

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA NA PRÁTICA ONCOLÓGICA

Ingrid Cabral de Melo Silva ¹
Thamires Lira Fonsêca Pereira ²
Trícia Maiara Dos Santos Gomes ³
Géssica Teixeira da Silva ⁴

RESUMO

A Interação Medicamentosa (IM) é um episódio clínico onde os efeitos de um fármaco são anulados, minimizados ou potencializados pela presença de outro fármaco, alimento ou bebida. Os protocolos antineoplásicos são realizados mediante a administração concomitante de múltiplos antineoplásicos com mecanismo de ação semelhantes ou distintos para obter maior efetividade no combate às células cancerígenas, promovendo a ocorrência de IM. Este trabalho tem como objetivo destacar a importância das IMs na combinação dos medicamentos nos protocolos antineoplásicos através de uma tabela de interações de antineoplásicos, discorrendo sobre os mecanismos de ação em que se baseiam e como a farmacocinética das drogas interage de forma benéfica no resultado terapêutico final e também apresentar manejos para as interações prejudiciais à saúde do paciente. Trata-se de revisão bibliográfica, descritiva e qualitativa nas bases de dados: SciELO, LILACS, PubMed e Google Acadêmico, também em bulas profissionais de medicamentos e livros de oncologia. Os dados foram compilados em uma tabela com as interações medicamentosas dos protocolos antineoplásicos, mecanismos de ação e possíveis manejos. Na oncologia, existem interações importantes e imprescindíveis para aumentar a efetividade de um tratamento ou mesmo reduzir reações adversas que poderiam ser fatais. Um exemplo é o ácido folínico que diminui a citotoxicidade do metotrexato ao se converter em tetra-hidrofolato e a mesma que reage quimicamente com os metabólitos urotóxicos da ifosfamida, resultando em sua detoxificação. O farmacêutico oncológico é um profissional de extrema importância para essa área de atuação, pois atua avaliando a terapêutica dos pacientes, identificando as IMs e realizando as devidas conciliações medicamentosas para assim prevenir possíveis danos à saúde dos usuários. Além disso, é responsável por realizar os cálculos farmacêuticos e manipulação dos quimioterápicos contribuindo para a segurança e bem estar dos pacientes.

Palavras-chave: Oncologia, Farmacêutico Oncológico, Protocolos Antineoplásicos, Farmacoterapia, Farmacocinética.

¹ Graduada em Farmácia pela Faculdade Maurício de Nassau – UNINASSAU, ingridmello1234@gmail.com;

² Mestranda do Programa de Pós Graduação em Modelos de Decisão e Saúde da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, thamireslirafonseca@gmail.com;

³ Especialista em Farmácia Oncológica pela Faculdade IDE - PE, tricia_maiara@yahoo.com.br;

⁴ Mestre pelo Programa de Pós Graduação em Química da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, gessica.tsilva37@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Interação Medicamentosa (IM) é a modificação dos efeitos farmacológicos entre dois ou mais medicamentos quando administrados concomitantemente, podendo resultar na potencialização ou redução do efeito terapêutico e aparecimento de reações adversas com diferentes graus de severidade (ALVES et al., 2019). A IM é considerada um evento adverso evitável e um problema de saúde pública, pois pode causar riscos à vida do paciente e aumentar os gastos com saúde. Diversos fatores podem desencadear uma IM, desde erro na prescrição até a automedicação (PETRI et al., 2020).

São classificadas com base no mecanismo envolvido em farmacocinéticas, farmacodinâmicas ou fisiológicas. Quanto à severidade, as IMs são classificadas em: leves, quando não necessita de alteração na terapia; moderada, a interação pode prejudicar a condição clínica do paciente e/ou exigir mudança na terapia; grave, a interação pode levar ao óbito ou exigir intervenção para minimizar ou evitar eventos adversos graves (PETRI et al., 2020).

Em um estudo realizado por Santos (2017), foram identificadas IMs em 72,7% das prescrições analisadas, correspondendo a uma média de 2,96 interações por prescrição, variando de 1 a 13 interações potenciais. Dos pacientes, 6,8% apresentaram eventos adversos resultantes das IMs, entre eles constavam: bradicardia, hipotensão, hepatotoxicidade, rash cutâneo, náusea e convulsão. Porém, no Brasil os dados que revelam as taxas de IMs ainda são escassos.

