

Avaliação da interação farmacológica de antifúngicos e quimioterápicos: uma revisão sistemática

Evaluation of pharmacological interaction of antifungals and chemotherapy: a systematic review

Vitoria Feitosa da Silva¹ , Tatiana do Nascimento Paiva Coutinho¹ , Rosana de Sousa Campo^{1,2} , Wildson Max Barbosa da Silva^{1,2} , Letícia Bernardo Barbosa¹ , Lívia Gurgel do Amaral Valente Sá^{1,2} , João Batista de Andrade Neto^{1,2} 

1. Discente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Christus (Unichristus), Fortaleza, CE, Brasil. 2. Laboratório de Bioprospecção para Moléculas Antimicrobianas (LABIMAN), da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil.

Resumo

Objetivo: avaliar, por meio da literatura existente, a interação farmacológica de antifúngicos e quimioterápicos. **Métodos:** foi realizado um estudo de revisão sistemática de acordo com o diagrama de fluxo do processo de pesquisa PRISMA. Os descritores escolhidos foram: drug interactions, CYP inhibitors, antifungal e antineoplastic, mediante análise realizada no MESH. As bases de dados escolhidas foram: Pubmed, Lilacs e Scielo. O período considerado para busca de artigos publicados foi de 2015 a 2020. **Resultados:** no banco de dados PubMed, foram encontrados 54 artigos, enquanto, nas bases Lilacs e Scielo, não foram encontrados artigos de acordo com os critérios estabelecidos. Dos 54 artigos, 7 foram selecionados para esta revisão. O intervalo com maior número de publicações foi de 2015-2016. Os antifúngicos mais citados nos resultados foram os inibidores fortes da CYP (Cetoconazol, Itraconazol e Voriconazol). **Conclusão:** a revisão sistemática da literatura mostrou que não existe uma correlação exata entre a interação farmacológica dos antifúngicos com os antineoplásicos, quando administrados de forma simultânea. São necessários mais estudos atuais que possam monitorar e estabelecer, de forma precisa, a relação dessas interações.

Palavras-chave: Interações Medicamentosas; Antifúngicos; Antineoplásicos; Inibidores CYP.

Abstract

Objective: to evaluate, through the existing literature, the pharmacological interaction of antifungals and chemotherapeutics. **Methods:** a systematic review study was conducted according to the PRISMA research process flow diagram. The descriptors were chosen by analysis performed in MESH. The descriptors chosen were: drug interactions, CYP inhibitors, antifungal and antineoplastic. The databases chosen were: Pubmed, Lilacs, and Scielo. The period considered for the search of published articles was from 2015 to 2020. **Results:** in the PubMed database, 54 articles were found, while in the Lilacs and Scielo databases, no articles were found according to the established criteria. Of the 54 articles, 8 were selected for this review. The interval that had the highest number of publications was 2015-2016. The most cited antifungal drugs in the results were the strong CYP inhibitors. **Conclusion:** the systematic review of the literature showed that there is no exact correlation between the pharmacological interaction of antifungals with antineoplastic drugs when administered simultaneously. More current studies are needed that can accurately monitor and establish the relationship between these interactions.

Keywords: Drug Interactions; Antifungals; Antineoplastics; CYP inhibitors.

INTRODUÇÃO

O câncer, também conhecido como neoplasia maligna, é um conjunto de doenças que podem afetar diversas partes do organismo humano, devido ao crescimento descontrolado de células anormais com potencial invasivo. Existem quase 200 tipos que correspondem aos vários sistemas de células do corpo, os quais se diferenciam pela capacidade de invadir tecidos e órgãos, vizinhos ou distantes^{1,2}.

As causas para o desenvolvimento dessas neoplasias malignas podem ser fatores externos, internos ou pela associação deles. Os fatores externos estão envolvidos com o ambiente em que o indivíduo está inserido, como exposição a agentes químicos, físicos e biológicos, e os internos, com os fatores genéticos,

predisposição familiar e a forma como o sistema imune responde a esses elementos^{1,3}.

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde⁴, o câncer é a segunda principal causa de morte no mundo e foi responsável por 9,6 milhões de mortes em 2018. Um alerta para a sociedade é a incidência de câncer em homens, em que, em 2020, foi de 309.750 novos casos e 316.280 em mulheres⁵. De acordo com um relatório elaborado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), analisando a projeção do câncer para o futuro, estima-se que, em 2040, a doença possa alcançar 29.4 milhões de casos; no entanto, se houver um investimento adequado de acordo com a renda per capita dos países, os investimentos necessários

Correspondente: Letícia Bernardo Barbosa. R. João Adolfo Gurgel, 133 - Cocó, Fortaleza - CE, 60190-180. E-mail: letbernardob@gmail.com

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesse
Recebido em: 15 Ago 2022; Revisado em: 29 Set 2022; Aceito em: 13 Out 2022

2 Avaliação da interação farmacológica de antifúngicos e quimioterápicos

seriam de US\$ 2,70, US\$ 3,95 e US\$ 8,70 para os países pobres, muito pobres e renda média alta, respectivamente, para conseguir 1 200 000 vidas salvas em 2030⁶.

Um dos principais motivos para a morbidade e mortalidade do Câncer são as Infecções Fúngicas Invasivas (IFIs) que ocorrem em pacientes com neoplasias hematológicas, transplantados e neutropenia induzida por quimioterapia ou terapia com corticosteroides em altas doses⁷⁻⁸.

Não há estudos recentes que descrevem a incidência de IFIs nos pacientes oncológicos no geral, em comparação com outros grupos susceptíveis a elas. Os pacientes onco-hematológicos apresentam maior risco a doenças fúngicas e menor resposta ao tratamento das IFIs⁹. Pelo fato de a Imunossupressão e neutropenia serem maiores em pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA), o risco de IFIs nesses pacientes é elevado¹⁰.

As espécies comumente estudadas são *Aspergillus spp*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Trichosporon* e *Zygomycetes*¹¹. Na incidência Global, a IFI mais frequente foi a Aspergilose invasiva 6,3%, tendo maior representatividade em pacientes com LMA/MDS (14,8%). Os patógenos de levedura são os principais responsáveis pelas IFIs em pacientes com câncer. Em pacientes hematológicos, os casos de candidemia são causados, principalmente, por não *Candida Albicans*, como a *Candida glabrata* e a *Candida krusei*^{9,11}.

