são amplamente descritos na literatura e abrangem processos que interferem diretamente na farmacocinética dos antineoplásicos. As alterações mediadas pelo citocromo P450 e pelas glicoproteínas de efluxo figuram entre as mais frequentes, uma vez que modulam o metabolismo e a eliminação de fármacos como paclitaxel, imatinibe e doxorrubicina². Pacientes com polimedicação apresentam risco ainda maior, especialmente quando utilizam de forma concomitante antibióticos, antifúngicos, antiarrítmicos ou supressores de acidez, que possuem capacidade de inibir ou induzir essas vias metabólicas.

A idade avançada, a presença de comorbidades e a redução da função hepática ou renal também contribuem para intensificar a probabilidade de interações com impacto clínico significativo³.

Estudos recentes mostram^{2,3} que intervenções farmacêuticas sistematizadas podem reduzir de forma importante a ocorrência de eventos adversos associados às interações medicamentosas. A atuação clínica focada na revisão das prescrições, identificação precoce de combinações de risco e acompanhamento contínuo da resposta ao tratamento demonstra potencial para reduzir até 40% dos episódios relacionados a interações³. Esses achados reforçam a necessidade de maior integração entre oncologistas, farmacêuticos e demais profissionais de saúde, de modo a assegurar que as decisões terapêuticas considerem não apenas a ação direta dos antineoplásicos, mas também os efeitos resultantes das múltiplas combinações adotadas ao longo do tratamento.²

Apesar dos avanços no monitoramento farmacoterapêutico, o número de publicações sobre o impacto clínico das interações medicamentosas em oncologia ainda é limitado e heterogêneo. O problema de pesquisa que orienta este estudo é: quais são as principais implicações clínicas das interações medicamentosas em pacientes oncológicos, conforme evidenciado na literatura científica publicada entre 2015 e 2025?

O objetivo desta revisão sistemática é identificar, reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre as interações medicamentosas em pacientes oncológicos, destacando seus impactos clínicos e estratégias de prevenção.

A realização desta pesquisa justifica-se pela relevância crescente das interações medicamentosas como causa evitável de morbimortalidade em oncologia e pela necessidade de consolidar dados recentes que subsidiem a prática clínica. A sistematização das evidências permitirá compreender com maior precisão os fatores de risco, os desfechos clínicos e as estratégias de mitigação mais eficazes, contribuindo para o aprimoramento da segurança do paciente e para o fortalecimento do papel do farmacêutico clínico nas equipes oncológicas.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo configura-se como uma revisão sistemática da literatura, conduzida com base nas diretrizes metodológicas do PRISMA, adaptadas para o campo da oncologia clínica. Essa abordagem foi escolhida por possibilitar uma análise rigorosa, transparente e reprodutível da produção científica, com foco nas implicações clínicas das interações medicamentosas em pacientes com câncer submetidos a tratamentos quimioterápicos.

A pergunta de pesquisa foi formulada segundo o modelo PICO:

Tabela – Estrutura PICO da Pergunta de Pesquisa

Elemento	Descrição
P - População	Pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico.
I - Intervenção	Uso de agentes antineoplásicos em associação com outros fármacos.
C - Comparador	Esquemas terapêuticos distintos ou ausência de intervenção adicional.
O - Desfechos	Toxicidade aumentada, falha terapêutica, eventos adversos, necessidade de ajuste de dose, hospitalizações e mortalidade.
Pergunta Norteadora	“Quais são as implicações clínicas das interações medicamentosas em pacientes oncológicos?”

Foram considerados elegíveis estudos originais que abordassem diretamente interações medicamentosas entre agentes quimioterápicos e demais fármacos utilizados no contexto oncológico, desde que apresentassem desfechos clínicos aplicáveis à prática. Foram aceitos ensaios clínicos, estudos observacionais (de coorte, caso-controle ou transversais) e séries de casos, publicados entre 2015 e 2025, com texto completo disponível nos idiomas português, inglês ou espanhol. Foram excluídas revisões narrativas, comentários, editoriais, estudos *in vitro*, pesquisas com modelos animais ou que não apresentassem dados clínicos relacionados às interações medicamentosas.

As buscas bibliográficas foram realizadas entre os meses de agosto e outubro de 2025, nas bases de dados PubMed/MEDLINE e LILACS (por meio da Biblioteca Virtual em Saúde – BVS). Utilizou-se uma combinação estruturada de descritores controlados dos vocabulários DeCS e MeSH, que incluíram os termos: “Neoplasms”, “Câncer”, “Oncologia”, “Drug

Interactions”, “Interação Medicamentosa”, “Chemotherapy”, “Antineoplastic Agents”, “Adverse Events”, “Toxicity” e “Mortality”. Os termos foram organizados com o uso dos operadores booleanos AND e OR, conforme as exigências de cada base.

A busca resultou em um volume expressivo de publicações. Ao todo, foram localizados 347 estudos nas bases selecionadas, que passaram por triagem inicial e leitura criteriosa dos títulos, resumos e textos completos, com o objetivo de analisar criticamente os registros encontrados. A seguir, os estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade foram analisados em profundidade, e seus dados extraídos de forma padronizada por dois revisores independentes, com resolução consensual das eventuais divergências. Para cada artigo incluído, registraram-se as seguintes informações: autores, ano, país de origem, delineamento metodológico, população avaliada, medicamentos envolvidos, mecanismos de interação, desfechos clínicos observados e condutas clínicas adotadas.

