



FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA CURSO DE FARMÁCIA

DÉBORA GADELHA ROCHA DA SILVA

**PACIENTES ONCOLÓGICOS E O ACOMPANHAMENTO
FARMACOTERAPÊUTICO FRENTE AS INTERAÇÕES FÁRMACO-NUTRIENTE:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

JOÃO PESSOA

2022

DÉBORA GADELHA ROCHA DA SILVA

**PACIENTES ONCOLÓGICOS E O ACOMPANHAMENTO
FARMACOTERAPÊUTICO FRENTE AS INTERAÇÕES FÁRMACO-NUTRIENTE:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

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

Linha de pesquisa: Atenção Farmacêutica.

Orientadora: Profa. Dra. Elisana Afonso de
Moura Pires

JOÃO PESSOA

2022

S579p

Silva, Debora Gadelha Rocha da

Pacientes oncológicos e o acompanhamento farmacoterapêutico frente as interações fármaco-nutriente: uma revisão sistemática / Debora Gadelha Rocha da Silva – João Pessoa, 2022.

28f.; il.

Orientadora: Profª. Elisana Afonso de Moura Pires.

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

1. Cuidados Farmacêutico. 2. Farmacêutico. 3. Quimioterapia. I. Título.

CDU: 615.28:615.1

DÉBORA GADELHA ROCHA DA SILVA

**PACIENTES ONCOLÓGICOS E O ACOMPANHAMENTO
FARMACOTERAPÊUTICO FRENTE AS INTERAÇÕES FÁRMACO-NUTRIENTE:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado pela aluna Débora Gadelha Rocha da Silva, do curso de bacharelado em Farmácia, tendo obtido o conceito _____, conforme a apreciação da Banca Examinadora constituída pelos professores:

Aprovado em ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr^a. Orientadora: Elisana Afonso de Moura Pires – Faculdades de Enfermagem Nova Esperança (FACENE).

Prof. Dr^a. Examinadora: Daiene Martins Beltrão – Faculdades de Enfermagem Nova Esperança (FACENE).

Prof.^a. Dr^a. Examinadora: Maria Denise Ferreira Leite – Faculdades de Enfermagem Nova Esperança (FACENE).

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar ao meu Deus, que sempre esteve ao meu lado iluminando minha mente e acalmando meu coração. A ele toda honra, glória e aplausos, pois se cheguei até aqui foi por causa D'ele.

Ao meu esposo Roosevelt Carvalho, que foi meu alicerce, você clareou meus dias trazendo felicidades a todos eles me ajudando, enxugando minhas lágrimas e sustentou todo meu fardo junto comigo, te amo.

À minha mãe Maria Gadelha, que é minha inspiração, inspiração de fé e esperança,. A você mãe, minha eterna gratidão.

À minha irmã Crislânia Gadelha, que sempre cumpriu a promessa que fez, cuidou de mim, me deu forças sendo positiva mesmo quando eu não tinha mais esperança que conseguiria, que me ouvia mesmo precisando ser ouvida, mas você escolheu me ouvir, te amo.

Ao meu irmão, Cristiano Gadelha, que sempre acreditou em mim, obrigada irmão você sempre estará em minhas orações, te amo.

À minha sobrinha Brunna Nyvea, que sempre me apoiou, obrigada por tudo.

À Wedna Oliveira, que me proporcionou viver momentos especiais que agregarão muito em minha carreira, obrigada pelo apoio.

Agradeço a toda minha família, que sempre acreditou em mim, me fez sentir que sempre conseguiria realizar meus sonhos, a vocês família Gadelha, Nogueira e Oliveira, minha eterna gratidão.

A minha amiga, Laísa Mayda, que sempre foi meu maior bem que recebi na faculdade, quando eu achei que não ia suportar, você apareceu sendo uma luz vinda do céu e a partir daquele momento seríamos mais que amigas, seríamos irmãs, te amo amiga obrigada por sempre me ouvir e segurar minha mão.

A minha amiga, Pâmela Gomes, que jamais poderia deixar de prestigiar, minha dupla inesquecível, passamos momentos lindos de sorrisos mesmo quando tudo estava pegando fogo, mas também momentos de alívio, uma estando feliz com a conquista da outra, te amo amiga, jamais vou esquecer nossa amizade.

A minha amiga e irmã, Karla Fernanda, que sempre me ajudou em todos os momentos, que esteve ao meu lado para que eu mantivesse a calma. Sempre serás mais que especial em minha vida.

A minha amiga, Núbia da Silva, que me ouviu e sempre não me negou ajuda quando precisei, te amo amiga, estará sempre em meu coração.

A minha amiga, Adenilza Guedes, que sempre fez um lindo papel em minha vida, me ensinou que temos que orar e agradecer não importando a situação, gratidão.

A minha grande amiga, Dr^a Juliana Svendsen, que suportou meus surtos, obrigada por me ajudar mesmo sem ter obrigação, amiga minha eterna gratidão e a todos da sua equipe linda em que tive a satisfação de conhecer.

A todos os meus amigos da faculdade, em especial, Petronio Ramos, Bruna Medeiros e Ana Luiza, que quando eu pensei em desistir, vocês seguraram a minha mão e não deixaram que meu sonho atrasasse amo vocês de coração.

A minha orientadora Prof. Dr^a. Elisana Afonso de Moura Pires, que sempre me ajudou, obrigada por me instruir e ajudar a realizar o meu sonho que era escrever este lindo trabalho, obrigada por todo esforço.

A minha banca, Prof. Dr^a. Daiene Martins Beltrão e Prof.^a e Dr^a. Maria Denise Ferreira Leite, que me escutou e orientou com tanto carinho, sei que tudo que é falado é para ser levado por toda vida. Foi um grande presente de DEUS ter vocês ao meu lado, gratidão.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama de fluxo para pesquisa e triagem de literatura	15
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Síntese dos artigos incluídos na revisão integrativa	17
Quadro 2 - Agente antineoplásico relacionado a cada tipo de câncer.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

GIST	Tumor estromal gastrointestinal
JAK2	Gene Janus quinase
SDG	Secoisolariciresinol diglicosídeo
GP-P	Efluxo glicoproteína-P
CYP450	Citocromo P450
CPRC	Câncer de próstata metastático resistente à castração
CYP17	Enzima 17 α -hidroxilase
HSP90	Proteína de choque térmico
LMA	Leucemia mieloide aguda
DNA	Ácido desoxirribonucleico
SUS	Sistema Único de Saúde
CDK	Quinases dependentes de ciclina
VO	Via oral
VI	Intravenosa
CPCNP	Câncer de pulmão de células não pequenas
GI	Distúrbios gastrointestinais
CAL	Calorias
FDA	Food and drug administration

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 MÉTODOLOGIA	13
2.1 Descrição do trabalho	13
2.2 Busca e seleção de dados	13
2.3 Análise de dados	14
3 RESULTADOS.....	14
4 DISCUSSÃO	19
4.1 Quimioterápicos	19
4.2 Interação fármaco-nutriente.....	22
4.3 Acompanhamento Farmacoterapêutico	24
5 CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

PACIENTES ONCOLÓGICOS E O ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO FRENTE AS INTERAÇÕES FÁRMACO-NUTRIENTE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ONCOLOGICAL PATIENTS AND PHARMACOTHERAPEUTIC FOLLOW-UP AGAINST DRUG-NUTRIENT INTERACTIONS: A SYSTEMATIC REVIEW

Débora Gadelha Rocha da Silva¹, Elisana Afonso de Moura Pires².