Em um estudo realizado por Colombo e colaboradores¹², no qual se detectaram 712 casos de candidemia, os pacientes com câncer representavam 27% dos casos, e destes, 38% representavam pacientes com neoplasias hematológicas. As espécies de *Candida parapsilosis* e *tropicalis* representaram a maioria dos casos de candidemia no Brasil (70%), associadas a cateteres vasculares, câncer e neutropenia, respectivamente.

Grande parcela das infecções por *Cryptococcus* acomete pacientes com HIV; no entanto, estudos mostram que pacientes com neoplasia hematológica também podem ser afetados por esse patógeno. Dados demográficos coletados por Schmalzle e colaboradores¹³, no período de 1970 a 2014, registraram 583 casos de pacientes com criptococose; 82% destes representavam pacientes com neoplasias hematológicas, e 29% apresentavam leucemias. Os principais locais de infecção são o Sistema Nervoso Central (SNC) e pulmões, podendo causar ainda infecções cutâneas e disseminadas.

O *Trichosporon* afeta, principalmente, pacientes imunocomprometidos, podendo provocar infecções profundas. No estudo multicêntrico feito por Girmenia e colaboradores¹⁴, realizado na Itália, durante 20 anos (1983-2002), foram obtidos 52 casos de tricosporonose em pacientes com malignidades hematológicas, 17 foram classificados como infecções por *Trichosporon sp.*, na qual 65,4% dos pacientes hematológicos apresentavam comumente Leucemia Mieloide Aguda.

Os zigomicetos são responsáveis por doenças invasivas devastadoras que se apresentam de maneiras diferentes, dependendo das condições de infecção. Estas representam grande taxa de mortalidade entre pacientes com malignidades hematológicas. Entre o período de 1940 e 2003, 929 casos de Zigomicose foram documentados, segundo critérios específicos. Destes 95% dos 154 pacientes com malignidades apresentavam, mais comumente, malignidades hematológicas¹⁵.

Os novos agentes que vêm sendo aprovados para o tratamento do câncer são administrados, principalmente, por via oral, podendo estes estarem susceptíveis a interações farmacocinéticas¹⁶. Essas interações afetam comumente a absorção ou os efeitos nas enzimas do citocromo P (CYP) 450⁷.

Os medicamentos usados na terapia do câncer são metabolizados pela CYP, como os Triazóis, que podem levar a interações medicamentosas¹⁷. Todos os antifúngicos azólicos agem como inibidores do CYP em diferentes graus¹⁸. A combinação de Antifúngicos Azólicos com agentes oncológicos orais metabolizados por via em comum pode levar ao aumento das concentrações do medicamento e à toxicidade¹⁹. Dadas as interações entre os diferentes tipos de fármacos, existe a possibilidade de que os antifúngicos possam interferir nos efeitos dos quimioterápicos, invalidando, assim, o tratamento da doença.

Desta forma, o presente trabalho irá avaliar, por meio da literatura existente, a interação farmacológica de antifúngicos e quimioterápicos.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura científica de acordo com o diagrama de fluxo do processo de pesquisa (<http://www.prisma-statement.org/>). Esse recurso permite auxiliar a qualidade das revisões sistemáticas, por meio da utilização de respostas objetivas a determinados questionários científicos, de acordo com o levantamento do estudo realizado de forma a identificar, selecionar e avaliar os dados obtidos²⁰.

Estratégias de pesquisa

As bases de dados escolhidas para realizar a busca dos artigos foram: Pubmed, Lilacs e Scielo, delimitando o período de artigos publicados entre 2015 a 2020. Primeiramente, foram escolhidos os descritores por meio da análise realizada no MESH (Medical Subject Headings) para posterior pesquisa avançada nos bancos de dados descritos. Os descritores escolhidos foram:

#1 (Drug OR Drug interactions) AND #2 (Antifungal and antineoplastic OR Antifungal and Agents OR Therapeutic Fungicides and Antineoplastic Drugs) AND #3 (CYP inhibitors OR Cytochrome P450 Enzyme inhibitors OR Cytochrome P450 inhibitors).

Seleção dos artigos

Critérios de inclusão

Esta revisão considerou os seguintes critérios para inclusão na análise dos artigos: artigos completos; publicação realizada nos últimos cinco anos; língua inglesa e o objetivo de avaliar as interações entre antifúngicos e quimioterápicos.

Critérios de exclusão

Na análise dos artigos, os seguintes critérios foram utilizados para exclusão na presente revisão: estudos que não tivessem por objetivo avaliar as interações entre antifúngicos e quimioterápicos; artigos em que a análise tivesse sido realizada por meio de modelo *in vitro*; revisão de literatura e comentários de editores.

Elegibilidade

O estudo foi dividido em duas fases. Na primeira fase, três autores fizeram buscas independentes nas bases de dados do PubMed, Lilacs e Scielo, de acordo com os descritores, e outros três autores fizeram buscas independentes nas mesmas bases de dados acerca de diferentes descritores. Ambos os grupos selecionaram os artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Posteriormente, os autores em conjunto avaliaram quais estudos iriam ser incluídos na revisão.

Em seguida, os autores classificaram a qualidade dos artigos por meio de seis parâmetros: a) representatividade das interações em estudo; b) coerência do estudo; c) metodologia e obtenção de dados; d) resultados e discussão; e) conclusão; f) relevância do estudo. Os itens de “a” a “f” classificam-se em forte (1), moderado (2) ou fraco (3). O instrumento utilizado para realização da análise consistiu em uma adaptação da ferramenta ‘Effective Public Health Practice Project’ (EPHPP) a fim de realizar a avaliação dos estudos.