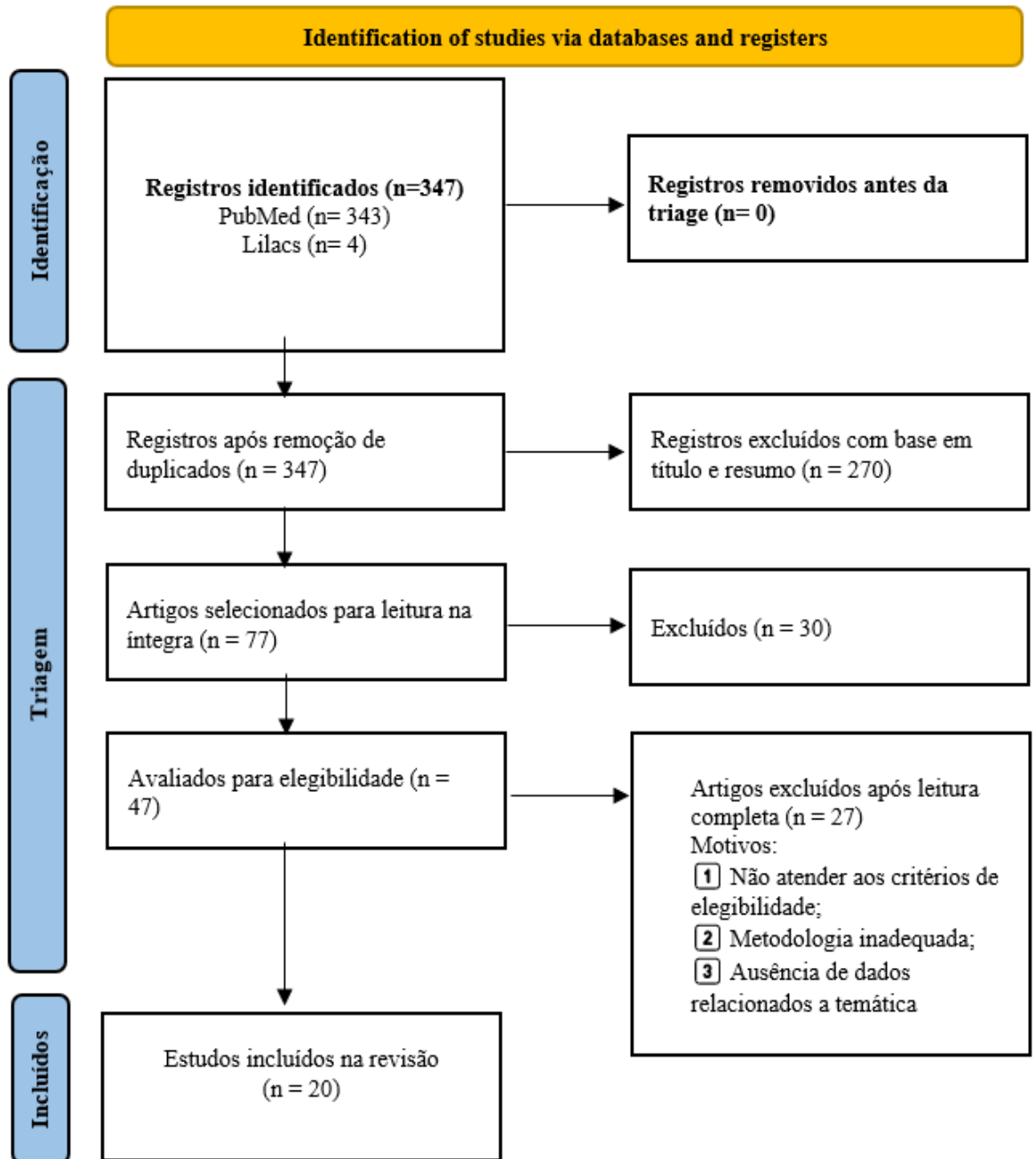
3 RESULTADOS

A busca realizada nas bases PubMed/MEDLINE e LILACS identificou um total de 347 registros, sendo 343 provenientes da PubMed e 4 da LILACS. Ou seja, cerca de 98% dos artigos encontrados foram provenientes da base PubMed e apenas 2% na base LILACS. Após verificação, não foram identificados registros duplicados entre as bases, de modo que nenhum estudo foi excluído nessa etapa — procedeu-se à leitura dos títulos e resumos. Nessa fase, 270 publicações foram excluídas por não abordarem interações medicamentosas no contexto oncológico, por utilizarem modelos experimentais, por tratarem de populações fora do escopo ou por não apresentarem desfechos clínicos aplicáveis. Ao final dessa triagem inicial, 77 artigos foram selecionados para avaliação integral.

Durante a leitura completa, 30 estudos foram descartados imediatamente por apresentarem limitações metodológicas, ausência de correlação clínica ou inconsistências na descrição dos resultados. Os 47 manuscritos remanescentes seguiram para avaliação criteriosa de elegibilidade, que resultou na exclusão de 27 artigos: 11 por não preencherem os critérios de inclusão, 8 por apresentarem delineamentos não condizentes com os critérios de exclusão e 8 por não apresentarem dados clínicos robustos sobre interações medicamentosas. Dessa forma, 20 estudos compuseram o *corpus* final desta revisão sistemática, sendo 18 identificados na PubMed e 2 na LILACS.

A Figura 1 apresenta o fluxograma PRISMA da seleção dos estudos:

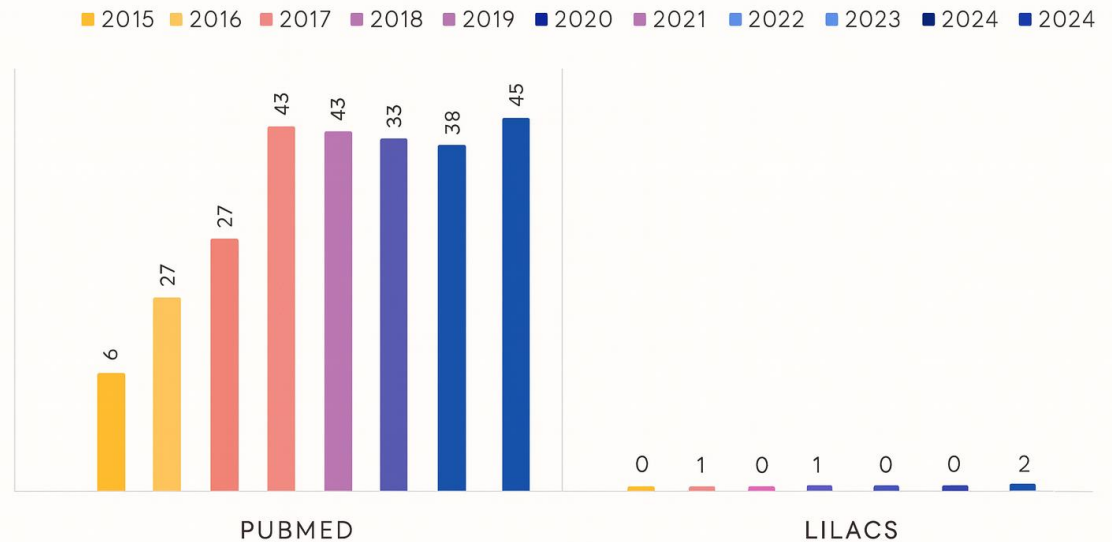
Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática



Fonte: Elaboração própria com base no PRISMA adaptado (2025).