RESUMO

O câncer é a segunda maior causa de morte no mundo. Como consequência da doença pode ocorrer modificações no estado nutricional do paciente em decorrência do tratamento com antineoplásicos, que causam muitos efeitos colaterais como perda do apetite, náuseas e vômitos. Além disso, os fármacos possuem grande potencial de interação com alimentos, podendo resultar na redução da eficácia terapêutica afetando a terapia. É preciso um planejamento do farmacêutico em conjunto da equipe multiprofissional para que sejam mantidos os cuidados necessários e a efetividade do tratamento, prevenindo os riscos das interações fármaco-nutriente. Neste sentido, este trabalho teve como objetivo avaliar a importância do acompanhamento farmacoterapêutico para o paciente oncológico frente as interações fármaco-nutriente. Para o desenvolvimento da pesquisa foi realizada uma revisão sistemática da literatura entre os anos de 2017 e 2022. A coleta dos dados ocorreu nas bases científicas PubMed[®], Embase[®] e Scopus[®], sendo utilizado as diferentes combinações de palavras chaves: Interação fármaco-nutriente (*Drug- food interaction*) Farmacêutico (*Pharmacist*) e Quimioterapia (*Chemotherapy*). Os resultados obtidos mostram que os antineoplásicos orais são medicamentos que tendem a ter mais interação fármaco-nutriente, devido a sua influência na alteração da biodisponibilidade pela modificação da absorção, metabolismo ou excreção. Alguns compostos alimentares foram relatados por sofrerem interações com antineoplásicos orais, entre eles os chás alimentícios de gengibre, cardo mariano, linhaça e alimentos ricos em gordura. Antineoplásicos como abiraterona, sunitinib, bortezomib, palbiciclib, tamoxifeno, docetaxel e pimitespib apresentaram interação no estado alimentado. A administração de antineoplásicos no estado alimentado pode resultar em interações negativas, sendo preferível a ingestão separadamente e outros apresentaram interações benéficas, tanto relacionado ao aumento da biodisponibilidade, quanto a redução da toxicidade. A interação fármaco-nutriente ainda são pouco estudadas. O profissional farmacêutico é primordial na atuação frente a essas interações, uma vez que são fundamentais para a eficácia do medicamento e a adesão ao tratamento. Neste sentido, há uma grande importância no cuidado farmacêutico com o paciente oncológico relacionado a terapia a fim de prevenir ou evitar falhas terapêuticas.

Palavras-chaves: Cuidados farmacêutico; farmacêutico; quimioterapia.

ABSTRACT

Cancer is the second leading cause of death in the world. As a result of the disease, there may be changes in the nutritional status of the patient as a result of treatment with antineoplastic agents, which cause many side effects such as loss of appetite, nausea and vomiting. In addition, drugs have a great potential for interaction with food, which may result in reduced therapeutic efficacy, affecting therapy. It is necessary for the pharmacist to plan together with the multidisciplinary team so that the necessary care and the effectiveness of the treatment are maintained, preventing the risks of drug-nutrient interactions. In this sense, this work aims to evaluate the behavior of the pharmaceutical professional in the care of cancer patients in the face of drug-nutrient interaction. For the development of the research, a systematic review of the literature was carried out between the years 2017 and 2022. Data collection took place in the scientific bases PubMed®, Embase® and Scopus®, using different combinations of keywords: Drug-food interaction (Drug-food interaction) Pharmacist (Pharmacist) and Chemotherapy (Chemotherapy). The results obtained show that oral antineoplastic agents are drugs that tend to have more drug-nutrient interaction, due to their influence on the alteration of bioavailability by modifying absorption, metabolism or excretion. Some dietary compounds have been reported to suffer interactions with oral antineoplastic agents, including ginger teas, milk thistle, flaxseed and foods rich in fat. Antineoplastic drugs such as abiraterone, sunitinib, bortezomib, palbociclib, tamoxifen, docetaxel and pimitespib interacted in the fed state. The administration of antineoplastics in the fed state can result in negative interactions, being preferable the ingestion separately and others showed beneficial interactions, both related to the increase of bioavailability and the reduction of toxicity. Drug-nutrient interactions are still poorly studied. The pharmaceutical professional is essential in dealing with these interactions, since they are fundamental for the effectiveness of the medication and adherence to treatment. In this sense, there is great importance in pharmaceutical care with cancer patients related to therapy in order to prevent or avoid therapeutic failures.

Keywords: Pharmacist care; pharmaceutical; chemotherapy.

1 INTRODUÇÃO

O câncer hoje é uma das doenças mais preocupantes no mundo, tanto pela dificuldade de acesso ao tratamento como pela quantidade de mortes, segundo o Ministério da Saúde o câncer é a segunda doença que mais mata no mundo. O cancro pode ser definido como o crescimento anormal e descontrolado de células malignas com alta capacidade de se multiplicar em curto espaço de tempo e invadir outros órgãos e tecidos adjacentes descrito como metástase¹.

O surgimento do câncer provém de uma mutação genética dada pela alteração do DNA da célula, que recebe instruções incorretas para realizar suas funções. Estas alterações podem ocorrer em determinados genes que são denominados proto-oncogenes que em células normais são inativos. Com a ativação desse gene eles se tornam oncogenes, que são encarregados da transformação de células normais em células cancerosas. Uma vez detectado é feito o tratamento de acordo com o tipo de tumor que pode ser através de cirurgia, quimioterapia e radioterapia, tendo caráter paliativo ou curativo².

Os antineoplásicos têm como objetivo destruir, inibir ou impedir a disseminação de células malignas, deste modo destruindo tumores ou inibindo seu crescimento, são usados de forma isolada ou combinada. Estes medicamentos são variáveis em relação a sua estrutura e mecanismo de ação, podendo ser desde agentes com pouca especificidade ao alvo terapêutico como antimetabólitos análogos do ácido fólico e alquilantes, pirimidinas e purinas, até antineoplásicos desenvolvidos com maior seletividade, com poder de atuar em tipos específicos de câncer, como os anticorpos monoclonais³.

A quimioterapia antineoplásica pode resultar em interações com outros fármacos utilizados concomitante no tratamento, terapia e com o alimento. Os conhecimentos destas possíveis interações são extremamente importantes devido ao risco do comprometimento da terapia do paciente oncológico, havendo um risco potencial de diminuição da eficácia do medicamento, uma vez que essas alterações podem modificar a farmacocinética dos fármacos, diminuir a efetividade e alterar o estado nutricional do paciente. A interação fármaco-nutriente, muitas vezes negligenciada, merece uma atenta análise uma vez que após a ingestão dos alimentos há mudanças gástricas no organismo como a secreção gástrica de ácido clorídrico, alteração na motilidade gastrointestinal, modificação do transportador da bomba de efluxo glicoproteína-P (gp-P) ou das enzimas do citocromo P450 (CYP450), podendo modificar a biodisponibilidade dos fármacos e também a absorção dos próprios nutrientes⁴.