Extração de dados

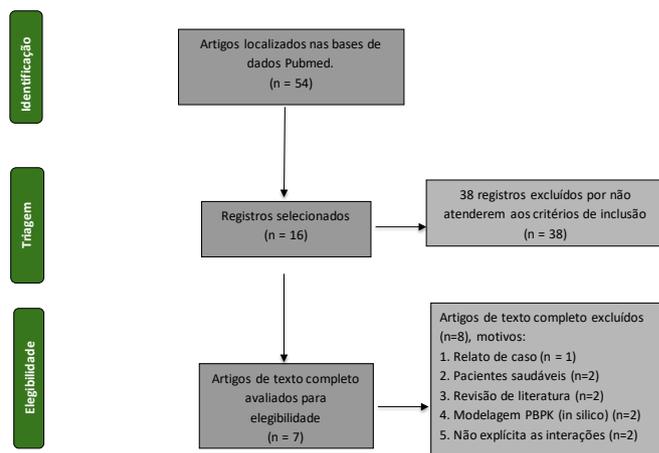
Na segunda fase, os artigos incluídos para revisão foram lidos novamente para extração dos seguintes dados: ano de publicação (subcategorias: primeiro período de 2015-2016, segundo período de 2017-2018 e terceiro período de 2019-2020), título dos artigos, nomes dos autores, intervenção estudada, resultados e conclusões.

RESULTADOS

Estudos Incluídos

De acordo com a utilização do Prisma flow diagram, é possível compreender como foi elaborada a busca dos artigos (figura 1). A busca foi realizada no banco de dados PubMed em que foram encontrados 54 artigos, enquanto, nas bases Lilacs e Scielo, não foram encontrados artigos de acordo com os critérios estabelecidos.

Figura 1. Diagrama de fluxo do processo de pesquisa da literatura



Foram aplicados os critérios de exclusão e inclusão, retirando 38 artigos, os quais não se encaixavam nos critérios; então, restaram 16 potenciais artigos. Durante a leitura dos trabalhos, observou-se que um deles era relato de caso, dois apresentaram pacientes saudáveis, o que não cabe nos critérios anteriormente estabelecidos, dois abordavam revisão de literatura, dois tratavam de modelagem *in silico* e dois não explicitavam as interações, ou seja, nove artigos excluídos. Portanto, após a triagem, foram selecionados sete artigos para essa revisão sistemática.

Análise Qualitativa

É possível observar, com a distribuição de artigos publicados no período de 2015 a 2020, que os intervalos de 2015-2016 e 2017-2018 tiveram o mesmo número de publicações (tabela 1). Notou-se que a maior quantidade dos artigos tratava dos efeitos inibitórios fortes e indutores do CYP3A, além da avaliação das interações medicamentosas dele.

Tabela 1. Distribuição de estudos publicados de 2015 a 2020.

Períodos	Valor absoluto (n)	Valor relativo (%)	Cumulativo relativo frequência (%)
2015 – 2016	3	42,9	42,9
2017 – 2018	3	42,9	85,8
2019 – 2020	1	14,2	100,0
Total	7	100,0	

Após finalizar a leitura dos artigos, foram obtidos dois quadros de resultados: o primeiro (quadro 1), contendo informações como autores, título do artigo e ano de publicação, e o segundo quadro (quadro 2) apresenta, além das informações anteriores, a intervenção estudada, os resultados dos artigos bem como suas recomendações/conclusões. Os antifúngicos mais citados nos resultados foram os inibidores fortes da CYP (figura 2).

4 Avaliação da interação farmacológica de antifúngicos e quimioterápicos

Quadro 1. Artigos selecionados para a revisão segundo autores, título e ano de publicação, Fortaleza, Ceará, 2022.

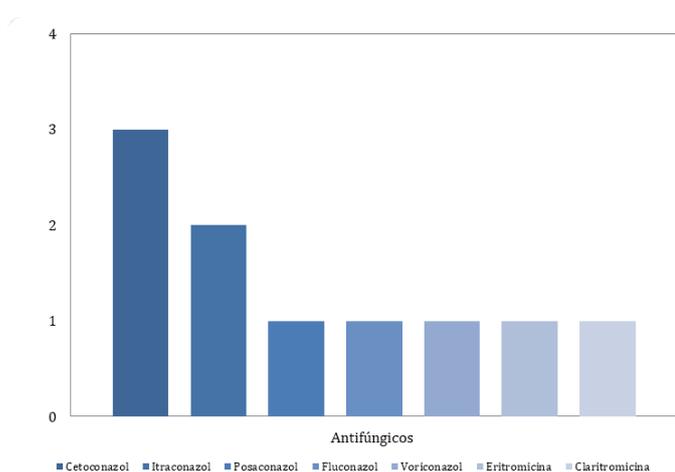
AUTORES	TÍTULO	ANO
AGARWAL et al a	Manejo da interação Venetoclax-Posaconazole em pacientes com leucemia mieloide aguda: avaliação dos ajustes de dose.	2017
FAESSEL et al	Efeito dos inibidores do CYP3A* na farmacocinética do pevonedistate em pacientes com tumores sólidos avançados	2019
JONG et al.	Um estudo de interação medicamentosa de ibrutinibe com inibidores moderados / fortes do CYP3A* em pacientes com neoplasias de células B	2018
LAILLE et al.	Avaliação das interações medicamentosas mediadas pelo CYP3A* com romidepsina em pacientes com câncer avançado.	2015
AGARWAL et al.b	Efeito do cetoconazol, um forte inibidor de CYP3A*, na farmacocinética de venetoclax, um inibidor de BCL-2 ⁺ , em pacientes com linfoma não-Hodgkin.	2017
GUPTA et al.	Efeitos da forte inibição e indução do CYP3A* na farmacocinética do ixazomibe, um inibidor do proteassoma oral: resultados de estudos de interação droga-droga em pacientes com tumores sólidos avançados ou linfoma e uma análise farmacocinética com base fisiológica.	2017
DIRIX et al.	Efeito do itraconazol e da rifampicina na farmacocinética do olaparibe em pacientes com tumores sólidos avançados: resultados de dois estudos abertos de fase I.	2016

Quadro 2. Artigos selecionados para análise com suas principais conclusões, Fortaleza, Ceará, 2022.