Gráfico 1 – Distribuição dos estudos incluídos segundo o ano de publicação (2015–2025)

DISTRIBUIÇÃO DOS ESTUDOS (2015-2025)



Fonte: Elaboração própria (2025).

A caracterização geral dos estudos será aprofundada na página seguinte, com a apresentação da Tabela 1, que consolida as principais informações metodológicas e clínicas descritas nos manuscritos selecionados.

A análise dos 20 estudos selecionados permitiu traçar um panorama das interações medicamentosas clinicamente relevantes no contexto oncológico, contemplando desde relatos de toxicidade aguda até estudos populacionais que identificam impactos prognósticos. Para orientar a leitura crítica dos achados, elaborou-se uma síntese descritiva que reúne o delineamento, o foco principal e a implicação clínica central de cada publicação. O quadro 1 apresenta essa caracterização inicial, servindo como base para a análise aprofundada que comporá as próximas páginas:

Quadro 1 – Caracterização dos estudos incluídos

Estudo	Tipo de estudo	Interação / Tema central	Principal implicação clínica
Algothani e Gustin ⁴	Relato de caso	Oxicodona + Voriconazol	Neurotoxicidade por inibição metabólica da oxicodona.
Hammann <i>et al.</i> , ⁵	Série de casos	Taxanos + Amiodarona	Toxicidade grave por aumento da exposição aos taxanos.

Lam <i>et al.</i> , ⁶	Coorte	Erlotinibe + supressores de acidez	Redução da eficácia clínica e piora dos desfechos.
Wiczler <i>et al.</i> , ⁷	Observacional	Metotrexato em altas doses	Nefrotoxicidade associada a alterações farmacocinéticas.
Hoemme <i>et al.</i> , ⁸	Coorte	Polifarmácia em câncer avançado	Aumento da mortalidade associada ao número de interações.
Monteiro <i>et al.</i> , ⁹	Transversal	Interações em oncologia ambulatorial	Elevação do risco terapêutico e necessidade de intervenção clínica.
Sharma <i>et al.</i> , ¹⁰	Coorte	ITKs + Inibidores de bomba de prótons	Redução de sobrevida e maior descontinuação.
Sharma <i>et al.</i> , ¹¹	Revisão clínica	Interações com antineoplásicos orais	Síntese de riscos clínicos e recomendações.
Kim <i>et al.</i> , ¹²	Estudo populacional	Antineoplásicos orais + outras classes	Alta prevalência de interações clinicamente relevantes.
Giordan <i>et al.</i> , ¹³	Observacional	Antibióticos + IBPs em imunoterapia	Redução da eficácia dos anti-PD-1.
Del Re <i>et al.</i> , ¹⁴	Coorte	Palbociclib + IBPs	Piora da resposta terapêutica.
Crespin <i>et al.</i> , ¹⁵	Revisão sistemática e metanálise	Antibióticos + imunoterapia	Aumento de mortalidade e queda de eficácia.
Bolek e Ürün ¹⁶	Revisão clínica	Antitrombóticos + antineoplásicos	Maior risco de sangramento e trombose.
Luzzé <i>et al.</i> , ¹⁷	Transversal	Interações clinicamente significativas	Alta frequência de interações graves.
Sechaud <i>et al.</i> , ¹⁸	Farmacocinética aplicada	Midostaurina + Inibidores de CYP3A4	Aumento expressivo da exposição sistêmica.
Ren <i>et al.</i> , ¹⁹	Farmacovigilância	Checkpoint inhibitors + IBPs	Maior incidência de reações imuno-relacionadas.
Bordet <i>et al.</i> , ²⁰	Coorte nacional	IBPs + TKIs em câncer de pulmão	Redução de sobrevida global.
Del Re <i>et al.</i> , ²¹	Coorte multicêntrica	VEGFR-TKIs + IBPs	Prejuízo significativo na resposta clínica.
Tsuboi <i>et al.</i> , ²²	Revisão sistemática e metanálise	Medicamentos concomitantes + terapia sistêmica	Impacto direto na sobrevida.
Mendes e Dolabela ²³	Revisão clínica	RAMs em quimioterapia + intervenções	Estratégias para mitigação de riscos.

Fonte: Elaboração própria (2025).

A composição final dos estudos revela predominância de desenhos observacionais e análises retrospectivas, que refletem o cotidiano clínico de pacientes expostos à polifarmácia em oncologia. Esses delineamentos permitem identificar eventos reais de toxicidade, perda de

eficácia ou comprometimento do prognóstico, trazendo evidências aplicáveis diretamente à prática profissional. Relatos e séries de casos, embora menos robustos metodologicamente, apresentam situações agudas de alto impacto clínico, frequentemente relacionadas a mecanismos farmacocinéticos específicos.

4 DISCUSSÃO

4.1 Implicações Clínicas das Interações Farmacocinéticas em Pacientes Oncológicos

As interações farmacocinéticas identificadas nos estudos selecionados revelam padrões consistentes de alteração de exposição sistêmica, perda de eficácia terapêutica e incremento de toxicidade, especialmente em regimes que combinam antineoplásicos orais com fármacos moduladores de pH ou inibidores de CYP3A4. A literatura aponta que pequenas variações em absorção, metabolismo ou depuração são capazes de modificar desfechos clínicos relevantes, sobretudo em pacientes submetidos a esquemas contínuos ou de alta intensidade terapêutica^{6,10}. Essa convergência entre diferentes desenhos metodológicos reforça a importância da compreensão integrada desses mecanismos para o manejo clínico.

A supressão ácida figurou como um dos mecanismos mais consistentes e mais bem documentados na amostra. A redução da solubilidade de inibidores de tirosina-quinase, induzida por inibidores de bomba de prótons, impactou diretamente sua absorção e, conseqüentemente, a efetividade terapêutica. Pacientes com neoplasia pulmonar tratados concomitantemente apresentaram queda de sobrevida global, fenômeno replicado em diferentes populações e cenários assistenciais^{10,20}. Esse padrão também emergiu em pacientes com doença renal metastática, nos quais a coadministração reduziu a resposta tumoral e exigiu reavaliação da estratégia terapêutica²¹. A consistência desses achados indica que o mecanismo é robusto e previsível do ponto de vista farmacocinético.