A farmacêutico na oncologia atua não só na manipulação e gerenciamento dos medicamentos antineoplásicos, como também no cuidado com o paciente, identificando possíveis riscos relacionados aos medicamentos, garantido a segurança e a eficácia medicamentosa. Além disso, deve ser responsável por prever possíveis interações entre

fármacos e nutriente, observar estado nutricional do paciente, reações adversas, como também intervir no momento de alguma ocorrência durante a terapia⁵.

De acordo com a resolução RDC 640/2017, que estabelece os critérios mínimos para a atuação do farmacêutico na oncologia, o profissional farmacêutico deve estar sempre atento aos novos tratamentos desenvolvidos através da pesquisa e está apto para capacitação de sua equipe, pondo sempre seus conhecimentos em prática e suas intervenções terapêuticas na área da farmacoterapia com antineoplásicos, dando a assistência necessária que o paciente oncológico necessita, uma vez que o tratamento apresenta riscos potenciais relacionadas ao medicamento e as suas interações⁶.

Diante o exposto, este trabalho tem como objetivo avaliar a importância do acompanhamento farmacoterapêutico para o paciente oncológico frente as interações fármaco-nutriente, contribuindo com a efetividade do tratamento, a diminuição dos riscos e a melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

2 METODOLOGIA

2.1 Descrição do trabalho

O estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão sistemática da literatura com objetivo de responder a seguinte pergunta norteadora: “Qual a importância do profissional farmacêutico frente as interações entre os nutrientes e os medicamentos antineoplásicos?”

2.2 Busca e seleção de dados

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura na base de dados PubMed®, Embase® e Scopus®. Para a seleção dos artigos foram utilizadas as diferentes combinações das seguintes palavras-chave: interação fármaco-nutriente (*Drug-food interaction*), farmacêutico (*Pharmacist*) e quimioterapia (*Chemotherapy*). Para relacionar os termos da pesquisa foi empregado o cruzamento das palavras-chave escolhidas através da utilização dos operadores booleanos “AND” e “OR”, a fim de favorecer a busca dos estudos.

Como critérios de inclusão foram considerados os artigos disponíveis na íntegra em português ou linha estrangeira, publicados nas bases de dados descritas anteriormente e publicados entre os anos de 2017 e 2022. Como critério de exclusão não foram considerados os estudos que discordavam da temática que foi proposta (levando-se em consideração a relevância, metodologia, qualidade dos resultados e argumentos, avaliação e impacto dos resultados e conclusões), artigos de revisão, artigos duplicados, artigos pagos, monografias, teses, dissertações e resumos. Artigos adicionais foram incluídos no estudo após as análises de todas as referências dos artigos selecionados.

Diante disso, o processo de organização e seleção dos artigos originais para compor esta revisão foram esquematizados em fluxograma (Figura 1), no qual está dividido nas seguintes etapas: identificação (artigos encontrados após a busca pelos descritores), aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, seleção dos artigos (artigos que foram avaliados após a leitura do título e resumo), elegibilidade (artigos avaliados na íntegra) e por fim a etapa de inclusão (artigos inclusos na apresentação dos resultados e discussão). Além disso, foi esquematizado um quadro (Quadro 1) que relaciona os fármacos antineoplásicos, os nutrientes que apresentam interação, o tipo de interação encontrada e as alterações resultantes.

2.3 Análise de dados

A análise, apresentação dos resultados e discussão foi realizada de forma descritiva, com o uso de estatística simples por porcentagem, sob a forma de gráficos, tabelas, quadros e discutidos a luz da literatura.

3 RESULTADOS

Um total de 1398 artigos foram identificados através de uma busca eletrônica preliminar. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão resultando em um quantitativo de 354 artigos. Após a realização de triagem de títulos e resumos relevantes (etapa de seleção) um total de 19 artigos foram submetidos a revisão completa do texto (etapa de elegibilidade). Dessa forma, 13 artigos originais de pesquisa foram totalizados na etapa de inclusão, sendo 6 artigos na base de dados Pubmed[®], 4 artigos no Embase[®] e 3 artigos no Scopus[®], conforme a Figura 1.