Uma IM é de relevância clínica quando apresenta início de ação referente a interação em até 24 horas, pode representar risco a vida do paciente, possui documentação bem estabelecida, baseada em literatura científica e apresenta alta probabilidade de ocorrer na prática clínica (RIBEIRO; PEDROZA, 2021). No entanto, a IM também pode ser intencional e benéfica, constituindo uma estratégia terapêutica para, por exemplo, aumentar a efetividade da farmacoterapia ou reduzir toxicidades (MORAES et al., 2020).

A maioria dos pacientes oncológicos é idosa e propícia às interações clinicamente importantes em mais de 80% dos casos. Idosos podem ainda possuir comorbidades, cardiovasculares, gastrointestinais e reumatológicas, a serem igualmente tratadas, aumentando a ocorrência de interações. Por causa do avanço da idade, as funções hepática e renal podem estar prejudicadas, reduzindo a biotransformação e excreção das drogas (FERREIRA NETO; ALMEIDA, 2010).

O profissional farmacêutico é imprescindível na oncologia e tem como principal função, garantir assistência e atenção farmacêutica de qualidade, uso seguro e racional de

medicamentos, prevenir e/ou reduzir os erros relacionados a medicamentos, buscar e propor tratamento eficaz e qualidade de vida ao paciente, além de ter maior contato com o prescritor atuando na prevenção e quando necessário solicita a correção da prescrição (MUNIZ, 2018).

O objetivo desse trabalho é destacar a importância das IMs na combinação dos medicamentos nos protocolos antineoplásicos através de uma tabela de interações de antineoplásicos, discorrendo sobre os mecanismos de ação em que se baseiam e como a farmacocinética das drogas interage de forma benéfica no resultado terapêutico final e apresentar manejos para as interações prejudiciais à saúde do paciente.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica e pesquisa descritiva com resultados em tabelas e discussão textual.

Os artigos foram coletados nas bases de dados Scientific Electronic Library Online-Scielo (Scielo), British Pharmacological Society e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed, Google acadêmico, a partir das palavras-chave relacionadas ao assunto principal e ao foco requerido no estudo: “interação medicamentosa”, “drug interactions”, “drug interactions in oncology”, “oncologia”, “farmacêutico clínico”.

Foram incluídos no estudo, periódicos nacionais e internacionais em português e inglês publicados no período de 2010 a 2021, com exceção dos artigos clássicos que poderiam ser utilizados em qualquer período. Para a verificação das IMs potenciais utilizou-se o software Micromedex® e estas foram classificadas quanto à gravidade em: contraindicada, grave, moderada e menor.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma prática clínica comum com benefícios da interação medicamentosa se dá na quimioterapia antineoplásica, os protocolos de antineoplásicos, incluindo os citotóxicos tradicionais, terapia alvo e imunoterapia, combinam mecanismos de ação distintos para alcançar uma maior resposta terapêutica (RIBEIRO; PEDROZA, 2021).

A ordem de infusão dos medicamentos também possui um papel relevante no manejo das IMs. É estabelecida de acordo com a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos, fase do ciclo celular em que atuam, para evitar incompatibilidade físico-química (RODRIGUES et al., 2020).

Um exemplo é o protocolo composto por ciclofosfamida, doxorrubicina e etoposídeo - CAE onde a ciclofosfamida pode aumentar a cardiotoxicidade da doxorrubicina. Por isso, considera-se mais seguro iniciar a infusão pela doxorrubicina, seguida por etoposídeo e por fim é administrada a ciclofosfamida. Devido à falta de pesquisas o estudo da ordem de infusão é baseado em teorias (RODRIGUES et al., 2020).

Os critérios considerados para a ordem de administração são: farmacocinética, farmacodinâmica e propriedades físico-químicas dos fármacos, por exemplo, caráter vesicante ou irritante e se apresentam incompatibilidades. Com essas informações é possível avaliar o antagonismo e sinergismo, em relação à melhor combinação na ordem de infusão de fármacos subsequentes em um ciclo de tratamento (RODRIGUES, GIROTTO, 2020).

As literaturas dispõem de evidências para a ordem de administração dos medicamentos nos protocolos antineoplásicos, mecanismos de ação e manejos adequados descritos na Tabela 1. As interações envolvem a toxicidade, farmacocinética, farmacodinâmica e eficácia da combinação de medicamentos.