O mesmo raciocínio se aplica ao palbociclib, cuja concentração plasmática mostrou-se sensível à alteração do pH gástrico. A redução da absorção, descrita em estudos multicêntricos, levou à diminuição da resposta terapêutica, evidenciando que o fenômeno não se restringe a TKIs clássicos, mas abrange outras terapias orais de uso contínuo²¹. Esses dados colocam a interação pH-dependente como ponto crítico na farmacoterapia antineoplásica oral, reforçando a necessidade de monitorização criteriosa e individualização da prescrição.

Diferentemente das interações dependentes de pH, as inibições de metabolismo pelo CYP3A4 geraram quadros clínicos de alta gravidade, mesmo em exposições de curta duração.

Relatos envolvendo oxicodona e voriconazol mostraram neurotoxicidade resultante do acúmulo abrupto do analgésico, indicando sensibilidade elevada à modulação enzimática⁴. Situação semelhante foi observada em casos de toxicidade relacionada ao uso simultâneo de taxanos e amiodarona, em que a inibição metabólica levou ao aumento expressivo da exposição sistêmica⁵. Esses eventos ilustram que a magnitude da interação é determinada pela intensidade da inibição enzimática e não pelo tempo de exposição.

Em leucemias agudas, a coadministração de midostaurina e inibidores potentes de CYP3A4 resultou em elevação substancial da concentração do antineoplásico, com risco documentado de toxicidade e necessidade de ajuste imediato da conduta¹⁸. Esse mecanismo foi identificado em diferentes cenários, reforçando que a inibição enzimática exerce impacto clínico especialmente intenso em terapias com janelas terapêuticas estreitas. A capacidade desses fármacos de se acumularem rapidamente amplia o potencial de reações adversas, sobretudo em tratamentos prolongados.

Para facilitar a compreensão, a tabela 1 apresenta uma síntese com os principais mecanismos identificados nas interações medicamentosas e suas repercussões clínicas

Tabela 1 – Mecanismos farmacocinéticos identificados e suas implicações clínicas

Referência do Estudo	Mecanismo farmacocinético	Evidência observada nos estudos	Implicação clínica predominante
Lam <i>et al.</i> Alghothani; Hammann <i>et al.</i>	Supressão ácida (elevação do pH gástrico)	Redução da solubilidade e da absorção de terapias orais sensíveis ao pH	Queda de eficácia, redução de sobrevida.
Wiczler <i>et al.</i> Hoemme <i>et al.</i> ; Monteiro <i>et al.</i> ,	Inibição de CYP3A4	Aumento de exposição sistêmica de oxicodona, taxanos e midostaurina	Neurotoxicidade, toxicidade hematológica e cardiovascular, risco de internação
Sharma <i>et al.</i> Bordet <i>et al.</i> , ; Del Re, ;	Depuração renal	Aumento da concentração de MTX e acúmulo plasmático	Nefrotoxicidade, insuficiência renal aguda
Del Re <i>et al.</i> ; Sechaud <i>et al.</i> Luzzé <i>et al.</i> , ¹⁷	Polifarmácia com interferência combinada	Alterações simultâneas em absorção, metabolismo e excreção	Instabilidade terapêutica e probabilidade elevada de falha ou toxicidade

Fonte : Elaborado com base em Lam *et al.*,⁶; Alghothani⁴; Hammann *et al.*,⁵; Wiczler *et al.*,⁷; Hoemme *et al.*,⁸; Monteiro *et al.*,⁹; Sharma *et al.*,¹⁰; Bordet *et al.*,²⁰; Del Re¹⁴; Del Re *et al.*,²¹; Sechaud *et al.*,¹⁸; Luzzé *et al.*,¹⁷.

A análise integrada desses mecanismos demonstra que a farmacocinética é determinante para compreender a variabilidade de resposta aos tratamentos antineoplásicos. Pacientes expostos a supressão ácida tendem a apresentar perda de eficácia de medicamentos dependentes de pH, enquanto aqueles expostos a inibidores de CYP3A4 estão sujeitos a toxicidade grave em curto intervalo de tempo. O acúmulo por redução de depuração, evidenciado em terapias com metotrexato, configurou outro núcleo crítico, especialmente em ambientes com menor disponibilidade de monitorização laboratorial^{7,17}. Esses elementos convergem para um cenário clínico no qual o reconhecimento precoce da interação farmacocinética é decisivo para prevenir desfechos negativos.

A recorrência desses padrões ao longo dos 20 estudos analisados revela que tais mecanismos não são raros ou circunstanciais, mas parte estrutural da realidade terapêutica oncológica contemporânea. Em especial, a polifarmácia descrita em pacientes com doença avançada desempenhou papel modulador importante: quando mecanismos distintos atuam simultaneamente no mesmo paciente, o risco de instabilidade clínica tende a aumentar substancialmente^{8,9}. Essa observação reforça que o impacto farmacocinético deve ser interpretado não de forma isolada, mas como componente de um sistema terapêutico multifatorial.

Os dados apresentados por Sharma *et al.*,¹¹ mostram que as interações envolvendo terapias orais tendem a alterar de forma relevante a exposição plasmática, principalmente quando há influência direta no pH gástrico ou na atividade do CYP3A4. Os autores¹¹ observaram que pequenas oscilações nesses mecanismos já eram suficientes para comprometer respostas clínicas, sobretudo em tratamentos contínuos. Essa sensibilidade elevada sugere que a estabilidade farmacocinética tem impacto direto no controle tumoral. O estudo também destacou que parte das falhas terapêuticas poderia ter sido evitada com revisão prévia das combinações prescritas. Outro ponto mencionado refere-se à necessidade de registrar de forma sistemática o histórico medicamentoso. Esses achados ajudam a reforçar que decisões antecipadas reduzem riscos clínicos evitáveis.

4.2 Efeitos das Interações sobre Sobrevida e Continuidade Terapêutica

A relação entre interações medicamentosas e desfechos clínicos em oncologia emergiu como um eixo central nos estudos incluídos, revelando que modificações em absorção, metabolismo e depuração impactam diretamente sobre a sobrevida global, o tempo até progressão e a continuidade dos esquemas terapêuticos^{6,10}. A consistência entre diferentes

delineamentos metodológicos reforça que a perda de eficácia e a intensificação de toxicidades não são eventos isolados, mas reflexos de mecanismos farmacocinéticos previamente estabelecidos. Pacientes expostos a terapias orais sensíveis ao pH e supressores de acidez apresentaram desfechos desfavoráveis repetidamente documentados, sustentando o caráter prognóstico dessas interações^{20,21}.