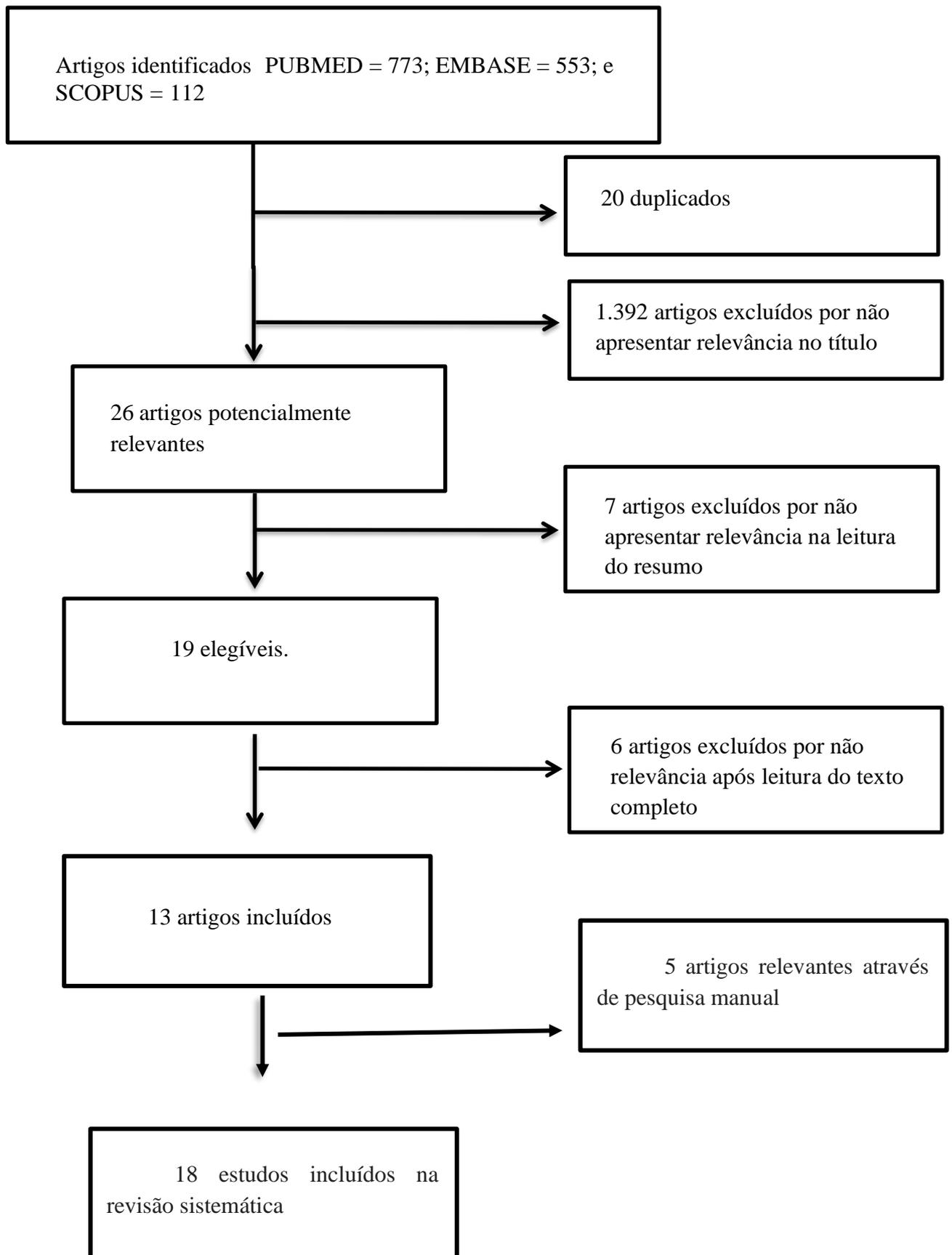


Figura 1 – Diagrama de fluxo para pesquisa e triagem de literatura

Fonte: dados do autor

No gráfico 1, pode ser observado a relação da quantidade de artigos *versus* o ano de sua publicação. É possível observar um maior quantitativo de artigos publicados no ano de 2018 e entre os anos de 2021-2022, não sendo inserido artigos em 2019, uma vez que os estudos não apresentaram relevância com o tema proposto. As inovações tecnológicas de antineoplásicos orais com formulações em comprimido e cápsulas, são importantes, visto que facilitam a adesão do tratamento, sem que haja necessidade do paciente se deslocar ao ambiente hospitalar com muita frequência¹⁹.

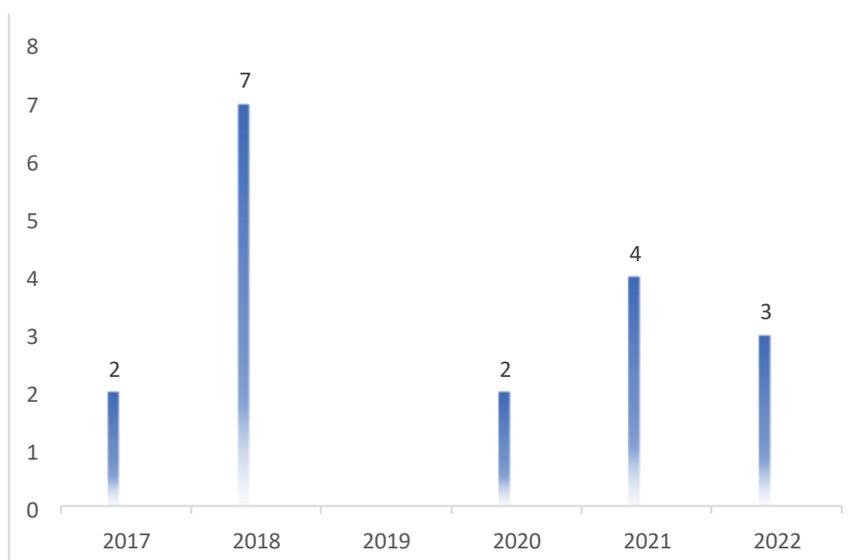


Gráfico 1. Quantitativo de publicações inclusas entre os anos de 2017 e 2022 Fonte: dados do autor.

As interações observadas entre estes antineoplásicos e alimentos foram classificadas em dois tipos: interação positiva (benéfica ao paciente) e negativa (prejudicial ao paciente)¹. Em alguns casos, mesmo com a administração concomitante de medicamento e alimento, não foi observado interação. Um total de 12 fármacos antineoplásicos foram estudados com relação à interação com nutrientes, sendo que 41,7% apresentaram interação positiva, 25,0% apresentaram interação negativa e 33,3% não apresentaram interação com nutriente. (Quadro 1).

Quadro 1 - Síntese dos artigos incluídos na revisão sistemática.

Base de dados	Referência	Fármaco	Tipos de nutrientes	Tipo interação	Eficácia
Scopus®	(BABIKER, H. M., <i>et al.</i> , 2020)	Azacitidina	Proteínas (150 cal), gordura (500-600 cal) e carboidrato (800-1000 cal)	Não houve interação	Em estado alimentado e jejum as biodisponibilidades foram muito próximas em torno de 79%.
Scopus®	(STREICHER, C; DAULANGE, A. 2018)	Sunitinib	Chá alimentício de gengibre e cardo mariano	Interação negativa	A eficácia foi afetada, porém citada como significativa.
Pubmed®	(WOLF, P.J.G <i>et al.</i> , 2022)	Paclitaxel	Chá alimentício a partir do visco	Não houve interação	Não foram encontradas interações significativas.
		Bortezomib	Vitamina C	Interação negativa	Houve redução da eficácia com risco potencial não relatado.
			Chá alimentício com ervas chinesas	Interação negativa	Risco da redução da eficácia não relatada.
Pubmed®	(DENG, J.; BRAR S.S.; LESKO., L.J 2018)	Palbociclib	Estado alimentado (nutrientes não relatados)	Interação positiva	Sua absorção foi diminuída e respectivamente os riscos de toxicidade.
Pubmed®	(AMADI, C. N.; MGBAHURIKE, A.A., 2018)	Tamoxifeno	Linhaça e seu óleo	Interação positiva	Eficácia do tamoxifeno melhorada, devido a potencialização dos lignanos.
Pubmed®	(VERMUNT, M.A.C <i>et al.</i> , 2021)	Docetaxel	Alimentos ricos em alto teor de gorduras com valores específicos em gramas: dois ovos 120g, 30g de salsicha, duas fatias de pão 60g, 30g de manteiga, 130g de	Interação positiva	Houve uma maior exposição no estado alimentado com tipo de interação não relatada.

			banana e leite gordo com 240g. calorias totais 985.		
Pubmed®	(DING, Q. <i>et al.</i> , 2021)	Savolitinib	Alimentos com valor calórico entre 800-1000 kcal	Não houve interação	Não houve impacto relevantes na farmacocinética e biodisponibilidade do fármaco.
Pubmed®	(WANG, J <i>et al.</i> , 2017)	Momelotinib	Estado alimentado com alto e baixo teor de gordura	Não houve interação	A eficácia foi mantida.
Embase®	(DANIELA, K; KREJČÍ, D.; BERÁNEK, J. 2022)	Abiraterona	Estado alimentado com alto e baixo teor de gordura	Interação positiva	Sua biodisponibilidade, foi aumentada com diminuição da variabilidade interindividual.
Embase®	(KARTHICK <i>et al.</i> , 2018)	Osimertinib	Estado alimentado (alimentos não relatados)	Não houve interação	A coadministração com alimentos não teve efeito na exposição sistêmica do osimertinibe, em estado alimentado ou em jejum.
Embase®	(YOSHITO <i>et al.</i> , 2022)	Pimitepsib	Estado alimentado (alimentos não relatados)	Interação positiva	A biodisponibilidade do pimitepsibe foi aumentada pela ingestão do alimento pois aumenta a secreção ácida estomacal assim aumentando a concentração sanguínea.