Tabela 1. Interação, mecanismo e manejo em oncologia

Associação entre	Mecanismo de ação	Manejo
Ciclofosfamida e doxorrubicina	A ciclofosfamida é um pró-fármaco catalisado diretamente pelo citocromo P450 na CYP3A4. A doxorrubicina é metabolizada por esta CYP e quando administrada após a ciclofosfamida tem sua metabolização prejudicada, aumentando concentração sérica e reações adversas.	Administrar primeiro a doxorrubicina para evitar retardo na sua depuração plasmática.
Cisplatina + paclitaxel	A cisplatina aumenta a concentração plasmática do paclitaxel através da inibição da CYP2C8 e CYP3A4, causando mielossupressão acentuada.	Administrar o paclitaxel primeiro para reduzir o risco de mielossupressão.
Fluoruracila e ácido folínico	Ácido folínico estabiliza a ligação do fluoruracila com a enzima timidilato sintetase. Aumentando a eficácia e a citotoxicidade da fluoruracila.	O ácido folínico endovenoso pode ser administrado antes ou em concomitância com a fluoruracila para potencializar o efeito da mesma. Caso seja de uso oral, a infusão da fluoruracila deve ocorrer após 30 minutos da administração do ácido folínico.
Doxorrubicina e dexrazoxane	Doses cumulativas de doxorrubicina de 400-550mg/m ² aumentam o risco de cardiopatia ocasionada por este fármaco. O dexrazoxane previne a cardiopatia	Avaliar a condição clínica do paciente através de sintomas, exames de imagens, biomarcadores e etc. Quando identificado o alto risco de cardiopatia é indicado

	por antraciclina por meio da ligação com o ferro, que é o cofator para os radicais livres.	fazer a administração de dexrazoxane antes da infusão de doxorubicina.
Ifosfamida e Mesna	A mesna reage quimicamente com os metabólitos urotóxicos da ifosfamida, resultando em sua detoxificação.	Administrar a mesna em associação com ifosfamida, e 4 e 8 horas após.
Irinotecano e fluoruracila	Efeito sinérgico quando o irinotecano é administrado primeiro. Intensifica o dano ao DNA produzido pela fluoruracila. Incompatíveis para administração em Y.	Administrar o irinotecano antes da fluoruracila para potencializar a eficácia e diminuir a toxicidade. A limpeza do sistema de infusão deve ser realizada entre a administração dos dois medicamentos.
Metotrexato e ácido folínico	O ácido folínico diminui a citotoxicidade do metotrexato ao se converter em tetra-hidrofolato, sem necessitar da enzima di-hidrofolato redutase que é inibida pelo metotrexato.	Realizar resgate com ácido folínico 24 horas após a administração de altas doses de metotrexato (12-15g/m ²).

Fonte: Thomson (2021), Silva, Carlotto e Rotto (2018) e Ferreira Neto e Almeida (2010).

Ciclofosfamida e doxorubicina- AC

O protocolo AC é composto por Ciclofosfamida, um pró-fármaco classificado como agente alquilante administrado em associação com a doxorubicina, uma antraciclina que atua impedindo a síntese do DNA (KALIL FILHO et al., 2011). É um protocolo da primeira linha de tratamento em neoplasias malignas da mama, mas também apresentam uma IM grave: aumento da toxicidade cardíaca, uma fonte crescente de morbidade e mortalidade significativas e pode variar de disfunção miocárdica subclínica à insuficiência cardíaca irreversível ou óbito (PINA et al., 2019).

A IM entre a ciclofosfamida e a doxorubicina é farmacocinética. A ciclofosfamida é um pró fármaco metabolizado pelo citocromo P450 (CYP3A4) para se tornar ativo, já a doxorubicina é uma molécula ativa também metabolizada pela CYP3A4. Teoricamente, a ciclofosfamida quando administrada primeiro, poderá ser ativada mais rapidamente pelos hepatócitos, por não haver competição com a doxorubicina. No entanto, nesse cenário, a doxorubicina terá mais dificuldades de metabolização, prolongando sua meia-vida, e em potencial, seus efeitos colaterais (SILVA; CARLLOTO; ROTTA, 2018).