Os efeitos sobre a sobrevida foram particularmente evidentes em estudos que avaliaram inibidores de tirosina-quinase associados a inibidores de bomba de prótons. A redução da absorção desses agentes levou a menor exposição sistêmica e conseqüente queda nas taxas de resposta, refletindo-se em pior sobrevida global e menor tempo de controle da doença. Esse fenômeno foi descrito tanto em pacientes com neoplasias pulmonares quanto em indivíduos com tumores renais metastáticos, o que indica que o impacto não é dependente do subtipo tumoral, mas do mecanismo farmacocinético envolvido^{20,21}. A solidez desses resultados mostra que a interação pH-dependente extrapola a esfera farmacológica e assume papel prognóstico em diferentes contextos terapêuticos.

Combinações entre antitrombóticos e antineoplásicos produziram alterações importantes no equilíbrio hemostático, com episódios de sangramento e registros de trombose em diferentes cenários clínicos¹⁶. Esses eventos aumentaram a necessidade de ajustes de dose e, em alguns casos, levaram à suspensão temporária do tratamento. Pacientes expostos a múltiplas terapias de suporte apresentaram maior instabilidade clínica, indicando que o risco não depende apenas da classe antineoplásica. O estudo¹¹ também destacou que o acompanhamento próximo da função hematológica reduz a chance de complicações graves. As interações descritas interferiram na continuidade terapêutica e atrasaram ciclos programados. Esses resultados mostram que a avaliação prévia da hemostasia deve integrar o planejamento medicamentoso.

Interações envolvendo imunoterapia apresentaram repercussões igualmente relevantes. O uso concomitante de antibióticos e supressores de acidez reduziu a efetividade de agentes anti-PD-1, diminuindo as taxas de resposta e comprometendo o controle tumoral em análises observacionais e metanálises recentes^{13,15}. A modificação do microbioma e a interferência na ativação imune parecem desempenhar papel importante nesses desfechos, demonstrando que, além dos fenômenos clássicos de absorção e metabolismo, alterações indiretas da farmacodinâmica também influenciam a evolução clínica do paciente. Esses achados sustentam a necessidade de cautela na prescrição de antibióticos fora de situações estritamente indispensáveis^{6,10}.

As evidências também mostram que interações podem resultar em progressão acelerada da doença, especialmente quando diminuem a intensidade terapêutica do tratamento principal. Pacientes que receberam tratamentos combinados com palbociclib e inibidores de bomba de prótons apresentaram resposta inferior e maior probabilidade de progressão em menor intervalo, conforme descrito em análises multicêntricas²¹. Em pacientes com terapias-alvo diversas, o padrão se repetiu, indicando que a quebra da exposição adequada compromete diretamente a capacidade do regime terapêutico em controlar a proliferação tumoral^{10,11,12}. Esses achados reforçam que o impacto clínico não se limita à toxicidade, mas interfere na própria capacidade de o tratamento exercer sua ação principal.

Outro resultado recorrente foi o aumento da descontinuação terapêutica por toxicidade em pacientes expostos a interações que induzem aumento de concentração plasmática. A inibição de CYP3A4, por exemplo, produziu quadros de neurotoxicidade, cardiotoxicidade e toxicidade hematológica que levaram à suspensão imediata da terapia, com impacto direto na continuidade do tratamento e na evolução da doença^{4,5,18}. Em cenários de câncer avançado, nos quais a manutenção da linha terapêutica é decisiva para ganho de sobrevida, interrupções dessa magnitude representam prejuízo clínico substancial.¹⁸

Diante desse conjunto de evidências, torna-se necessário sintetizar como cada mecanismo identificado repercute nos principais desfechos clínicos avaliados — sobrevida, progressão e manutenção terapêutica. A seguir, apresenta-se uma tabela que organiza esses efeitos conforme o mecanismo envolvido, facilitando a visualização crítica dos padrões observados nos estudos incluídos.

Tabela 2 – Repercussões das interações farmacocinéticas sobre sobrevida, progressão tumoral e continuidade terapêutica

Referência do Estudo	Mecanismo envolvido	Efeito observado na sobrevida	Impacto sobre a progressão.	Influência na continuidade terapêutica
Algothani, Hammann, Lam <i>et al.</i> ; Wiczer <i>et al.</i> ;	Supressão ácida com IBPs	Redução consistente da sobrevida global em TKIs dependentes de pH	Aumento da velocidade de progressão por baixa exposição sistêmica	Necessidade de ajuste do esquema ou troca de linha terapêutica

Hoemme <i>et al.</i> , Monteiro <i>et al.</i> , Sharma <i>et al.</i>	Interferência imunológica por antibióticos	Redução das respostas a imunoterapia anti-PD-1	Diminuição do controle tumoral em análises longitudinais	Elevação das taxas de falha terapêutica em curto prazo
Giordan <i>et al.</i> , Del Re, Del Re <i>et al.</i> , Crespin;	Inibição de CYP3A4	Sem impacto direto sobre sobrevida, mas com interrupções precoces do tratamento	Progressão indireta por suspensão do regime	Altas taxas de descontinuação por toxicidade grave
Bordet <i>et al.</i> , Sechaud <i>et al.</i> , Luzzé <i>et al.</i> , Kim <i>et al.</i>	Acúmulo por depuração reduzida	Piora clínica decorrente de toxicidade e hospitalizações	Menor capacidade de manter intensidade terapêutica	Suspensão do tratamento por nefrotoxicidade

Fonte: Dados sintetizados com base nos achados de Alghothani⁴, Hamman⁵, Lam *et al.*,⁶ Wiczler *et al.*,⁷ Hoemme *et al.*,⁸ Monteiro *et al.*,⁹ Sharma *et al.*,¹⁰ Giordan *et al.*,¹³ Del Re¹⁴, Del Re *et al.*,²¹ Crespin *et al.*,¹⁵ Bordet *et al.*,²⁰ Sechaud *et al.*,¹⁸ Luzzé *et al.*,¹⁷ Kim *et al.*,¹²

O conjunto dos resultados revela um padrão claro: interações que reduzem exposição sistêmica tendem a comprometer sobrevida e controle tumoral, enquanto interações que aumentam concentração plasmática provocam toxicidades graves que interrompem o tratamento. A progressão acelerada, documentada em diferentes análises, reflete a dependência da eficácia terapêutica de níveis mínimos adequados do medicamento-alvo, um princípio que se aplica tanto a TKIs quanto a agentes de imunoterapia e terapias citotóxicas^{10,11,13}. Esse entendimento reforça a necessidade de reconhecer precocemente interações que modulam a farmacocinética como parte fundamental do processo de tomada de decisão clínica.