Fonte: dados do autor

4 DISCUSSÃO

4.1 Quimioterápicos

Os quimioterápicos são substâncias químicas usadas no tratamento de vários tipos de cânceres, como câncer de mama, próstata e câncer cerebral⁷. Tratamentos eficazes para o câncer devem envolver uma combinação de fármacos, que ofereçam múltiplos mecanismos de ação e atuem de forma sinérgica quando administrados em conjunto e sem sobreposição de perfis de toxicidade. O conhecimento adequado sobre a farmacocinética, farmacodinâmica e interações entre esses fármacos são indispensáveis para a adesão do paciente e o tratamento adequado. Além disso, regimes de cuidados de suporte, como terapias antimicrobianas e antiinflamatórios, associados, podem ser necessários, sendo um componente crítico da terapia²³.

O acetato de abiraterona é considerado fármaco de primeira escolha para o tratamento oral de câncer de próstata metastático resistente à castração (CPRC), após falha ao tratamento de inibição hormonal e resistente ao tratamento prévio com o docetaxel. É um pró-fármaco capaz de reduzir os níveis de testosterona em até 50%. Após hidrólise no organismo, sua porção ativa atua inibindo seletiva e irreversivelmente a enzima 17α -hidroxilase (CYP17), responsável pela síntese de androgênios na suprarrenal e no interior do tumor, inibindo seu crescimento. A combinação do abiraterona com o corticosteróide prednisona ou metilprednisolona é importante para evitar os seus efeitos colaterais, melhorando dessa forma a adesão ao tratamento⁷.

O pimitespib é um fármaco de uso oral, desenvolvido atualmente, para atuar na terapia anticâncer, especificamente em pacientes com tumores estromais gastrointestinais (GIST), tem como principal função a inibição da proteína de choque térmico (HSP90), o que resulta na inibição do crescimento do tumor, induzindo a apoptose e morte das células tumorais. Esta proteína é um potencial alvo terapêutico para tumores avançados, que são resistentes a inibidores de tirosina quinase, uma vez que prognóstico de elevados níveis de HSP90 são relacionados a alto grau de malignidade, sendo um indicador da agressividade de muitos tipos de cânceres⁸.

A azacitidina é um fármaco antineoplásico que pode ser administrado por via oral e parenteral, utilizado em pacientes com Síndrome Mielodisplásica, Leucemia mieloide e Leucemia mielomonocítica juvenil. É um análogo nucleosídeo citidina, age por múltiplos mecanismos incluindo citotoxicidade a nível das células hematopoiéticas anormais na medula óssea e por hipometilação do ácido desoxirribonucleico (DNA). Pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) fazem uso da azacitidina de 300 mg diários, sendo esta dose dividida e administradas em dois comprimidos de 150mg por 14 ou 21 dias por cada ciclo de 28 dias. A

azacitidina quando administrada por via subcutânea e intravenosa, é utilizada por sete dias por ciclos de 28 dias, seu tempo de meia vida plasmática é curta, a hipometilação do DNA aumenta durante a primeira metade de cada ciclo, mas retorna aos níveis basais no final de cada ciclo. Na formulação de azacitidina oral se torna mais viável para o paciente facilitando sua adesão e redução do uso dos recursos do Sistema Único de Saúde (SUS)⁹.

O bortezomibe é indicado para o tratamento de mieloma múltipla como segunda opção, com administração intravenosa e subcutânea, atua inibindo os complexos enzimáticos nas células quebrando as proteínas mais importantes para manter a divisão celular em homeostase¹⁰.

O paclitaxel é um fármaco anticancerígeno utilizado no tratamento de câncer de ovário avançado, mama e pulmão entre outros tipos de tumores. O fármaco atua na estabilização dos microtúbulos de actina, que são estruturas indispensáveis para a movimentação dos cromossomos e das organelas celulares na divisão celular. Após administração do paclitaxel as células tumorais perdem a capacidade de realizar a divisão celular de forma ordenada resultando na morte celular¹⁰. Outro antineoplásico muito utilizado no tratamento do câncer de mama avançado é o palbociclib, atua inibindo as quinases dependentes de ciclina (CDK) 4 e 6, que desempenham função importante no processo de crescimento e proliferação das células, devido a sua administração oral tem sido relacionado, em vários estudos, como responsável por melhorar consideravelmente a adesão e a qualidade do tratamento¹¹.

O fármaco oral tamoxifeno liga-se competitivamente aos receptores de estrogênio nos tumores e outros tecidos alvos, produzindo um complexo que reduz a síntese de DNA e inibe os efeitos do estrogênio, sendo utilizado, também, no tratamento de câncer de mama⁸. Em tecidos mamários age positivamente, porém, em outros tecidos tem efeito agonista do estrogênio, que pode causar uma estimulação do endométrio causando um aumento de risco do desenvolvimento do câncer endometrial¹².

O docetaxel tem uma grande importância quando associado ao tratamento de pacientes com vários tipos de câncer com tumores sólidos. Pode ser utilizado por via oral (VO) e intravenosa (VI), sendo a VO mais preferível pelos pacientes pela praticidade e melhoria de qualidade de vida. No entanto, há uma dificuldade em relação a solubilidade do docetaxel, assim, prejudicando sua biodisponibilidade, por estes motivos foi criada uma nova formulação com solubilidade melhorada contendo dispersão sólida amorfa seca por pulverização¹³.

Alguns fármacos antineoplásicos atuam inibindo a tirosina quinase. O antineoplásico oral osimertinib vem sendo indicado para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), em condições avançadas ou metastático. Os metabólitos AZ5104 e

AZ7550 do osimertinib são produzidos lentamente após a ingestão com tempo médio máximo para obtenção da concentração plasmática de 6-9h e 9-10h, respectivamente, com concentração sanguínea de aproximadamente 10% para cada metabólito¹⁴.

O savolitinib é um inibidor potente e seletivo da tirosina quinase, inibidor do fator de transição epitelial mesenquimal com inibição alvo e atividade antitumoral utilizado em pacientes com câncer metastático como: carcinoma de células claras renais (células de aparência pálida quando vista microscopicamente), câncer gástrico e câncer colo retal. É um composto de classe II com alta permeabilidade e baixa solubilidade¹⁵.

O momelotinib é um inibidor potente e seletivo da JAK2 (mutação no gene Janus quinase), é o mais novo medicamento estudado para tratar pacientes com neoplasias mieloproliferativas, que é uma desordem do desenvolvimento anormal de células da medula óssea. O tratamento ideal é de 300 mg em cápsula com dose única. Foi desenvolvido uma nova formulação em comprimido de 200 mg para substituir a formulação inicial, de forma cristalina e mais instável, com objetivo de identificar uma dose comparável a cápsula de 300 mg. Conforme o estudo de fase II, o comprimido de 200 mg obteve exposição plasmática semelhante ao em cápsula de 300 mg¹⁶.

No quadro 2 podemos observar a relação dos antineoplásicos citados e os tipos de câncer que cada um trata.