TÍTULO	AUTORES/ANO	INTERVENÇÃO ESTUDADA	RESULTADOS	RECOMENDAÇÕES/ CONCLUSÕES
Manejo da interação Venetoclax-Posaconazole em pacientes com leucemia mieloide aguda: avaliação dos ajustes de dose	AGARWAL et al., 2017	Expor a necessidade de profilaxia antifúngica com posaconazol em pacientes com LMA tratados com venetoclax, identificar dosagens seguras para o uso concomitante dos fármacos.	No dia 28 do estudo, a exposição de 50 e 100 mg de venetoclax com posaconazol foi maior em comparação a exposição de 400 mg de venetoclax sozinho. A dosagem de 50 mg de venetoclax com posaconazol aumentou a Cmax e a AUC-24 em 53% e 76%, respectivamente. A dosagem de 100 mg de venetoclax com posaconazol aumentou a Cmax e a AUC-24 em 93% e 155%, respectivamente.	A coadministração de posaconazol oral aumentou a Cmax de venetoclax e AUC-24, 7,1 e 8,8 vezes, respectivamente, em comparação com os valores de venetoclax administrado isoladamente. Portanto, o Posaconazol deve ser usado como profilaxia antifúngica quando houver redução de dose de venetoclax em 75%.
Efeito dos inibidores do CYP3A na farmacocinética do pevonedistate em pacientes com tumores sólidos avançados	FAESSEL et al., 2019	Avaliação das DDIs entre pevonedistate com inibidores moderado (fluconazol) e forte de CYP3A4 (itraconazol) em pacientes com tumores sólidos avançados.	A exposição sistêmica do pevonedistate ao fluconazol foi similar à ausência de fluconazol (proporção média geométrica de 1,11). A exposição do pevonedistate ao itraconazol sofreu um aumento mínimo de 14% média geométrica da AUC _∞ proporção de 1,14.	O fluconazol e o Itraconazol não tiveram efeitos significativos na farmacocinética do pevonedistate. Portanto, nenhum ajuste de dose é necessário quando pevonedistate é coadministrado com agentes antifúngicos azólicos inibidores do CYP3A.
Um estudo de interação medicamentosa de ibrutinibe com inibidores moderados/ fortes do CYP3A em pacientes com neoplasias de células B	JONG et al., 2018	Avaliação das DDIs e do ajuste de dose quando ibrutinibe é coadministrado com eritromicina (inibidor moderado da CYP3A) e voriconazol (inibidor forte da CYP).	A concentração plasmática do Ibrutinibe (140 mg) foi menor quando coadministrado com 500 mg de eritromicina, em comparação à dosagem de 560 mg de ibrutinibe sozinho. Houve maior concentração de Ibrutinibe quando este foi coadministrado com 200 mg de voriconazol. No geral, não foram observadas diferenças importantes entre ibrutinibe sozinho ou coadministrado com eritromicina e voriconazol.	O uso concomitante de ibrutinibe e inibidores moderado/forte de CYP apresentou resultados dentro da faixa clínica esperadas para pacientes com neoplasias de células B em comparação à administração de ibrutinibe sozinho.

5 Avaliação da interação farmacológica de antifúngicos e quimioterápicos

TÍTULO	AUTORES/ANO	INTERVENÇÃO ESTUDADA	RESULTADOS	RECOMENDAÇÕES/ CONCLUSÕES
Avaliação das interações medicamentosas mediadas pelo CYP3A com romidepsina em pacientes com câncer avançado	LAILLE et al., 2015	Determinar os efeitos de um forte inibidor do CYP3A (cetoconazol) e de um forte indutor do CYP3A (rifampicina) na farmacocinética da romidepsina.	A AUC1 e Cmax médias da romidepsina aumentaram 25% e 10%, respectivamente, quando coadministrados com cetoconazol. Já a coadministração com rifampicina, a AUC1 e Cmax da romidepsina aumentaram aproximadamente 80% e 60%, respectivamente.	A exposição sistêmica (AUC) à romidepsina aumentou apenas (25%); a toxicidade relacionada com o aumento da exposição à romidepsina deve ser monitorizada quando a romidepsina é administrada com inibidores potentes do CYP3A. No entanto, o uso de romidepsina com rifampicina deve ser evitado.
Efeito do cetoconazol, um forte inibidor de CYP3A, na farmacocinética de venetoclax, um inibidor de BCL-2, em pacientes com linfoma não-Hodgkin	AGARWAL et al., 2017	Avaliar o efeito do cetoconazol na farmacocinética do venetoclax.	O cetoconazol aumentou a Cmax e a AUC do venetoclax em 2,3 e 6,4 vezes, respectivamente.	As múltiplas administrações de venetoclax com cetoconazol resultaram em aumento significativo de concentrações de venetoclax. Sugere-se evitar o uso concomitante, ou para os pacientes que já estão em dose diária constante, deve-se fazer uma modificação da dose de venetoclax com inibidores fortes e moderados ou indutores de CYP3A durante o uso do venetoclax Fase - up.
Efeitos da forte inibição e indução do CYP3A na farmacocinética do ixazomibe, um inibidor do proteassoma oral: resultados de estudos de interação droga-droga em pacientes com tumores sólidos avançados ou linfoma e uma análise farmacocinética com base fisiológica	GUPTA et al., 2017	Determinar o efeito dos fortes inibidores CYP3A cetoconazol e claritromicina e o forte indutor CYP3A rifampicina no PK de ixazomib.	A coadministração de cetoconazol não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética de ixazomib. A média geométrica da razão AUC 0-264 (90% CI) para ixazomib com vs sem cetoconazol foi 1,09 (0,91-1,31). As concentrações plasmáticas de ixazomib foram semelhantes na presença e ausência de claritromicina. O valor médio geométrico (% CV) de AUC 0-264 para ixazomib foi 552 (33) h · ng / mL na ausência de claritromicina, que foi semelhante ao valor observado na presença de claritromicina (613 [54] h · ng / mL).	Os resultados indicam que os inibidores fortes da CYP3A não têm efeitos clinicamente relevantes sobre a farmacocinética do ixazomib, podendo ser coadministrados sem ajuste de dose de ixazomibe.
Efeito do itraconazol e da rifampicina na farmacocinética do olaparibe em pacientes com tumores sólidos avançados: resultados de dois estudos abertos de fase I	L. DIRIX et al., 2016	Investigar as interações farmacocinéticas entre olaparibe e itraconazol (potente inibidor de CYP3A4), ou olaparibe e rifampicina (potente indutor de CYP3A4).	A coadministração de olaparibe com itraconazol resultou em um aumento significativo da concentração de olaparibe em comparação com olaparibe administrado sozinho: Cmax tratamento 1,42 (90% CI, 1,33-1,52); AUC, 2,70 (90% CI, 2,44-2,97). A coadministração de olaparibe com rifampicina resultou em uma diminuição estatisticamente significativa de aproximadamente 71% na biodisponibilidade relativa do olaparibe (taxa de tratamento Cmax, 0,29 [IC 90%, 0,24-0,33]). A AUC média também foi reduzida em 87% na presença de rifampicina em comparação com olaparibe administrado sozinho (proporção de tratamento, 0,13[IC 90%, 0,11- 0,16]).	A exposição ao olaparib aumentou quando foi administrada uma dose única de 100 mg em combinação com o inibidor do CYP3A4 itraconazol. Por outro lado, a exposição ao olaparibe diminuiu quando uma dose única de 300 mg foi administrada em combinação com a rifampicina, indutor do CYP3A4. Recomenda-se que os inibidores e indutores potentes da enzima CYP3A4 sejam evitados durante o tratamento com olaparibe.