Além disso, a descontinuação terapêutica decorrente de toxicidade representa impacto direto no prognóstico de pacientes em doença avançada. Terapias interrompidas por toxicidade associada a interações, como observado em amiodarona com taxanos ou voriconazol com oxicodona, comprometem a sequência planejada do tratamento e reduzem as oportunidades de estabilização tumoral em cenários onde cada ciclo é determinante^{4,5}. Em tratamentos prolongados de carcinoma renal e pulmonar, a combinação inadequada de supressores de acidez com terapias-alvo compromete não apenas o efeito farmacológico, mas todo o curso clínico do paciente^{20,21}.

Os desfechos observados demonstram^{20,21} que as interações medicamentosas não constituem eventos secundários, mas elementos determinantes para o desfecho terapêutico em

oncologia. A influência sobre eficácia, tolerabilidade e continuidade de tratamento reforça a necessidade de vigilância ativa e abordagem sistematizada, que será aprofundada no tópico seguinte dedicado às estratégias de prevenção e monitorização clínica.

O estudo conduzido por Tsuboi et al. reuniu evidências de que pacientes expostos a combinações potencialmente interativas apresentaram menor sobrevida global, independentemente da linha terapêutica utilizada²². Os autores destacaram que a presença de múltiplos medicamentos interferiu na resposta tumoral, reduzindo a capacidade de estabilizar a doença. Essa tendência apareceu em terapias-alvo, quimioterapia e imunoterapia, sugerindo que os efeitos ocorrem de maneira acumulativa. A progressão ocorreu com maior frequência em esquemas com alterações de absorção ou metabolismo. Em cenários de doença avançada, essa instabilidade dificultou a manutenção da intensidade terapêutica necessária. Esses achados reforçam a importância de revisar continuamente as combinações utilizadas^{22,23}.

4.3 Estratégias de Prevenção e Monitorização Clínica das Interações

A prevenção das interações medicamentosas em oncologia exige abordagem integrada que considere farmacocinética, comorbidades, características do tumor, intensidade terapêutica prevista e uso contínuo de medicamentos coadjuvantes. Os estudos incluídos evidenciam que grande parte dos eventos clínicos graves resulta de combinações previsíveis, muitas delas envolvendo fármacos de uso rotineiro — como antibióticos, antifúngicos azólicos, inibidores de bomba de prótons e antiarrítmicos.^{6,10,21,23}

Relatos de neurotoxicidade associada à inibição metabólica por voriconazol⁴ e toxicidade grave induzida por acúmulo de taxanos em presença de amiodarona⁵, ilustram situações em que a antecipação dos mecanismos permitiria condutas alternativas mais seguras. Nesse sentido, a revisão sistemática revela que estratégias preventivas dependem, sobretudo, de avaliação contínua do esquema terapêutico e do reconhecimento precoce de combinações de alto risco.

A necessidade de monitorização laboratorial e clínica aparece como um eixo recorrente nas evidências analisadas. Estudos^{13,15} envolvendo metotrexato em altas doses mostraram que a nefrotoxicidade poderia ser mitigada com ajuste precoce da hidratação, alcalinização e vigilância constante da função renal⁷. Em interações envolvendo imunoterapia, o monitoramento das alterações clínicas relacionadas à resposta imune ganhou destaque, uma vez que a redução da eficácia observada com uso concomitante de antibióticos e supressores de acidez está associada a modificações sistêmicas do microbioma, exigindo avaliação contínua

de sinais de perda de resposta tumoral. Já na combinação de terapias-alvo com IBPs, análises multicêntricas demonstraram que a simples substituição por antagonistas H2 ou ajustes no horário de administração reduziram de maneira significativa a perda de exposição plasmática^{10,21}.

Como síntese dessas recomendações, a seguir apresenta-se uma tabela que reúne os principais focos de prevenção identificados nos estudos analisados, organizados segundo o tipo de interação e as recomendações clínicas correspondentes. Essa estrutura permite visualizar de forma clara como cada mecanismo farmacocinético demanda estratégias específicas de intervenção.

Tabela 3 – Recomendações clínicas para prevenção e monitorização das principais interações identificadas

Tipo de interação	Mecanismo envolvido	Risco clínico associado	Estratégias recomendadas
IBPs + TKIs dependentes de pH	Redução da absorção	Diminuição de eficácia, menor sobrevida	Evitar IBPs; substituir por H2; ajustar horário de administração
Antibióticos + imunoterapia	Modulação do microbioma	Queda de resposta imune, maior progressão	Restrição de antibióticos; avaliação rigorosa de indicação; monitorização de perda de resposta
Inibição de CYP3A4 (ex.: voriconazol, amiodarona)	Aumento da exposição sistêmica	Neurotoxicidade, cardiotoxicidade, suspensão terapêutica	Ajuste de dose; substituição por alternativas; monitorização de toxicidades específicas
Metotrexato em altas doses	Depuração reduzida	Nefrotoxicidade e hospitalização	Hidratação intensiva; alcalinização urinária; vigilância laboratorial
Polifarmácia em câncer avançado	Sobreposição de vias metabólicas	Mortalidade elevada, pior prognóstico	Revisão periódica da prescrição; intervenções farmacêuticas estruturadas

Fonte: Elaborado com base nos achados de Alghothani⁴; Hamman⁵; Lam *et al.*⁶; Wiczer *et al.*⁷; Hoemme *et al.*⁸; Monteiro *et al.*⁹; Sharma *et al.*¹⁰; Giordan *et al.*¹³; Crespin *et al.*¹⁵; Bordet *et al.*²⁰; Del Re *et al.*¹⁴; Luzzé *et al.*¹⁷; Sechaud *et al.*¹⁸; Mendes e Dolabela²³.

A importância do farmacêutico clínico como agente central na prevenção das interações foi evidenciada em estudos que demonstraram redução significativa de eventos adversos quando intervenções estruturadas foram implementadas em ambientes ambulatoriais e hospitalares. A análise realizada por Monteiro *et al.*,⁹ mostra que ajustes antecipados das prescrições, aliados à comunicação constante com oncologistas e enfermeiros, diminuem a

exposição a combinações de alto risco. Em cenários de câncer avançado, a associação clara entre número de medicamentos e maior mortalidade reforça a necessidade de auditorias frequentes das prescrições, especialmente quando múltiplos profissionais participam do cuidado⁸.

