

# INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA ENTRE O RIBOCICLIBE E ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER DE MAMA

FACULDADE UNIDA DE CAMPINAS – FACUNICAMPS

DRUG INTERACTION BETWEEN RIBOCICLIB AND ANTIMICROBIALS IN BREAST  
CANCER PATIENTS

UNITED FACULTY OF CAMPINAS – FACUNICAMPS

BARBOSA, Esdras Parente<sup>1</sup>; MELO, Pedro Henrique Sousa de<sup>2</sup>; SALES, Matheus Lucas<sup>3</sup>;  
SOUSA, Ellias Gustavo Silva de<sup>4</sup>.

Orientação: Prof. Me. Fernando Yano Abrão<sup>5</sup>

## RESUMO

O objetivo deste trabalho é analisar a relevância de interações medicamentosas, especialmente do uso de *succinato de ribociclibe*, durante o tratamento de câncer de mama, quando associado ao uso concomitante de antimicrobianos, considerando que as principais interações estão relacionadas com inibição e indução de uma das principais enzimas (CYP3A4), que é responsável pela metabolização de vários fármacos.

**Palavras-chave:** interação medicamentosa. câncer de mama. ribociclibe.

## ABSTRACT:

*The objective of this work is to analyze the psychological effects of drug relaxants, especially the use of ribociclib succinate, during the treatment of breast cancer, when associated with the concomitant use of antimicrobials. considering that the main respiratory ones are related to the induction of one of the main enzymes, (CYP3A4), which is responsible for the metabolization of several drugs*

**Keywords:** drug interaction. breast cancer. ribociclibe.

## 1 INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO

O câncer de mama começou a ser descrito na história por volta de 2.650 a.C e recomendava-se a cauterização do tecido doente como medida de tratamento (ALENCAR, 2006).

---

1 Esdras Parente Barbosa. Graduação em Farmácia. E-mail: esdras95parente@gmail.com.

2 Pedro Henrique Melo de Sousa. Graduação em Farmácia. E-mail: phsm123e@gmail.com.

3 Matheus Lucas Sales. Graduação em Farmácia. E-mail: matheus\_salles98@outlook.com.

4 Ellias Gustavo Silva de Sousa. Graduação em Farmácia. E-mail: elliasgustavodesousa@gmail.com.

5 fernando.abrao@facunicamps.edu.br

No ano de 1889, o cirurgião Halsted realizou a primeira mastectomia radical (BELLET *et al*, 2019), procedimento que tem como objetivo a retirada de uma das mamas ou até mesmo ambas, na tentativa de evitar a irradiação da doença em um corpo saudável de um ser humano. Foi observado, ao longo da história, desde a época de Galeno (129 d. C.), um dos maiores médicos da história romana, que o surgimento do câncer de mama foi atribuído a causas melancólicas (ALENCAR, 2006). A etiologia do câncer de mama, embora multifatorial, pode ser caracterizada por aspectos comportamentais (com as consequências de sobrepeso e obesidade no pós-menopausa), por aspectos ambientais (como a exposição à radiação ionizante) e por aspectos hereditários (CASTRALLI e BAYER, 2019).

O aumento do número de câncer de mama no Brasil tem se dado pelo envelhecimento da população e pelo seu estilo de vida sedentário, alimentação desbalanceada, menopausa tardia e uso prolongado de anticoncepcionais (BELLET *et al*, 2019). Além disso, sabe-se que o câncer de mama é o mais incidente em mulheres no mundo, com aproximadamente 2,3 milhões de casos novos estimados em 2020, o que representa 24,5% dos casos novos por câncer em mulheres (JOSÉ, s/d). Quanto às taxas de mortalidade, elas variam de acordo com os continentes, sendo estes números desconhecidos da comunidade científica internacional na quase totalidade da África, da América do Sul e parte da Ásia (ALENCAR, 2006).