Figura 2. Medicamentos citados nos resultados.

Conteúdo da Revisão

O câncer ou neoplasia maligna é caracterizado como um conjunto de doenças complexas que possuem a capacidade de afetar as múltiplas partes do organismo humano²¹. Presume-se que a utilização de quimioterápicos para o tratamento do câncer juntamente com a administração de drogas antifúngicas para o tratamento ou profilaxia das doenças antifúngicas invasivas (IFIS), por exemplo, podem estar associadas às interações medicamentosas e toxicidade, além dos riscos para os pacientes oncológicos²²⁻²³.

No estudo vigente, foi observado que os quimioterápicos, utilizados em pacientes no tratamento contra o câncer e acometidos por alguma infecção fúngica invasiva mostraram interações farmacológicas com os antifúngicos, quando administrados de forma concomitante. Os antifúngicos mais citados nos estudos foram o cetoconazol²⁴⁻²⁶, e o itraconazol²⁷⁻²⁸ respectivamente, o que pode ser visto no quadro dos artigos selecionados (quadro 1).

Os pacientes acometidos por neoplasias malignas, como a Leucemia Mieloide Aguda (LMA), a Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) e a Síndrome Mielodisplásica (SMD), precisam fazer uso de profilaxia ou terapia antifúngica juntamente com a utilização das drogas quimioterápicas¹⁸, em que um dos grandes desafios é encontrar estratégias para um tratamento adequado e evitar a utilização da polifarmácia de forma imprópria sem ocasionar interações e toxicidade aos pacientes²⁹.

As interações medicamentosas em pacientes oncológicos ocorrem de forma habitual e são de grande relevância para a área médica, podendo afetar o estado clínico do paciente³⁰. O número médio de drogas que são utilizadas no tratamento de pacientes oncológicos é de, aproximadamente, cinco e são prescritas de forma simultânea³¹⁻³³. No entanto, as associações simultâneas pelo alto número de quimioterápicos podem ocasionar interações medicamentosas que são frequentes nesses pacientes³⁴. Essas interações ocorrem não somente entre

agentes antineoplásicos, mas também com medicamentos de suporte utilizados pelos pacientes com câncer, podendo ser capaz de provocar efeitos adversos (EAs)^{32,34}.

A escolha do antifúngico para dar início à profilaxia ou terapia, combinado aos quimioterápicos durante o tratamento do paciente, pode variar conforme o estudo, com a utilização do posaconazol para atuar juntamente com o venetoclax, em pacientes adultos com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) de Agarwal e colaboradores²⁶ em que foi constatado que o uso de posaconazol oral aumentou a concentração máxima (C_{max}) e a Área sob a curva (AUC) do venetoclax em 7,1 e 8,8 vezes, quando utilizado com diferentes doses e de forma não linear, respectivamente.

No estudo realizado por Lehrnbecher e colegas³⁵, por exemplo, para pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), o tratamento com a quimioterapia atrelada ao uso de antifúngicos como fluconazol, voriconazol, posaconazol, anfotericina B lipossomal e micafungina, o posaconazol apresentou baixa variação. No entanto, um fator muito importante que deve ser levado em consideração, quando comparados os dois estudos, é a idade, já que segundo Lehrnbecher e colegas³⁵, a análise foi feita com crianças e adolescentes menores de 18 anos, e, no estudo de Agarwal e colaboradores²⁶, os pacientes eram adultos com, pelo menos, 65 anos.

A escolha da profilaxia, o tempo de duração e a dosagem adequada na utilização de antifúngicos contra as IFIS são fatores importantes, principalmente em crianças, para evitar possíveis danos³⁵. Nos pacientes oncológicos pediátricos que são acometidos por IFIs, não existe uma dosagem estabelecida como mostra o estudo realizado por Valenzuela et al³⁶ em que duas crianças, de 6 anos, apresentaram neuropatia grave em decorrência de interação medicamentosa do posaconazol com a quimioterápica vincristina, que é utilizado em neoplasias pediátricas, além da elevação da concentração plasmática do posaconazol.

O posaconazol, administrado simultaneamente com o venetoclax, apresentou alguns efeitos adversos nos pacientes. Os mais comuns foram náuseas, diarreia, desequilíbrio eletrolítico de sódio e potássio²⁴, o que também foi observado nos estudos de Lehrnbecher e colegas³⁵ e Valenzuela et al.³⁶

A administração de Cetoconazol com ixazomib em pacientes com tumores sólidos avançados levou a valores semelhantes da razão geométrica dos quadrados mínimos para AUC e a média geométrica (C_{max}) na presença e ausência de cetoconazol²⁴.

No estudo de Laille e colaboradores²⁵, em pacientes com câncer avançado, a coadministração de cetoconazol e romidepsina aumentaram a AUC e a C_{max} médias da romidepsina em 25% e 10%, respectivamente.

As C_{max} e AUC aumentaram significativamente (2,3 e 6,4 vezes), também, quando o cetoconazol foi administrado com

venetoclax em todos os indivíduos com linfoma não-Hodgkin³⁷.

O cetoconazol utilizado juntamente com o ixazomib apresentou 93% de efeitos adversos, sendo os mais comuns: náuseas, vômitos, fadiga, diarreia, diminuição do apetite, astenia, desidratação, perda de peso entre outros, em que 34% de EAs de grau ≥ 3 e 10% de qualquer EA relacionado ao medicamento, levando 28% dos pacientes a desistirem do tratamento devido a eles²⁴.