Os dados de Ren *et al.*¹⁹ indicam que pacientes em uso de imunoterapia apresentaram maior frequência de reações imuno-relacionadas quando utilizavam inibidores de bomba de prótons de forma concomitante. A hipótese levantada pelos autores sugere que a modificação do ambiente gastrointestinal pode interferir na resposta inflamatória desencadeada pelos agentes anti-PD-1. Em parte dos casos, foi necessário interromper temporariamente o tratamento devido ao agravamento dos sintomas. A equipe clínica precisou intensificar o acompanhamento dos pacientes expostos a essa combinação. Essa observação reforça a importância de confirmar a real necessidade de supressores de acidez durante a imunoterapia. O estudo contribui mostrando que escolhas aparentemente simples podem alterar a segurança do tratamento^{19,8}.

A gestão das interações também envolve decisões sobre substituição terapêutica. Estudos que investigaram piores desfechos em pacientes recebendo TKIs associados a supressores de acidez demonstram que pequenas modificações, como troca de IBPs por antagonistas H₂, podem recuperar a eficácia da terapia-alvo^{10,20}. Em situações de inibição metabólica intensa (como voriconazol e amiodarona) a substituição por antifúngicos ou antiarrítmicos de menor impacto no CYP3A4 reduz de forma significativa o risco de toxicidade grave e mantém a continuidade do tratamento antineoplásico^{4,5,18}. Essas decisões, quando tomadas antes do início da terapia, evitam descontinuações e hospitalizações, eventos diretamente associados à pior evolução clínica.

Nas interações que envolvem imunoterapia, o foco das estratégias preventivas está na preservação da resposta imune adequada. Metanálises recentes demonstraram que antibióticos usados de forma indiscriminada comprometem a eficácia de imunoterápicos, modificando a microbiota e a resposta inflamatória sistêmica¹⁵. A prescrição desses agentes deve ser guiada por critérios rigorosos e, sempre que possível, devem ser escolhidos antibióticos com menor impacto documentado sobre o microbioma. Além disso, o acompanhamento clínico contínuo permite identificar precocemente quedas de resposta tumoral, possibilitando intervenções rápidas para otimizar o tratamento^{13,19}.

A revisão também mostra que estratégias de prevenção precisam incorporar monitorização laboratorial intensiva em situações específicas. A toxicidade renal associada ao metotrexato em altas doses pode ser mitigada com esquemas adequados de alcalinização e

hidratação, além de ajustes baseados em níveis séricos e função renal diária⁷. Em pacientes recebendo midostaurina com inibidores de CYP3A4, o monitoramento plasmático identificado em estudos farmacocinéticos comprovou ser determinante para ajustes precoces da dose e prevenção de toxicidade severa¹⁸. Esses achados reforçam que a farmacocinética clínica deve ser integrada à rotina terapêutica, especialmente em instituições que utilizam agentes com janela terapêutica estreita.

De modo geral, as estratégias preventivas identificadas na literatura convergem para um conjunto de princípios: evitar combinações previsivelmente prejudiciais, monitorar parâmetros clínicos e laboratoriais relevantes, ajustar posologias com base em mecanismos farmacocinéticos conhecidos, revisar continuamente a lista de medicamentos e integrar a equipe multiprofissional na tomada de decisões. O conjunto das evidências reforça que a prevenção das interações não depende apenas do conhecimento técnico, mas também da organização sistemática do cuidado, com comunicação efetiva entre os profissionais e vigilância permanente do perfil terapêutico dos pacientes.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados reunidos demonstram que as interações medicamentosas influenciam de maneira direta o desempenho terapêutico em oncologia, alterando níveis séricos, intensificando toxicidades e reduzindo a capacidade de controle tumoral. Mecanismos como inibição enzimática, alteração de pH gástrico, interferência na depuração renal e modulação imunológica se mostraram determinantes para a estabilidade clínica dos pacientes. A compreensão desses efeitos permite decisões terapêuticas mais seguras.

Evidenciou-se que mudanças discretas na farmacocinética são suficientes para comprometer desfechos importantes, especialmente em terapias orais e imunoterapias que dependem de exposição plasmática constante. A queda de eficácia observada em combinações inadequadas e o aumento de toxicidades graves reforçam que a seleção de medicamentos deve considerar não apenas a indicação primária, mas também o impacto que cada agente exerce sobre os demais. Dessa forma, a prevenção de falhas terapêuticas torna-se parte essencial do cuidado oncológico.

As estratégias identificadas ao longo da análise indicam que a prevenção de interações depende de monitorização contínua, revisão criteriosa das prescrições e comunicação efetiva entre os membros da equipe de saúde. A substituição de combinações de risco, a avaliação rigorosa da necessidade de antibióticos ou supressores de acidez e a vigilância laboratorial em

terapias de janela estreita mostraram potencial para reduzir eventos adversos e preservar a continuidade do tratamento. Esses cuidados reforçam a necessidade de protocolos clínicos bem estruturados.

A prática clínica é fundamental na determinação da melhor abordagem possível para a melhora da condição clínica dos pacientes. A intervenção farmacêutica reafirma a importância da contribuição do farmacêutico nas ações de promoção, proteção e recuperação da saúde.