Fármaco	Tumor
Abiraterona	Câncer de próstata metastático.
Azacitidina	Leucemia mieloide aguda e leucemia mielomonocítica crônica.
Bortezomibe	Mieloma múltiplo, que é um tipo de câncer de medula óssea.
Docetaxel	Câncer de pulmão localmente avançado ou com metástase.
Momelotinibe	Neoplasias mieloproliferativas, mielofibrose primária mielofibrose secundária e câncer pancreático metastático.
Osimertinibe	Câncer de pulmão.
Paclitaxel	Câncer de mama, câncer de pulmão, ovário e outros tipos de tumores.

Palbociclib	Câncer de mama avançado ou metastático.
Savolitinibe	Carcinoma de células claras renais (células de aparência pálida quando vista microscopicamente).
Sunitinibe	Tumor estromal gastrintestinal.
Tamoxifeno	Câncer de mama.

Quadro 2- Agente antineoplásico relacionado a cada tipo de câncer.

Fonte: dados do autor

4.2 Interação fármaco-nutriente

Quando um alimento é administrado concomitantemente com um medicamento, os nutrientes podem alterar a quantidade ou taxa do fármaco absorvido, alterando assim a concentração sérica máxima e/ou o tempo para atingir esta concentração. Além disso, certos nutrientes também têm a capacidade de afetar o metabolismo hepático do citocromo P450 dos fármacos. Os efeitos resultantes podem variar desde a eficácia clínica reduzida da terapia medicamentosa até toxicidade. No entanto, em alguns casos, a administração de alimentos com um medicamento pode diminuir os efeitos colaterais negativos, como dispepsia, náuseas e/ou diarreia. Enquanto a informação sobre interações medicamentosas apresentam-se facilmente disponíveis na literatura, informações sobre interações fármaco-nutriente não são facilmente encontradas e são muitas vezes esquecidas²⁴.

Estudos mostram que o antineoplásico abiraterona com dose diária de 1000 mg, quando administrado juntamente com alimento, teve um aumento de 24% da sua biodisponibilidade. O medicamento Yonsa® (ativo abiraterona 500 mg) formulado com sistema multiparticulado do fármaco, foi desenvolvido para aumentar a biodisponibilidade no organismo, o medicamento é equivalente ao Zytig® (ativo abiraterona 1000 mg). Estudo comparativo dos dois medicamentos realizados com alimentos no estado jejum verso alimentado, mostraram que no estado de jejum Yonsa®500 mg e Zytig®1000 mg foram bioequivalentes e no estado alimentado, observou-se um aumento significativo da concentração sérica do fármaco abiraterona na nova formulação, resultando numa interação benéfica com o alimento. Os grupos com ambas administrações foram observados por um ano, os dois mantiveram o efeito supressor de testosterona esperado, com níveis de segurança dos efeitos adversos similares. Foi comprovado que a biodisponibilidade da abiraterona é aumentada quando administrada com alimento, podendo utilizar novas formulações com doses reduzidas, sem aumentar os custos do tratamento⁷.

Nos estudos de Fase Clínica I do pimitespib em pacientes com tumores sólidos avançados foi administrado uma dose de 160 mg, uma vez ao dia, em jejum, por cinco dias, com intervalo de dois dias, semana por semana, totalizando um ciclo de 21 dias. Os resultados mostraram que dois dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas e um paciente com tumor gastrointestinal obtiveram resultados parciais com distúrbios gastrointestinais (GI), aumento da creatinina, aumento das enzimas hepáticas e distúrbios oculares. Nos estudos de Fase Clínica II foram selecionados pacientes com GIST avançado, que não tiveram resultados com imatinibe, sunitinibe e regorafenibe, para tratamento com o pimitespib, os resultados mostraram que a eficácia tratamento foi bem sucedida⁸.

O azacitidina foi avaliado em pacientes em estado de jejum ou alimentado. Para o estado de jejum foi considerado ausência de alimentos por um período de 8h. No estado alimentado os pacientes foram submetidos a um café da manhã reforçado, com alto teor de calorias (cal), entre 800 e 1000 cal, 30 minutos antes da dose, sendo consumido proteínas, gorduras e carboidratos. Após a administração das doses únicas de 300 mg no estado de jejum e alimentado em pacientes, a azacitidina foi absorvido rapidamente, sendo semelhante os resultados em ambos os grupos de pacientes, foi bem tolerado podendo ser administrado com ou sem alimentos⁹.

Estudos sobre a interação do paclitaxel e bortezomib com nutriente indicam que cerca de 50% dos pacientes avaliados relataram fazer uso das medicações junto com o alimento. A administração de bortezomib concomitante com chá alimentício a base de ervas chinesas, indicou interação negativa reduzindo a eficácia do fármaco. De forma oposta o efeito do paclitaxel foi aumentado com administração concomitante do suplemento alimentar a partir do visco. No entanto as interações não foram significativas¹⁰.

A food and drug administration (FDA) é responsável por várias análises de medicamentos antineoplásicos dentre elas, a mais importante, que é manter a eficácia rotulando se o medicamento deve ou não ser ingerido junto com alimentos. No ano de 2000-2009, 80% dos antineoplásicos tiveram a rotulação “tomar com estômago vazio” sendo na verdade sua maior biodisponibilidade no estado alimentado. Após isso, nos anos entre 2010 e 2016 foi realizado uma avaliação mais criteriosa dos dados de rotulagem para a ingestão de antineoplásicos com alimentos, não só por aumentar a biodisponibilidade, mas como também diminui-la, como é o caso do palbociclib, que em sua rotulagem indica o uso concomitante com alimentos, com o objetivo para maximizar seus efeitos por questão de segurança do paciente tornando uma interação benéfica¹¹.

A interação do antineoplásico tamoxifeno com a linhaça é considerada positiva. Os compostos da farinha de linhaça que interagem com o tamoxifeno são: lignana, o seu precursor

secoisolariciresinol diglicosídeo (SDG) e o óleo de linhaça²⁰. A linhaça é rica também em ácidos graxos ômega-3, ácido α -linoleníco e fibras, sendo sua eficácia melhorada quando consumidos em conjunto²¹. Estudos mostram uma resposta benéfica em pacientes com câncer de mama, pois a linhaça inibe o crescimento do câncer receptor de estrogênio positivo, além de aumentar o efeito anticâncer do tamoxifeno, também foi notado a redução da expressão da proteína IGF-1, que atua de forma sinérgica com o estradiol induzindo a progressão das células cancerosas²².

Os resultados do docetaxel foram semelhantes no estado de jejum e alimentado seus efeitos foram ligeiramente aumentados com uma refeição rica em gordura. A interação não foi considerada, devido aos parâmetros estarem fora das razões definidas pela regulamentação que seria um indicativo de uma interação alimentar¹³.

Foi administrada uma dose única de savolitinib 600 mg com uma refeição calórica entre 800 a 1000 cal, sendo 50% gordura, versus um jejum de 10h também com dose única de 600 mg. De acordo com os resultados a dose única de 600 mg no estado alimentado aumentou a biodisponibilidade do savolitinibe, enquanto em jejum permaneceu instável. Concluiu-se que uma refeição com alto teor de gordura e teor calórico não teve impacto clinicamente relevante na farmacocinética e biodisponibilidade do savolitinib. No entanto foi observado que houve uma redução da toxicidade gastrointestinal no estado alimentado, assim sendo indicado a ingestão do savolitinibe juntamente com alimento¹⁵.