No Brasil, o câncer de mama ocorre com mais frequência nas regiões Sudeste (69/100 mil), Centro-Oeste (48/100 mil) e Nordeste (32/100 mil). Na região Norte, aparece como segundo tumor mais incidente (19/100), de acordo com Ohl *et al* (2016). Segundo a estimativa do Ministério da Saúde, em 2014, cerca de 54 mil novos casos foram diagnosticados em estado avançado, dessa maneira, a detecção precoce e, principalmente, o tratamento em estágios iniciais aumentam substancialmente as chances de cura, diminuindo também o gasto com o tratamento (GEBRIM, 2016).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os sintomas mais comuns do câncer de mama são o aparecimento de nódulos duros e indolores e irregulares, edema cutâneo, retração cutânea, hiperemia e secreção papilar (BELLET *et al*, 2019).

O câncer de mama tem sido um grande desafio para o governo e para as políticas públicas, uma vez que atinge grande parte da população, sendo preciso investimento em programas para prevenções e tratamento, além de um trabalho de conscientização da população para uma maior atenção à saúde e a criação e fortalecimento de uma rede de profissionais de diversas áreas para atuação em diversas áreas do país (OHL *et al*, 2016).

Os procedimentos para a detecção precoce do câncer de mama são essenciais para que os planos de comando sejam tratados. Quanto mais precocemente o tumor for identificado e localizado e o tratamento iniciado, maior será a chance de cura do paciente (SOUZA, CAZOLA e PÍCOLI, 2018). As prevenções primárias, que visam diminuir a existência do câncer de mama nas pessoas, têm como propósito a promoção da saúde e como o objetivo diminuir ou anular começos de patologias nos indivíduos, avisando para os fatores de risco (BUSHATSKY *et al*, 2014).

As prevenções secundárias referem-se ao exame clínico exigido das mamas e a mamografia, os quais são fundamentais estratégias de rastreio para a detecção precoce em nosso país. A ultrassonografia mamária, como observação complementar à mamografia, é aconselhada em mulheres de alto risco e nas que detêm mamas densas, uma vez que para essas os dados mamográficos, na maior parte, são insatisfatórios. Nesse momento, o autoexame das mamas não é recomendado como método essencial de rastreio, pois não se percebe a diminuição na mortalidade simplesmente com o seu uso (BUSHATSKY *et al*, 2014).

Procedimentos de prevenção primária e secundária têm sido aplicados com o propósito de prevenir enfermidades, identificar e tratá-las antecipadamente e reduzir seus efeitos na comunidade, proporcionando, a cada pessoa, uma possibilidade de vida apropriada à conservação da sua saúde (BUSHATSKY *et al*, 2014).

A interação medicamentosa pode acontecer através da administração concomitante com antimicrobianos das classes dos macrolídeos, onde observamos a claritromicina e a eritromicina, que são inibidores da CYP3A4, que faz a metabolização do ribociclib, com isso é a apresentando interação medicamentosa do estilo medicamento medicamento.

O objetivo do trabalho foi desenvolver uma revisão bibliográfica com na interação medicamentosa do ribociclib com antimicrobianos em pacientes portadores de câncer de mama, de modo a dar opções para reverter tais interações.

## **2 METODOLOGIA**

Este trabalho trata-se de uma revisão de bibliográfica narrativa e, para alcançar seu objetivo, a busca por periódicos foi realizada na base de dados *PubMed*, Google Acadêmico e na base de dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA). Para a busca, foram utilizadas

palavras-chave, como: câncer, *ribociclibe*, *drug*, *interaction* e infecção, e a pesquisa foi feita tanto em português como em inglês. Foram selecionados cerca de 50 artigos e, após a leitura minuciosa, 24 foram selecionados para a análise e discussão, observando o intervalo de publicação entre 2014 e 2020, uma vez que esses continham as principais informações sobre interação medicamentosa do ribociclibe com a utilização de antimicrobianos e manejo de dose.