Com base nos achados, conclui-se que o manejo adequado das interações medicamentosas deve ser incorporado às decisões terapêuticas desde o início do tratamento oncológico. A integração entre conhecimentos farmacocinéticos, avaliação clínica e intervenções multiprofissionais contribui para otimizar a resposta tumoral, reduzir interrupções e melhorar a segurança do paciente. Esses elementos reforçam a importância de uma abordagem sistemática capaz de sustentar terapias mais eficazes e estáveis ao longo de toda a trajetória do cuidado.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bandidwattanawong C, Rattanaserikulchai P, Jetsadavanit N. Polypharmacy and potentially-inappropriate medications are prevalent in elderly cancer patients receiving systemic therapy and co-relate with adverse outcomes. *BMC Geriatr*. [Internet]. 2023 [citado em 2025];23:775. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04471-3>
2. Bridoux M, Simon N, Turpin A. Proton pump inhibitors and cancer: current state of play. *Front Pharmacol*. [Internet]. 2022 [citado em 2025];13:798272. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.798272>
3. Chakrabarti S, Michor F. Pharmacokinetics and drug interactions determine optimum combination strategies in computational models of cancer evolution. *Cancer Res*. [Internet]. 2017 [citado em 2025]; 77(14):3908–21. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2871>
4. Alghothani L, Gustin J. Oxycodone-induced neurotoxicity secondary to concurrent voriconazole use in a patient with cancer. *J Opioid Manag*. [Internet]. 2017 [citado em 2025]; 13(3):141–2. Disponível em: <https://www.wmpllc.org/ojs/index.php/jom/article/view/574>
5. Hammann F, Gotta V, Conen K, Medinger M, Cesana P, Rochlitz C, et al. Pharmacokinetic interaction between taxanes and amiodarone leading to severe toxicity. *Br J Clin Pharmacol*. [Internet]. 2017 [citado em 2025]; 83(4):927–30. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bcp.13155>
6. Lam LH, Capparelli EV, Kurzrock R. Association of concurrent acid-suppression therapy with survival outcomes and adverse event incidence in oncology patients receiving erlotinib. *Cancer Chemother Pharmacol*. [Internet]. 2016 [citado em 2025]; 78(2):427–32. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00280-016-3087-6>

7. Wiczner T, Dotson E, Tuten A, Phillips G, Maddocks K. Evaluation of incidence and risk factors for high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity. *J Oncol Pharm Pract*. [Internet]. 2016 [citado em 2025]; 22(3):430–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1078155215594417>
8. Hoemme A, Barth H, Haschke M, Krähenbühl S, Strasser F, Lehner C, et al. Prognostic impact of polypharmacy and drug interactions in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. [Internet]. 2019 [citado em 2025]; 83(4):763–74. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03783-9>
9. Monteiro CRA, Schoueri JHM, Cardial DT, Linhares LC, Turke KC, Steuer LV, et al. Evaluation of the systemic and therapeutic repercussions caused by drug interactions in oncology patients. *Rev Assoc Med Bras*. [Internet]. 2019 [citado em 2025]; 65(5):611–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.5.611>
10. Sharma M, Holmes HM, Mehta HB, Chen H, Aparasu RR, Shih YCT, et al. The concomitant use of tyrosine kinase inhibitors and proton pump inhibitors: prevalence, predictors, and impact on survival and discontinuation of therapy in older adults with cancer. *Câncer*. [Internet]. 2019 [citado em 2025]; 125(7):1155–62. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cncr.31917>
11. Sharma M, Vadhariya A, Chikermane S, Gopinathan S, Chavez-MacGregor M, Giordano SH, et al. Clinical outcomes associated with drug-drug interactions of oral chemotherapeutic agents: a comprehensive evidence-based literature review. *Drugs Aging*. [Internet]. 2019 [citado em 2025]; 36(4):341–54. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00640-5>
12. Kim SH, Suh Y, Ah YM, Jun K, Lee JY. Real-world prevalence of potential drug–drug interactions involving oral antineoplastic agents: a population-based study. *Support Care Cancer*. [Internet]. 2020 [citado em 2025]; 28(8):3617–26. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05204-2>
13. Giordan Q, Salleron J, Vallance C, Moriana C, Clément-Duchêne C. Impact of antibiotics and proton pump inhibitors on efficacy and tolerance of anti-PD-1 immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol*. [Internet]. 2021 [citado em 2025]; 12:716317. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.716317>
14. Del Re M, Omarini C, Diodati L, Palleschi M, Meattini I, Crucitta S, et al. Drug–drug interactions between palbociclib and proton pump inhibitors may significantly affect clinical outcome of metastatic breast cancer patients. *ESMO Open*. [Internet]. 2021 [citado em 2025]; 6(5):100231. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100231>
15. Crespin A, Le Bescop C, de Gunzburg J, Vitry F, Zalcman G, Cervesí J, et al. A systematic review and meta-analysis evaluating the impact of antibiotic use on the clinical outcomes of cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Front Oncol*. [Internet]. 2023 [citado em 2025]; 13:1075593. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1075593>
16. Bolek H, Ürün Y. Cancer-associated thrombosis and drug-drug interactions of antithrombotic and antineoplastic agents. *Cancer*. [Internet]. 2023 [citado em 2025]; 129(20):3216–29. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cncr.34937>
17. Luzzé B, Atwiine B, Lugobe HM, Yadesa TM. Frequency, severity, and factors associated with clinically significant drug-drug interactions among patients with cancer. *BMC Cancer*. [Internet]. 2022 [citado em 2025]; 22(1):1266. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10396-8>

18. Sechaud R, Sinclair K, Grosch K, Ouatas T, Pathak D. Evaluation of drug-drug interactions between midostaurin and strong CYP3A4 inhibitors in FLT3-mutated AML. *Cancer Chemother Pharmacol*. [Internet]. 2022[citado em 2025];90(1):19–27. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00280-022-04448-w>
19. Ren X, Li L, Chen Y, Cui X, Wan R, Wang Y. Adverse reactions of immune checkpoint inhibitors combined with proton pump inhibitors: a pharmacovigilance analysis. *BMC Cancer*. [Internet]. 2024[citado em 2025];24(1):1193. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12947-7>
20. Bordet C, Zureik M, Zelmat Y, Lafaurie M, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, et al. Deleterious association between proton pump inhibitor and protein kinase inhibitor exposure and survival in lung cancer. *Cancer Treat Res Commun*. [Internet]. 2024[citado em 2025];39:100801. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2024.100801>
21. Del Re M, Crucitta S, Brighi N, Kinspergher S, Mercinelli C, Rizzo M, et al. Concomitant administration of VEGFR-TKIs and proton pump inhibitors may impair clinical outcome of metastatic renal cancer patients. *Clin Genitourin Cancer*. [Internet]. 2024[citado em 2025];22(5):102147. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2024.102147>
22. Tsuboi I, Matsukawa A, Kardoust Parizi M, Mischczyk M, Fazekas T, Schulz RJ, et al. Impact of concomitant medications on overall survival in metastatic renal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. [Internet]. 2024[citado em 2025];22(6):102237. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2024.102237>
23. Mendes FSB, Dolabela MF. Reações adversas medicamentosas em pacientes em quimioterapia e estratégias de intervenções. *Arq Ciênc Saúde UNIPAR*. [Internet]. 2023[citado em 2025];27(1):493–510. Disponível em: <https://revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/8620>