Para evitar depuração plasmática retardada da doxorubicina e aumento dos seus efeitos colaterais devido à metabolização da ciclofosfamida, recomenda-se a infusão da doxorubicina antes da ciclofosfamida, priorizando a metabolização da doxorubicina (RODRIGUES, GIROTTO, 2020).

Cisplatina e paclitaxel

A cisplatina é um complexo metálico de platina com amônia e cloro. Atua inibindo a síntese do DNA pela produção de ligações cruzadas interfitas e intrafitas no genoma. Seu uso é limitado devido ao rápido desenvolvimento de resistência pelas células tumorais e graves efeitos adversos como nefrotoxicidade, ototoxicidade, neurotoxicidade e alto potencial emetogênico (PERES, CUNHA JÚNIOR, 2013).

O paclitaxel é um agente antimicrotúbulo que promove a agregação dos microtúbulos a partir dos dímeros de tubulina, estabilizando-os e prevenindo sua despolimerização, resultando na inibição da reorganização da rede de microtúbulos essencial para as funções celulares. Também induz a formação anormal ou feixe de microtúbulos durante o ciclo celular e múltiplos ásteres de microtúbulos durante a mitose (PACLITAXEL-BULA, 2015).

A cisplatina é um inibidor do citocromo P450 (CYP2C8 e CYP3A4) que também é responsável pela metabolização do paclitaxel. Quando administrada antes do paclitaxel aumenta as concentrações plasmáticas do mesmo, resultando em mielodepressão (depressão da medula óssea) profunda (RODRIGUES, GIROTTO, 2020).

Em estudos clínicos combinados, a mielossupressão foi mais acentuada e o clearance (eliminação) do paclitaxel foi reduzido em cerca de 20% quando se administrou paclitaxel após a cisplatina, comparativamente a paclitaxel administrado antes da cisplatina, ou seja, a infusão de cisplatina após o paclitaxel diminui o risco de mielodepressão (PACLITAXEL-BULA, 2015).

Fluoruracila e ácido folínico

A fluoruracila é um análogo da pirimidina. Seu mecanismo de ação é a inibição da divisão celular mediante bloqueio de síntese do DNA (inibição enzimática) e, em menor extensão, do RNA. Os efeitos da redução da síntese de DNA e RNA ocorrem principalmente nas células que se proliferam mais rapidamente e, portanto, captam mais fluoruracila (FAULDFLUOR-BULA, 2015).

O ácido folínico é o derivado 5-formil do ácido tetraidrofólico (THF), a forma ativa do ácido fólico. Participa como cofator em muitas reações metabólicas, incluindo a síntese de purina e pirimidina e a conversão de aminoácidos (FOLINATO DE CÁLCIO-BULA, 2013).

Uma IM ocorre com a pré-administração do ácido folínico, que potencializa a ação da fluoruracila. O ácido folínico estabiliza a ligação do fluoruracila com a enzima timidilato sintetase quando administrado previamente. Aumentando a eficácia e a citotoxicidade da fluoruracila (FERREIRA NETO; ALMEIDA, 2010).

O ácido folínico endovenoso pode ser administrado antes ou em concomitância com a fluoruracila para potencializar o efeito da mesma. Quando administrado por via oral, considera-se esperar um tempo mínimo de 30 minutos para só então administrar a fluoruracila (RODRIGUES, GIROTTO, 2020).

Dexrazoxano e doxorrubicina

O protocolo de administração de dexrazoxano concomitante à doxorrubicina ou outras antraciclina conhecidas cardiotoxícas reduz a incidência e gravidade de cardiomiopatias associadas a administração da doxorrubicina ou epirrubicina em pacientes em tratamento oncológico (CARDIOXANE-BULA, 2014).

O ferro é o cofator das reações que formam alguns radicais livres responsáveis por causar danos aos cardiomiócitos. A antraciclina favorece a formação de radicais livres via metabolismo dos íons ferro e o dexrazoxano quelar esse ferro deixando as reações de formação dos radicais livres sem o cofator, então elas não acontecem e conseqüentemente, não ocorre danos aos miócitos (FERREIRA NETO; ALMEIDA, 2010).

Estudos indicam que pacientes tratados com dexrazoxano tiveram uma significativa redução dos efeitos cardiotoxícos (39% sobre 13%, $P < 0,001$) e uma menor incidência de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) (11% versus 1% $P < 0,005$) conforme demonstra as Figuras 1 e 2 (CARDIOXANE-BULA, 2014).