### 3 DISCUSSÃO E RESULTADOS

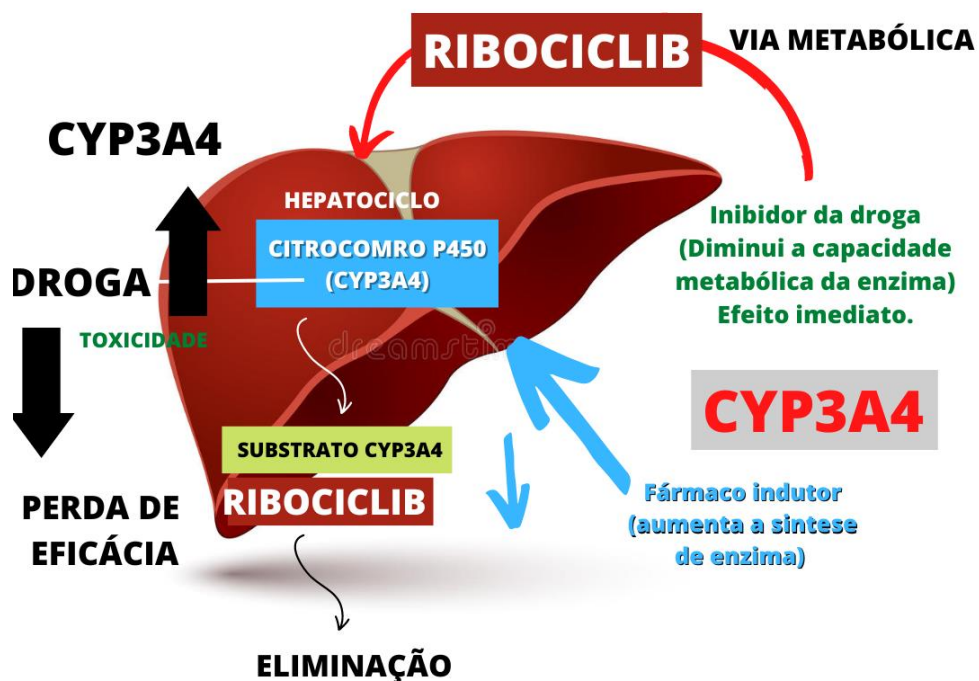
O Ribociclibe é um inibidor da quinase, dependente da ciclina, mais específico a CDK4/6 (reguladores do ciclo celular em seres eucariontes). Ele atinge sua concentração máxima no organismo entre uma a quatro horas após sua ingestão e tem sua meia vida estimada entre 30 e 55 horas. Por isso, a dose recomendada é de 600 mg ao dia e sua eliminação acontece através de dois modos: através das fezes, cuja excreção é de 69% do fármaco, e através da urina, com 23% de excreção (SPRING *et al*, 2017).

Para avaliar os potenciais efeitos adversos e toxicidade do medicamento, foi feito um estudo com 898 pessoas, das quais aproximadamente 560 pessoas foram expostas ao tratamento de ribociclibe, a uma dose diária de 600 mg. Entre essas pessoas, 44,6% foram identificados efeitos adversos, o que exigiu o manejo de ajuste de doses para 400 mg ao dia, sendo que cerca de 7% das pessoas precisaram interromper o uso de ribociclibe (SPRING *et al*, 2017).

Os principais efeitos adversos que se pode citar são aparições de infecções do trato urinário e do trato respiratório, como pneumonia, além da aparição de neutropenia, leucocemia, anemia e, em alguns casos mais raros, pode-se observar o aparecimento de hepatite. Além desses efeitos adversos principais, percebeu-se também insônia, dores de cabeça, olhos secos, dispneia entre outros (BULA..., *on line*).

O metabolismo do ribociclibe acontece quando o medicamento cruza a membrana hepatocítica por difusão passiva, sendo metabolizado principalmente pelo citocromo P450, especificamente pela isoenzyme CYP3A4. Na figura 1, as setas azuis indicam como uma droga indutora age no CYP3A4 e acelera a produção do substrato CYP3A4 (ribociclibe).

FIGURA 1: O ribociclib é metabolizado pelo fígado através da CITROCOMO P450, e por isso ele pode sofrer interação medicamentosa, com fármacos que atua sobre a inibição ou indução dessa mesma enzima, quando ribociclibe é administrado com um fármaco inibidor, a sua toxicidade no organismo aumenta, pelo simples fato de não ser metabolizado, e isso faz com que aja uma alta concentração no organismo, por outro lado quando é administrado junto com um indutor da citrocromoP50, a eficácia do ribociclibe ela diminui, pois sua metabolização acontecerá de forma mais rápida do que esperado.