No entanto, no estudo de Laille e colaboradores²⁵, o cetoconazol administrado com a romidepsina também apresentou os EAs mais comuns; contudo, dois pacientes interromperam o tratamento: um paciente porque apresentou um efeito adverso sério advindo de um tratamento de pneumonia, e o outro pelo avanço da doença. O cetoconazol também ocasionou eventos adversos em dois pacientes, quando combinado com o venetoclax, apresentando um EAs de grau 3, no estudo de Agarwal et al³⁷.

Entretanto, o estudo de Bernard e colaboradores³⁸ realizado em pacientes saudáveis, confirma que, apesar dos aumentos de AUC e Cmax, causados pela coadministração de cetoconazol com abiraterona, esses aumentos mínimos na concentração da abiraterona não levam a impactos clinicamente significativos. Este estudo confirma os achados de Gupta et al.²⁴ e Laille et al.²⁵. Foi possível encontrar na literatura que as EAs acometeram, aproximadamente, 30% dos indivíduos cotratados com cetoconazol e acetato de abiraterona, sendo a reação adversa mais comum a cefaleia³⁸.

A coadministração de olaparibe com itraconazol resultou em aumentos significativos da Cmax e AUC (1,42; 2,70). O valor de AUC mais alto foi de sete vezes, quando foram avaliados os pacientes de forma individual. Dado o expressivo aumento que o itraconazol causou na farmacocinética do olaparibe, o autor recomenda que seja evitada a administração concomitante entre inibidores fortes da CYP3A4 e olaparibe. No entanto, nenhum sinal de segurança clínica importante foi observado quando foi administrada uma dose única de olaparibe com itraconazol²⁸.

Em contrapartida, Faessel et al²⁷ relatam, em seus estudos, que a AUC (1,14) do pevonedistate foi apenas minimamente aumentada pelo itraconazol (aumento de 14%). Um total de 55% dos pacientes apresentou, pelo menos, um EA relacionado ao medicamento. As EAs mais comuns incluíram vômito, diarreia, náusea e aumento de AST, fadiga, prurido, anemia e diminuição do apetite. Dois pacientes apresentaram AEs ≥ 3 de diarreia e aumentos de ALT e AST.

Em seu estudo com pacientes saudáveis, Liu e colaboradores³⁹ viram que os valores do AUC aumentaram 1,25 a 2 vezes quando apatinibe foi coadministrado com 100 mg de Itraconazol, o que confirma os achados de Faessel et al.²⁷, os quais relatam que esses aumentos são considerados mínimos. O trabalho de Liu et al.³⁹ relata ainda que o risco de EAs graves em voluntários

saudáveis deve ser maior quando coadministrado com 200 mg de itraconazol. Portanto, o uso de 100 mg de Itraconazol não causou uma inibição forte da CYP. Não houve, no estudo, nenhuma EA grave ou morte; 25% dos voluntários relataram 1 ou mais EAs de intensidade leve relacionados ao tratamento, como aumento da bilirrubina sérica, aumento da alanina aminotransferase, hiperuricemia, hipertrigliceridemia e mucosite oral.

No uso concomitante de Voriconazol com Ibrutinibe, os valores de AUC de Ibrutinib estiveram dentro do intervalo esperado em relação ao uso ou não do voriconazol, em que 73% dos pacientes experimentaram eventos adversos relacionados aos medicamentos. Os EAs mais frequentemente relatados foram diarreia, dor abdominal, neutropenia e trombocitopenia, anemia e hipertensão. Três pacientes descontinuaram o tratamento por causa de reações adversas graves, como infecção das vias respiratórias superiores, herpes zoster disseminado e apendicite gangrenosa⁴⁰.

Em outro estudo, que analisava a interação da vincristina com antifúngicos azólicos de 47 pacientes participantes, apenas 1 apresentou interação com o voriconazol, quando comparado com itraconazol (N=35), posaconazol (N=3) e o cetoconazol (N=8), que apresentaram um maior número de pacientes⁴¹.

O cetoconazol, o itraconazol e o voriconazol foram apontados como fortes inibidores do CYP (quadro 2). A CYP, normalmente, está relacionada com as interações medicamentosas, principalmente com os antifúngicos azólicos, por serem substratos para essa enzima, tendo o cetoconazol como seu potente inibidor, seguido do itraconazol, em estudos realizados in vivo⁴² e que está de acordo com os antifúngicos mais citados nos estudos selecionados por este trabalho, incluindo, também, o voriconazol. Em contrapartida, o estudo proposto por Ranchon e colegas⁴³ disponibilizou uma lista de medicamentos concomitantes, para pacientes oncológicos, que apresentaram baixo risco de interações medicamentosas, auxiliando a equipe médica e garantindo uma maior segurança no tratamento dos pacientes.

O estudo mostrou que as interações entre antineoplásicos e antifúngicos podem ser variadas, uma vez que os estudos de Gupta e colaboradores²⁴, Faessel e colegas²⁷ e Jong et al.⁴⁰ disseram que as interações dos antifúngicos cetoconazol e claritromicina, fluconazol e itraconazol, e eritromicina e voriconazol não foram, clinicamente, relevantes; portanto, não necessitando de ajustes de doses entre as drogas.

No estudo de Agarwal e colaboradores³⁷ e Agarwal et al.²⁶, as administrações concomitantes com antifúngicos como posaconazol e cetoconazol levaram ao aumento das concentrações de antineoplásicos; portanto, quando forem realmente necessárias suas dosagens simultâneas, é preciso que se faça redução de dose do antineoplásico. Em contraposição, o trabalho de Dirix e colegas²⁸ afirma que a interação entre itraconazol e olaparibe são consideráveis, recomendando que

seja evitado o cotratamento entre elas. Apesar do pequeno aumento das concentrações de antineoplásicos causado pela coadministração das drogas, Laille et al.²⁵ mostram que se deve monitorar a toxicidade que os inibidores da CYP causam.