Fluoruracila, ácido folínico e irinotecano- FOLFIRI

O protocolo FOLFIRI é composto pelos medicamentos fluoruracila, folinato de cálcio, cujas características foram abordadas anteriormente, e o irinotecano, um agente antineoplásico pertencente a classe dos inibidores da topoisomerase I, enzima que atua criando quebras de fitas simples transitórias do DNA (IRINOTECANO-BULA, 2016).

As toxicidades mais comuns do irinotecano consistem em síndrome colinérgica aguda com salivagem aumentada; náuseas; vômitos; rinite; diarreia e rubor. Os sintomas são observados durante ou após a infusão do fármaco. Provavelmente estão relacionados à ação anticolinesterásica do mesmo e são mais frequentes em doses elevadas (IRINOTECANO-BULA, 2016).

É necessária a administração profilática ou terapêutica de um fármaco anticolinérgico (atropina) antes da infusão do irinotecano para minimizar os efeitos adversos (MELO; CARDOSO; SILVA, 2017).

Os medicamentos presentes nesse protocolo não possuem IM grave. O ácido folínico possui compatibilidade físico-química com o fluoruracila e o irinotecano. Porém, a fluoruracila é incompatível com o irinotecano para infusão em Y (RODRIGUES, GIROTTO, 2020).

Com base nessas informações, a proposta da infusão é iniciar concomitantemente a infusão de irinotecano e ácido folínico, seguida de fluoruracila. É importante realizar a limpeza do sistema em Y entre a infusão do irinotecano e da fluoruracila, devido a incompatibilidade (RODRIGUES, GIROTTO, 2020).

Ifosfamida e mesna

A ifosfamida é um fármaco citostático pertencente a classe da oxazafosforinas, é uma mostarda nitrogenada e um análogo sintético da ciclofosfamida. No fígado, a ifosfamida é ativada em 4-hidroxi-ifosfamida, que está em equilíbrio com aldofosfamida, seu tautômero. A aldofosfamida se desintegra em acroleína e no metabólito alquilante mostarda de isofosfamida. A acroleína é a responsável pelo efeito urotóxico da ifosfamida (IFOSFAMIDA-BULA, 2013).

O mesna é um agente detoxificante, atua prevenindo os efeitos colaterais urotóxicos associados às oxazafosforinas. Não possui farmacodinâmica intrínseca e tem baixa toxicidade. Sua ação detoxificante do trato urinário se dá devido a sua farmacocinética. O mesna é prontamente oxidado em dissulfeto de mesna (dimesna), permanecendo no compartimento intravascular, e rapidamente é eliminado pelos rins (MESNA-BULA, 2015).

Nos rins, o dimesna é reduzido a mesna, um composto livre de tiol, que reage quimicamente com os metabólitos urotóxicos de oxazafosforina (acroleína e 4-hidroxi-ifosfamida), resultando em sua detoxificação (MESNA-BULA, 2015).

A terapia com ifosfamida pode resultar em cistite hemorrágica disúria, frequência urinária e outros sintomas de irritação da bexiga. Recomenda-se administração do uroprotetor mesna na proporção de 20% da dose de ifosfamida em três aplicações sendo a primeira no início da administração da ifosfamida, a segunda 4 horas após e a última 8 horas depois, conforme exemplifica o Quadro 1, para diminuição da urotoxicidade, e redução do risco de lesões hemorrágicas no trato urinário (MESNA-BULA, 2015).

	Oxazafosforina (ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida)	Mesna
8:00 h	1000mg	200 mg (2 mL)
14:00 h	-	200 mg (2 mL)
16:00 h	-	200 mg (2 mL)

Quadro 1- Posologia de mesna
Fonte: Mesna-Bula (2013)

Metotrexato e ácido folínico

O metotrexato é um fármaco antimetabólito e análogo do ácido fólico. Penetra nas células através de transporte ativo para folatos reduzidos e, devido à ligação relativamente irreversível, inibe a enzima di-hidrofolato redutase, que catalisa o processo de redução do ácido

fólico a ácido tetraidrofólico. A formação inibida de tetraidrofolato resulta na interferência da síntese e reparo do DNA e replicação celular. Atua na fase S da divisão celular (METOTREXATO-BULA, 2015).