O efeito da interação entre o fármaco momelotinibe e alimentos com alto e baixo teor de gordura foram analisadas. Após administração da dose juntamente com uma refeição rica e pobre em gordura a exposição foi aumentada. Dito isto o tempo máximo de exposição do momelotinibe não foi afetado, nem pela refeição com alto teor de gordura nem, pela refeição com baixo teor de gordura¹⁶.

Uma avaliação da interação fármaco-nutriente foi realizada para o fármaco osimertinib, o estudo foi conduzido com 38 pacientes. Os pacientes foram divididos em grupos estado de jejum (18 pacientes) e estado alimentado (20 pacientes) e submetidos a administração do fármaco. Os resultados mostraram que não foi observado alteração na biodisponibilidade do medicamento para os dois grupos. Neste sentido, a ingestão do osimertinib com alimentos não irá trazer nenhuma alteração na concentração plasmática do fármaco¹⁴.

4.3 Acompanhamento Farmacoterapêutico

O acompanhamento farmacoterapêutico é muito importante para o paciente oncológico. Uma das estratégias utilizadas para acompanhar estes pacientes é a implementação de consultas farmacêuticas, em ambiente hospitalar, como parte de um programa de consulta multidisciplinar

para pacientes que fazem uso de antineoplásicos orais. Este serviço é ofertado com o objetivo de evitar os riscos observados pelo uso de antineoplásicos orais, relacionado as interações fármaco-nutriente, interações medicamentosas, ocasionado pela administração em residência, sem instruções corretas e sem acompanhamento de um profissional farmacêutico oncológico, ao contrário do que é observado na administração via intravenosa, que é realizada por um profissional capacitado em âmbito hospitalar ¹⁷.

Nos últimos anos a ingestão de antineoplásicos orais aumentou devido a novos agentes terapêuticos e grandes vantagens sobre a redução de complicações quando eram injetados via IV. Uma das complicações foi a redução da flebite, infecção que acomete a camada interna das veias superficiais causada pelo extravasamento ou cateter. As desvantagens da terapia com os antineoplásicos orais, são relacionadas a baixa adesão da terapia, doses tomadas em quantidades erradas ou em horários errados. Esses erros podem resultar problemas graves ou fatais, por isso a grande importância de um acompanhamento de um farmacêutico oncológico, para sanar quaisquer dúvidas e prever quaisquer problemas relacionados ao tratamento ¹⁸.

O alimento tem grande potencial de interação com o fármaco administrado por via oral, as interações causadas podem ser positivas ou negativas, se não analisadas corretamente podem levar a falha terapêutica ou o aumento da toxicidade do fármaco. As interações negativas podem alterar a biodisponibilidade do medicamento, podendo causar problemas fisiológicos no paciente como: alteração na motilidade gastrointestinal, alteração no pH, alteração das atividades das enzimas metabolizadoras, além disto os componentes contidos nos alimentos podem se ligar ao fármaco, podendo ocasionar grandes riscos para a terapia do paciente ¹⁹.

Dada a interação única que os farmacêuticos têm com pacientes durante encontros de reconciliação de medicamentos, o farmacêutico clínico tem o maior potencial para reconhecer interações medicamentosas com os alimentos. No entanto, o sucesso nesta atuação exige que os farmacêuticos, em seu ambiente de prática, estejam alerta sobre os hábitos alimentares, a fim de identificar, avaliar e gerenciar interações medicamentosas. Além disso, há uma responsabilidade do profissional de manter-se atualizado sobre novas aprovações de medicamentos e os principais recursos disponíveis para pesquisar sobre possíveis interações fármaco-nutriente. A importância da colaboração com outros profissionais de saúde profissionais como médicos, enfermeiros e nutricionistas para otimizar a administração de medicamentos antineoplásicos não pode ser menosprezada. Essa abordagem interdisciplinar é necessária para evitar interações medicamentosas com alimentos, garantindo, ao mesmo tempo, que cada paciente receba a nutrição adequada durante o tratamento ²⁴.

A comunicação entre o farmacêutico e o paciente e sua família deve ser clara e objetiva, neste sentido, prestar um atendimento com excelência aos pacientes oncológicos assegura aos mesmos uma melhor qualidade de vida durante todo o período de tratamento, a adesão a terapia, além de um tratamento racional com resultados mais seguros e definidos. O farmacêutico em unidade de dispensação ambulatorial de medicamentos antineoplásicos via oral, como a capecitabina, contribui de forma eficaz para a continuidade do tratamento, garantindo uma melhor adesão, monitorando as reações adversas e intervindo no cuidado sempre que necessário²³.

No entanto, o conhecimento sobre as interações entre fármaco-nutriente ainda são escassos. Zawiah *et al* (2020), em sua pesquisa com farmacêuticos hospitalares e de farmácias comunitárias, mostrou um conhecimento insatisfatório sobre interação fármaco-nutriente, sem diferenças significativas entre eles. A prevalência destas interações varia de 6,3% para pacientes de unidade de terapia intensiva com nutrição enteral a 58,5% entre pacientes idosos. Portanto, mais atenção e esforços devem ser reproduzidos para melhorar a conscientização sobre possíveis interações entre alimentos e medicamentos, principalmente relacionados aos pacientes oncológicos.

5 CONCLUSÃO

Diante do que foi evidenciado, observa-se uma alta variabilidade na farmacocinética dos medicamentos orais por interação fármaco-nutriente, o que pode ocasionar riscos de redução da eficácia. Entretanto, foram destacados o uso de antineoplásicos orais em concomitância com alimento para reduzir a toxicidade do medicamento, indicando uma interação benéfica.

O acompanhamento farmacêutico no âmbito oncológico é grande importância para orientar pacientes que fazem uso de antineoplásicos orais, destacando que a terapia oral pode ser feita em casa mediante a orientação de um farmacêutico oncológico. Eles contribuem para evitar falhas na terapia mediante a orientação do paciente em relação ao uso correto do medicamento, identificando pacientes que não são capazes de realizar sua terapia em casa e reduzindo riscos de interações negativas que trazem riscos.