CONCLUSÃO

A revisão sistemática da literatura mostrou que não existe uma correlação exata entre a interação farmacológica dos antifúngicos com os antineoplásicos, quando administrados de forma simultânea. No entanto, foi possível observar que alguns efeitos adversos eram mais comuns quando a administração de ambas as drogas era feita de forma concomitante. Esses efeitos variavam de acordo com a idade, o sexo, a etnia, além das doses administradas. Um fator comum que foi relatado nos estudos e comparado com a literatura é a atenção que se

deve ter com os inibidores da CYP, principalmente aqueles que foram classificados como fortes inibidores. Esses compostos apresentaram relação com alguns eventos de toxicidade e elevações da concentração plasmática, o que leva a crer que sejam necessários mais estudos atuais que possam monitorar e estabelecer, de forma precisa, a relação das interações medicamentosas entre antifúngicos e antineoplásicos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Centro Universitário Christus por proporcionar a realização do trabalho. Agradecemos à Professora Dra. Carolina Melo de Souza por auxiliar nos critérios de formatação textual e por dar suas críticas construtivas para elaboração deste artigo.

REFERENCIAS

1. Mergen CT, Tisott J, Strassburger S. Prevalência dos tipos de câncer em pacientes atendidos em um centro de alta complexidade em oncologia. *Revista Contexto & Saúde*, v. 2009;9:31–8.
2. Almeida VL de, Leitão A, Reina L del CB, Montanari CA, Donnici CL, Lopes MTP. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Quim Nova* [Internet]. 2005;28(1):118–29. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422005000100021>.
3. Instituto Nacional de Cancer. O que causa o câncer? [Internet]. Genebra: INCA; 2022 [acesso: 2022 Oct 5]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer/o-que-causa-o-cancer>.
4. OPAS/OMS Brasil - Câncer [Internet]. Câncer [Internet]. Paho.org. [acesso 8 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>
5. Instituto Nacional de Cancer. Estatísticas de câncer [Internet]. Brasília: INCA; 2021. [acesso 2021 Abr 1]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>.
6. World Health Organization. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all [Internet]. Genebra: WHO; 2020 [acesso 2021 Apr 15]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on-cancer-setting-priorities-investing-wisely-and-providing-care-for-all>.
7. Peter Donnelly J, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the european organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep; 71(6): 1367–76. doi: 10.1093/cid/ciz1008.
8. Rogala BG, Charpentier MM, Nguyen MK, Landolf KM, Hamad L, Gaertner KM. Oral anticancer therapy: Management of drug interactions. *Journal of Oncology Practice*. 2019.
9. Person AK, Kontoyiannis DP, Alexander BD. Fungal Infections in Transplant and Oncology Patients. *Infect Dis Clin North Am*. 2011 Jun; 27(2): 439-459. doi: 10.1016/j.idc.2010.01.002.
10. M. N, E. A. How we treat invasive fungal diseases in patients with acute leukemia: The importance of an individualized approach. *Blood*. 2014 Dec; 124(26): 3858-69. doi: 10.1182/blood-2014-04-516211.
11. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, Cornely OA, Egerer G, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients - Updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2014 Jan; 93(1): 13-32. doi: 10.1007/s00277-013-1867-1.
12. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér SA, Arthington-Skaggs B, Da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: A nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2021 Apr 15]; 44(8): 2816–23. Available from: <http://jcm.asm.org/>. doi: 10.1128/JCM.00773-06.
13. Schmalzle SA, Buchwald UK, Gilliam BL, Riedel DJ. Cryptococcus neoformans infection in malignancy. *Mycoses* [Internet]. 2016 Sep [cited 2021 Apr 15]; 59(9): 542–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26932366/#:~:text=Cryptococcosis%20is%20an%20opportunistic%20invasive,not%20been%20as%20well%20described>. doi: <http://doi.wiley.com/10.1111/myc.12496>.
14. Girmenia C, Pagano L, Martino B, D'Antonio D, Fanci R, Specchia G, et al. Invasive infections caused by Trichosporon species and Geotrichum capitatum in patients with hematological malignancies: A retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2005 Apr; 43(4): 1818-28. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15815003/>.
15. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 [acesso 2021 Apr 20]; 41(5): 634–53. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/41/5/634/327691>. doi: 10.1086/432579.
16. J. Campen, PharmD, BCOP C, H. Vogel, MSN, FNP, AOCNP W, J. Shah, PharmD, BCPS P. Managing Drug Interactions in Cancer Therapy: A Guide for the Advanced Practitioner. *J Adv Pract Oncol*. 2017 Sep-Oct; 8(6): 609-620.
17. Cronin S, Chandrasekar PH. Safety of triazole antifungal drugs in patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2010 Mar [acesso 2021 Apr 15]; 65(3): 410–6. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkp464>. doi: 10.1093/jac/dkp464.
18. Gustafson C, Koslosky M, Leslie J, Walczak C. Antifungal and Oral Anticancer Therapy Drug Interactions. *Current Fungal Infection Reports*. 2020 Maio; 14 (2020): 130-140.
19. Philip L, Renius K, LaPointe S. Exploring common drug interactions with oral oncology agents. *Pharm Today* [Internet]. 2018 [acesso 2021 Apr 15]; 24(4): 44–5. Available from: www.pharmacytoday.org/44PharmacyToday%APRIL2018.
20. Galvão TF, Pansani T de SA, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2015 Jun [acesso 2021 Apr 15]; 24(2): 335–42. Disponível em: http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742015000200017&scielo=S2237-96222015000200335. doi: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>.

9 Avaliação da interação farmacológica de antifúngicos e quimioterápicos

org/10.5123/S1679-49742015000200017.

21. Haberkorn U. What is cancer? *Adv Nucl Oncol.* 2007; 62(4): 1–16.

22. Chau MM, Kong DCM, van Hal SJ, Urbancic K, Trubiano JA, Cassumbhoy M, et al. Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy, 2014. *Intern Med J.* 2014 Dez; 44(12): 1364–88. doi: 10.1111/imj.12600.

23. Lachenmayr SJ, Berking S, Horns H, Strobach D, Ostermann H, Berger K. Antifungal treatment in haematological and oncological patients: Need for quality assessment in routine care. *Mycoses.* 2018; 61(7): 464–71. doi: 10.1111/myc.12768.