Os pacientes em uso de altas doses de metotrexato devem ser continuamente monitorados para a detecção precoce de efeitos tóxicos que são: complicações gastrointestinais, lesões bucal, comprometimento hepático, renal e neurológico, encefalopatia, hipersensibilidade, mielossupressão. A monitorização deve incluir hemograma, exames de avaliação de função hepática e renal, exame de infecção por hepatites e radiografia torácica (METOTREXATO-BULA, 2015).

Para doses de metotrexato acima de $12\text{mg}/\text{m}^2$ deve ser realizado resgate com ácido folínico. O ácido folínico diminui a toxicidade dos análogos do ácido fólico sobre células não tumorais. Ele é prontamente convertido a tetra-hidrofolato, sem necessitar de redução pela enzima di-hidrofolato redutase, enzima inibida pelo metotrexato, conseguindo reduzir a toxicidade (FERREIRA NETO; ALMEIDA, 2010).

O resgate deve ser realizado num período de até 42 horas após a exposição de altas doses de metotrexato. A monitorização dos níveis séricos de metotrexato é o melhor parâmetro para o estabelecimento de doses e intervalos do resgate.

Na literatura, a administração de ácido folínico deve ser realizada 24 horas após a exposição com metotrexato (RODRIGUES, GIROTTO, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A interação medicamentosa é frequentemente relatada de maneira negativa levando em consideração apenas os efeitos maléficos provenientes da associação de diversos medicamentos.

Na oncologia, existem interações importantes e imprescindíveis para aumentar a efetividade de um tratamento ou mesmo reduzir reações adversas que poderiam ser fatais. A combinação de fármacos com mecanismos de ação complementares podem promover o aumento da citotoxicidade da quimioterapia. Quanto aos efeitos prejudiciais dos protocolos quimioterápicos foram encontrados possíveis manejos de forma a diminuir as reações adversas relacionadas.

A ordem de infusão dos antineoplásicos também interfere no manejo das interações. Diante da elucidação da farmacocinética e farmacodinâmica das interações, sua importância na terapêutica e manejos para as reações adversas resultantes das interações torna-se mais fácil

compreender e até mesmo induzir a melhor ordem de infusão dos medicamentos dentro de um protocolo multifármacos.

O farmacêutico oncológico é um profissional de extrema importância para essa área de atuação, pois atua avaliando a terapêutica dos pacientes, identificando as IMs e realizando as devidas conciliações medicamentosas para assim prevenir possíveis danos à saúde dos usuários. Além disso, é responsável por realizar os cálculos farmacêuticos e manipulação dos quimioterápicos contribuindo para a segurança e bem estar dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ALVES, Brenda Laleska Pinheiro et al. Polimedicação em Idosos Submetidos a Tratamento Oncológico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 65, n. 4, 2019.

CARDIOXANE: solução injetável. Responsável técnico Alexandre Endringer Ribeiro. São Paulo: ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A, 2014. **bula de Remédio**. Disponível em: http://200.199.142.163:8002/FOTOS_TRATADAS_SITE_14-03-2016/bulas/2606.pdf. Acesso em: 22 set. 2021.

FAULDFLUOR: solução injetável. Responsável técnico Cintia Delphino de Andrade. São Paulo: Libbs farmacêutica Ltda, 2015. **bula de Remédio**. Disponível em: https://www.libbs.com.br/wp-content/uploads/2015/12/Fauldfluor_Bula_Profissional_v.-10-15.pdf. Acesso em: 22 set. 2021.

FOLINATO DE CALCIO: solução injetável. Responsável técnico Dra. Maria Bendita Pereira. São Paulo: EUROFARMA, 2013. **bula de Remédio**. Disponível em: <https://cdn.eurofarma.com.br/wp-content/uploads/2016/11/bula-folinato-de-calcio-10mg.pdf>. Acesso em: 13 out. 2021.

FERREIRA NETO. Interações medicamentosas dos antineoplásicos. In: ALMEIDA. **Farmacêuticos em Oncologia: Uma nova realidade**. Terceira edição. São Paulo: Atheneu, 2010. cap. 12, p. 501-533.

IFOSFAMIDA: solução injetável. Responsável técnico Dra. Sônia Albano Badaró. São Paulo: EUROFARMA, 2013. **bula de remédio**. Disponível em: https://cdn.eurofarma.com.br/wp-content/uploads/2016/09/Bula_Ifosfamida_Profissional.pdf. Acesso em: 27 out. 2021.