No entanto, foi possível observar que mesmo o farmacêutico sendo um profissional primordial na adesão ao tratamento, ao intervir com a atenção farmacêutica durante a terapia oncológica e interações fármaco-nutriente, ainda é reduzida a sua atuação frente aos cuidados relacionados a esta interação durante o tratamento oncológico. Além disso, é necessário maior conhecimento e investimento em pesquisas nessa área.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Attisano ABM, Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde. Rio de Janeiro RBrasil. É preciso falar disso: Uma análise discursiva das campanhas e materiais educativos do Ministério da Saúde e do Instituto Nacional de Câncer sobre o câncer de mama. 2019 [cited 2022 Nov 30]; Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/34986>.
2. Rech ABK, Francellino MAM, Colacite J. ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NA ONCOLOGIA - UMA REVISÃO DE LITERATURA. Revista Uningá [Internet]. 2019 Nov 22 [cited 2022 Nov 30];56(4):44–55. Available from: <https://revista.uninga.br/uninga/article/view/3155>.
3. Jorge BSF, Araújo CM, Rodarte GP, Aguiar IV, Castro MIC de, Bastos MM de OL, et al. Avaliação de informações farmacogenômicas em bulas de medicamentos antineoplásicos aprovados pela Anvisa. HU Revista [Internet]. 2022 May 12 [cited 2022 Nov 30]; 48:1–12. Available from: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/34451>
4. VENTURINI, Carina Duarte et al. Inadequação da ingestão alimentar em idosos: interação fármaco-nutriente. Revista Pan-Americana de Pesquisa do Envelhecimento, 2020. Available from: https://repositorio.pucrs.br/dspace/bitstream/10923/18628/2/Inadequao_da_ingesto_alimentar_em_idosos_interao_frmacnutriente.pdf.
5. Goes C. O farmacêutico oncológico e os serviços farmacêuticos na otimização da farmacoterapia. 2021 Dec 15 [cited 2022 Nov 30]; Available from: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/19673>.
6. Mormino K, Faculdades O, Cruz O. DESAFIOS E PERSPECTIVAS DA ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO ONCOLOGISTA NO BRASIL. scholar.archive.org [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 30]; Available from: <https://scholar.archive.org/work/telz3ioibbgpnf5b3etfmg5g4e/access/wayback/http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/recaude/article/download/4374/EDITORIAL>.
7. Danielak D, Krejčí T, Beránek J. Increasing the efficacy of abiraterone - from pharmacokinetics, through therapeutic drug monitoring to overcoming food effects with innovative pharmaceutical products. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2022 Sep 1; 176:106254.
8. Komatsu Y, Shimokawa T, Akiyoshi K, Karayama M, Shimomura A, Kawamoto Y, et al. An open-label, crossover study to compare different formulations and evaluate effect of food on pharmacokinetics of pinitespiib in patients with advanced solid tumors. Invest New Drugs [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2022 Nov 30];40(5):1011–20. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10637-022-01285-9>
9. Babiker HM, Milhem M, Aisner J, Edenfield W, Shepard D, Savona M, et al. Evaluation of the bioequivalence and food effect on the bioavailability of CC-486 (oral azacitidine) tablets

in adult patients with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Nov 30];85(3):621–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00280-02004037-9> .

10. Wolf CPJG, Rachow T, Ernst T, Hochhaus A, Zomorodbakhsch B, Foller S, et al. Interactions in cancer treatment considering cancer therapy, concomitant medications, food, herbal medicine and other supplements. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Nov 30];148(2):461–73. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00432021-03625-3>.
11. Deng J, Brar SS, Lesko LJ. To Take or Not to Take With Meals? Unraveling Issues Related to Food Effects Labeling for Oral Antineoplastic Drugs. *Clin Pharmacol Drug Dev* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Nov 30];7(5):455–64. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpdd.416>.
12. Schuurman TN, Witteveen PO, van der Wall E, Passier JLM, Huitema ADR, Amant F, et al. Tamoxifen and pregnancy: an absolute contraindication? *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019 May 15 [cited 2022 Nov 30];175(1):17–25. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-019-05154-7>
13. Vermunt MAC, de Weger VA, Janssen JM, Lopez-Yurda MI, Keessen M, Thijssen B, et al. Effect of Food on the Pharmacokinetics of the Oral Docetaxel Tablet Formulation ModraDoc006 Combined with Ritonavir (ModraDoc006/r) in Patients with Advanced Solid Tumours. *Drugs in R and D* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Nov 30];21(1):103–11. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40268-020-00336-x>.
14. Vishwanathan K, Dickinson PA, Bui K, Cassier PA, Greystoke A, Lisbon E, et al. The Effect of Food or Omeprazole on the Pharmacokinetics of Osimertinib in Patients With Non-SmallCell Lung Cancer and in Healthy Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Nov 30];58(4):474–84. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcph.1035> .
15. Ding Q, Meixian OU, Zhu H, Wang Y, Jia J, Sai Y, et al. Effect of food on the single-dose pharmacokinetics and tolerability of savolitinib in Chinese healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Nov 30];36(1):210–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/fcp.12697>.
16. Xin Y, Shao L, Maltzman J, Stefanidis D, Hemenway J, Tarnowski T, et al. The Relative Bioavailability, Food Effect, and Drug Interaction With Omeprazole of Momelotinib Tablet Formulation in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2022 Nov 30];7(3):277–86. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpdd.397> .
17. Streicher C, Daulange A. Implementation of pharmacist consultations as part of a multidisciplinary consultation program for patients with oral anticancer agent A descriptive study. *European Journal of Oncology Pharmacy* [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 30];1(2).

Available from:

https://journals.lww.com/ejop/Fulltext/2018/06000/Implementation_of_pharmacist_consultations_as_part.1.aspx.

18. Riu-Viladoms G, Carcelero San Martín E, Martín-Conde MT, Creus N. Drug interactions with oral antineoplastic drugs: The role of the pharmacist. *Eur J Cancer Care (Engl)* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Nov 30];28(1):e12944. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ecc.12944>.
19. Radwan A, Sweileh A, Shraim W, Hroub A, Elaraj J, Shraim N. Evaluation of community pharmacists' knowledge and awareness of food–drug interactions in Palestine. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Nov 30];40(3):668–75. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-018-0640-x>.
20. Amadi CN, Mgbahurike AA. Selected Food/Herb-Drug Interactions: Mechanisms and Clinical Relevance. *Am J Ther* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Nov 30];25(4):E423–33. Available from: https://journals.lww.com/americantherapeutics/Fulltext/2018/08000/Selected_Food_Herb_Drug_Interactions__Mechanisms.4.aspx.
21. Calado A, Neves PM, Santos T, Ravasco P. The Effect of Flaxseed in Breast Cancer: A Literature Review. *Front Nutr*. 2018 Feb 7;5:4.
22. Wang J, Xie S, Yang J, Xiong H, Jia Y, Zhou Y, et al. The long noncoding RNA H19 promotes tamoxifen resistance in breast cancer via autophagy. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2019 Jul 24 [cited 2022 Nov 30];12(1):81. Available from: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-019-0747-0>.
23. Li T, Eisenhart A, Costello J. Development of a medication review service for patients with enteral tubes in a community teaching hospital. *American Journal of Health-System Pharmacy* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Nov 30];74(11_Supplement_2): S47–51. Available from: https://academic.oup.com/ajhp/article/74/11_Supplement_2/S47/5102234
24. Abdollahi M, Eslami S, Taherzadeh Z, Salehi S, Ebrahimi M. Factors Associated with Potential Food-Drug Interaction in Hospitalized Patients: A Cross-Sectional Study in Northeast Iran. *Evidence Based Care* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Nov 30];8(1):27–34. Available from: https://ebcj.mums.ac.ir/article_10412.html.
25. Zawiah M, Yousef AM, Khan AH, AL-Ashwal FY, Matar A, ALKhawaldeh B, et al. Fooddrug interactions: Knowledge among pharmacists in Jordan. *PLoS One* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Nov 30];15(6):e0234779. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0234779>.