24. Gupta N, Hanley MJ, Venkatakrishnan K, Bessudo A, Rasco DW, Sharma S, et al. Effects of Strong CYP3A Inhibition and Induction on the Pharmacokinetics of Ixazomib, an Oral Proteasome Inhibitor: Results of Drug-Drug Interaction Studies in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma and a Physiologically Based Pharmacokinetic Ana. *J Clin Pharmacol.* 2018 Feb; 58(2): 180–92. doi: 10.1002/jcph.988.

25. Laille E, Patel M, Jones SF, Burriss HA, Infante J, Lemech C, et al. Evaluation of CYP3A-mediated drug-drug interactions with romidepsin in patients with advanced cancer. *J Clin Pharmacol.* 2015 Dez; 55(12): 1378–85. doi: 10.1002/jcph.560.

26. Agarwal SK, DiNardo CD, Potluri J, Dunbar M, Kantarjian HM, Humerickhouse RA, et al. Management of Venetoclax-Posaconazole Interaction in Acute Myeloid Leukemia Patients: Evaluation of Dose Adjustments. *Clin Ther.* 2017 Feb; 39(2): 359–67. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.01.003>.

27. Faessel H, Nemunaitis J, Bauer TM, Lockhart AC, Faller D V., Sedarati F, et al. Effect of CYP3A inhibitors on the pharmacokinetics of pevonedistat in patients with advanced solid tumours. *Br J Clin Pharmacol.* 2019 Jul; 85(7):1464–73. doi: 10.1111/bcp.13915.

28. Dirix L, Swaisland H, Verheul HMW, Rottey S, Leunen K, Jerusalem G, et al. Effect of Itraconazole and Rifampin on the Pharmacokinetics of Olaparib in Patients With Advanced Solid Tumors: Results of Two Phase I Open-label Studies. *Clin Ther.* 2016 Oct; 38(10): 2286–99. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.08.010>.

29. Hong S, Lee JH, Chun EK, Kim K, Kim JW, Kim SH, et al. Polypharmacy, Inappropriate Medication Use, and Drug Interactions in Older Korean Patients with Cancer Receiving First-Line Palliative Chemotherapy. *Oncologist.* 2020 Mar; 25(3):502–11. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0085.

30. Moghaddas A, Adib-Majlesi M, Sabzghabae AM, Hajigholami A, Riechelmann R. Potential drug–drug Interactions in hospitalized cancer patients: A report from the Middle-East. *J Oncol Pharm Pract.* 2021; 27(1): 46–53.

31. Hanigan MH, dela Cruz BL, Thompson DM, Farmer KC, Medina PJ. Use of prescription and nonprescription medications and supplements by cancer patients during chemotherapy: Questionnaire validation. *J Oncol Pharm Pract.* 2008;14(3):123–30.

32. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK.

Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Abr; 99(8): 592–600. doi: 10.1093/jnci/djk130.

33. Díaz-Carrasco MS, Almánchez-Rivadeneira M, Tomás-Luiz A, Pelegrín-Montesinos S, Ramírez-Roig C, Fernández-Ávila JJ. Observational study of drug-drug interactions in oncological inpatients. *Farm Hosp.* 2018 Jan; 42(1): 10–5. doi: 10.7399/fh.10857.

34. De Arruda Monteiro CR, Schoueri JHM, Cardial DT, De Castro Linhares L, Turke KC, Steuer LV, et al. Evaluation of the systemic and therapeutic repercussions caused by drug interactions in oncology patients. *Rev Assoc Med Bras.* 2019; 65(5): 611–7. doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.5.611>.

35. Lehrnbecher T, Schöning S, Poyer F, Georg J, Becker A, Gordon K, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases in children with hematological malignancies and/or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Results of a prospective multicenter study. *Front Microbiol.* 2019 Abr;10: 681. doi: 10.3389/fmicb.2019.00681.

36. Valenzuela R, García P, Barraza M, Palma J, Catalán P, Santolaya ME, et al. Pharmacokinetics of posaconazol in the prophylaxis and treatment of invasive fungal infection in immunocompromised children in a pediatric hospital. *Rev chil. infectol.* 2018; 35(1): 15–21.

37. Agarwal SK, Salem AH, Danilov A V., Hu B, Puvvada S, Gutierrez M, et al. Effect of ketoconazole, a strong CYP3A inhibitor, on the pharmacokinetics of venetoclax, a BCL-2 inhibitor, in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Abr; 83(4): 846–54. doi: 10.1111/bcp.13175.

38. Bernard A, Vaccaro N, Acharya M, Jiao J, Monbaliu J, De Vries R, et al. Impact on abiraterone pharmacokinetics and safety: Open-label drug-drug interaction studies with ketoconazole and rifampicin. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2015 Jan; 4(1): 63–73. doi: 10.1002/cpdd.132.

39. Liu X, Zhang Y, Chen Q, Zhan Y, Wang Q, Hu C, et al. Pharmacokinetic Drug Interactions of Apatinib With Rifampin and Itraconazole. *J Clin Pharmacol.* 2018 Mar; 58(3): 347-356. doi: 10.1002/jcph.1016.

40. Jong J, Hellemans P, Wilde S, Patricia D, Masterson T, Manikhas G, et al. A drug–drug interaction study of ibrutinib with moderate/strong CYP3A inhibitors in patients with B-cell malignancies. *Leuk Lymphoma [Internet].* 2018 Dez; 59(12): 2888–95. doi: <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1460474>.

41. Moriyama B, Henning SA, Leung J, Falade-Nwulia O, Jarosinski P, Penzak SR, et al. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: Review and analysis of cases. *Mycoses.* 2012 Jul; 55(4): 290–7. doi: 10.1111/j.1439-0507.2011.02158.x.

42. Dodds-Ashley E. Management of drug and food interactions with azole antifungal agents in transplant recipients. *Pharmacotherapy.* 2010; 30(8): 842–54. doi: 10.1592/phco.30.8.842.

43. Ranchon F, Vial T, Rioufol C, Hénin E, Falandry C, Freyer G, et al. Concomitant drugs with low risks of drug-drug interactions for use in oncology clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015 May; 94(2): 189–200. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.12.014>.

How to cite this article/ Como citar este artigo :

Silva VF, Coutinho TNP, Campos RS, Silva W, Barbosa LB, Sá LGAV, et al. Evaluation of pharmacological interaction of antifungals and chemotherapy: a systematic review. *J Health Biol Sci.* 2022; 10(1):1-9.