Fonte: BELLET *et al*, 2019.

As principais Interações Medicamentosas (IM) envolvendo o Ribociclibe são do tipo farmacocinética, isto é, ocorrem durante a etapa de metabolização do fármaco através da indução ou inibição da enzima CYP3A4 (BELLET *et al*, 2019). As interações que são indutoras e inibidoras são relevantes no tratamento associado ao ribociclibe por conta de

afetar diretamente na eficácia do medicamento no tratamento de câncer de mama.

Dois ensaios clínicos, conhecidos na atualidade como MONALEESA-2 e PALOMA, os quais envolvem o Ribociclibe e infecções bacterianas, demonstram as principais infecções do trato respiratório e urinário causadas pelo medicamento. Com isso, podemos fazer uma analogia e comparar as principais incidências de infecções em pacientes com câncer de mama, tratados com succinato de Ribociclibe e medicamentos com provável interação medicamentosa (BELLET, *et al*, 2019).

No ensaio PALOMA, as principais incidências de infecções foram do trato respiratório superior e inferior (14% e 13%, respectivamente), infecções urinárias (12%) e infecções virais. Com isso, alguns antibióticos devem ser evitados concomitantemente com ribociclibe, pois podem inibir, de forma competitiva, seletiva, irreversível, a enzima CYP3A4. (BELLET *et al*, 2019).

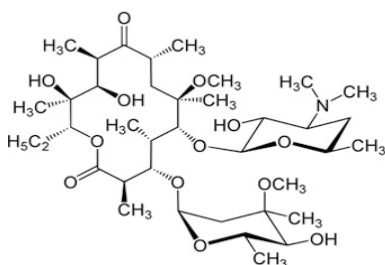
Tabela 1: ANTIMICROBIANOS INDUTORES E INIBIDORES DA CYP3A4

ANTIBIÓTICOS	INIBIDOR DA CYP3A4	INDUTOR DA CYP3A4	RISCO DE DDI
Claritromicina	SIM	NÃO	SIM
Erytromicina	SIM	NÃO	SIM
Rifampicina <sup>1</sup>	NÃO	SIM	SIM

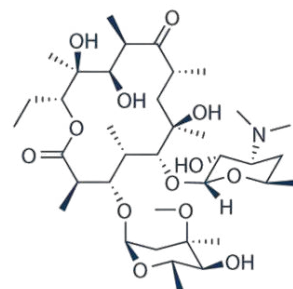
Fonte: próprios autores.

### Inibição sobre a CYP3A4

#### ERITROMICINA



#### CLARITROMICINA



A inibição da Claritromicina e Eritromicina sobre a CYP3A4 faz com que a metabolização do fármaco ribociclibe torne-se incapaz e, assim, tornando o tratamento contra o câncer de mama ineficiente, ou seja, o fármaco é incapaz de administrar a sua ação farmacodinâmica. Quando se observa com os olhos voltados para a indução da rifampicina sobre a própria enzima, percebe-se que, se o ribociclibe tem um tempo de meia vida de 30 a 55 horas, a indução enzimática, nesse tempo, cai, pois a ação indutora da CYP aumenta de modo a acelerar a metabolização do fármaco em questão (BELLET *et al*, 2019).

Quando se analisa ação da classe de antibióticos macrolídeos, da qual a Claritromicina e Eritromicina são integrantes, as infecções, principalmente do trato respiratório com ação inibidor da CYP3A4, apresentam forte interação medicamentosa com o uso do Succinato de Ribociclibe. Tendo em vista isso, uma solução caso seria a troca da classe em questão, por ser um estudo novo, a troca pela classe das penicilinas como exemplo de medicamento da classe a amoxicilina, seria uma troca que posteriormente não causaria interação medicamentosa tanto inibidora ou indutora, junto com a administração do ribociclibe. (BELLET *et al*, 2019).