IRINOTECANO: solução injetável. Responsável técnico Dra. Maria Bendita Pereira. São Paulo: Eurofarma laboratórios S. A., 2016. **bula de remédio**. Disponível em: https://cdn.eurofarma.com.br/wp-content/uploads/2016/09/Bula_Cloridrato_Irinotecano_Profissional.pdf. Acesso em: 1 nov. 2021.

KALIL FILHO, Roberto et al. **I Diretriz Brasileira de cardio-oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 96, n. 2, p. 01-52, 2011.

MELO, Marcela Maciel; CARDOSO, Rafael Marques; DA SILVA, Mario Jorge Sobreira. Reação adversa a medicamento: uma análise comparativa de protocolos utilizados para o tratamento do câncer colorretal. **Medicina (Ribeirão Preto, Online.)**, v. 50, n. 4, p. 245-54, 2017.

MESNA: solução injetável. Responsável técnico Satoro Tabuchi. São Paulo: Blau farmacêutica S/A, 2015. **bula de remédio**. Disponível em: https://www.blau.com.br/storage/app/media/bulas/ONCOLOGICOS/Mesna_Bula_Profissional_Saude.pdf. Acesso em: 27 out. 2021.

METOTREXATO: solução injetável. Responsável técnico Cintia Delphino de Andrade. São Paulo: Libbs farmacêutica Ltda, 2015. **bula de remédio**. Disponível em: <https://www.libbs.com.br/wp-content/uploads/2015/12/Bula-Fauldmetro-Profissional-ampliada.pdf>. Acesso em: 3 nov. 2021.

MORAES, Juliano Teixeira et al. Fatores associados para potenciais interações medicamentosas clinicamente significantes em terapia intensiva adulto. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 53, n. 4, p. 379-388, 2020.

MUNIZ, Jaqueline Joice. Avaliação de interações medicamentosas e reações adversas no uso de medicamentos por idosos com neoplasia mamária da oncologia do Hospital das Clínicas Samuel Libânio de Pouso Alegre-MG. **Revista de Ciências da Saúde Básica e Aplicada**, v. 1, 2018.

PACLITAXEL: solução injetável. Responsável técnico Dra. Maria Bendita Pereira. São Paulo: Eurofarma laboratórios S. A., 2015. **bula de medicamento**. Disponível em: https://cdn.eurofarma.com.br/wp-content/uploads/2016/09/bula_paclitaxel_profissional.pdf. Acesso em: 21 set. 2021.

PERES, Luis Alberto Batista; CUNHA JÚNIOR, Ademar Dantas da. Nefrotoxicidade aguda da cisplatina: mecanismos moleculares. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 35, p. 332-340, 2013.

PETRI, Aniele Aparecida et al. Interações Medicamentosas Potenciais em Pacientes Hospitalizados. **Revista de Atenção à Saúde**, v. 18, n. 63, 2020.

PINA, Livia Christina Oliveira et al. Cardiotoxicidade nas Terapias Neoadjuvante e Adjuvante do Câncer de Mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 65, n. 3, 2019.

RIBEIRO, Emanuella Souza; PEDROSA, Sybelle Christianne Batista de Lacerda. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em pacientes oncopediátricos internados. **O Mundo da Saúde**, v. 1, n. 45, p. 034-044, 2021.

RODRIGUES, Renner.; GIROTO, Edmarlon. **Ordem de Infusão de Medicamentos Antineoplásicos: Sistematização de informações para auxiliar a discussão e criação de protocolos assistenciais. Segunda edição.** São Paulo: Atheneu, 2020. cap. 1, p. 20-96.

RODRIGUES, Herlem Silva et al. Perfil de interações medicamentosas de Agentes Antineoplásicos Orais (AAOs) dispensados para pacientes oncológicos. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. e145985369-e145985369, 2020.

SANTOS, Mário Henrique Bravo de Almeida et al. **Análise de interações medicamentosas potenciais e de eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva.** 2017. Tese de Doutorado.

SILVA, Amanda Alves da; CARLOTTO, Juliane; ROTTA, Inajara. **Padronização da ordem de infusão de medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento dos cânceres de mama e colorretal.** Einstein (São Paulo), v. 16, 2018.

THOMSON Micromedex. **Drugdex® System.** Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>. Acesso em: 28 set. 2021.