Outro ponto observado é que as infecções do trato urinário ocorrem com frequência em pacientes que usam ribociclibe. Isso se deve ao fato de o tratamento contra o câncer ser algo forte contra o organismo humano, dessa forma deve-se ter cuidado redobrado, principalmente do farmacêutico em relação ao paciente. Portanto, deve-se acompanhar de perto o paciente quando for necessário utilizar um medicamento que seja indutor ou inibidor da CYP3A4 (BULA..., *on line*).

Quanto à dose de ribociclibe, inicialmente deve ser de 600 mg, via oral, uma vez ao dia, por 21 dias consecutivos, com uma pausa de 7 dias diretos. Assim, constituirá um ciclo de 28 dias, administrado com um dos três inibidores de aromatase, segundo a Food and Drug Administration (FDA),o qual, muitas vezes, é usado juntamente com LetazoL. Tratam-se de medicamentos que impedem a produção de estrogênio. A administração de ribociclibe pode ser feita com o uso ou não de alimentos (BELLET *et al*, 2019).

Se o uso concomitante de Ribociclibe com algum inibidor potente da CYP3A4 for necessário, deve ser feito um ajuste de dose para 400 mg diária. Se logo após, o inibidor for parado de usar, a dose ajustada de Ribociclibe deve ser feita após 5 meias vidas do inibidor (BELLET *et al*, 2019).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo desta revisão bibliográfica foi analisar as interações medicamentosas do ribociclib com antimicrobianos, sem levar riscos aos pacientes e sem parar o tratamento. A relevância de buscar essas novas informações sobre o assunto está no fato de que o medicamento teve a sua aprovação, em 2017, pela Food and Drug Administration (FDA) no combate ao câncer de mama.

O melhor método de se evitar tais interações medicamentosas seria a realização da prevenção primária do câncer de mama, de modo a identificar a doença no seu início. Isso poderia evitar infecções provocadas pela utilização de algum fármaco e as interações estabelecidas ou provocadas.

Além disso podemos pontuar a atuação do farmacêutico clínico e equipe multidisciplinar da saúde devidamente treinados, de maneira que vai acompanhar o tratamento de câncer de mama na etapa inicial da doença para evitar as interação medicamentosa, medicamento medicamento, tendo em vista que o farmacêutico orienta a posologia do fármacos que será usado no tratamento oo câncer dentro da área hormonal.

O câncer de mama, por ser uma doença altamente mutagênica, promove doenças de carácter hematológicos, como neutropenia, e de caráter bacteriano, como infecções urinárias e do trato respiratório, exigindo, assim, a necessidade de atentar-se a possíveis interações medicamentosas entre os vários medicamentos, sabendo que uma das principais classes que pode interagir são os antimicrobianos.

## REFERÊNCIAS

ALENCAR, V. H. M. Avaliação do tratamento adjuvante com tamoxifeno e sobrevida em mulheres com câncer de mama. 2006. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2006. Disponível em: <<https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/2643>>. Acesso em 18 nov. 2022.

BELLET, M. et al. Palbociclib e ribociclib no câncer de mama: oficina de consenso sobre o manejo de medicamentos concomitantes. **Sage Journals**, Los Angeles/EUA, mai 2019. Disponível em: < <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1758835919833867#supplementary-materials> >. Acesso em 17 nov. 2022.

BULA Succinato de Ribociclibe. **Consulta Remédios**, *on line*. Disponível em:



<<https://consultaremedios.com.br/succinato-de-ribociclibe/bula#:~:text=Succinato%20de%20Ribociclibe%20deve%20ser%20utilizado%20em%20combina%C3%A7%C3%A3ocom,informa%C3%A7%C3%B5es%2C%20consultar%20a%20bulado%20produto%20inibidor%20da%20aromatase.>>. Acesso em 18 nov. 2022.

BUSHATSKY, M. *et al.* Câncer de mama: ações de prevenção na atenção primária à saúde. **Revista de Enfermagem On line - UFPE**, Recife, v. 8, n. 10, out. 2014, p. 3429-3436.

Disponível

em <<https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/10075/10514>>. Acesso em 17 nov. 2022.

CASTRALLI, H. A. e BAYER, V. M. L. Câncer de mama com etiologia genética de mutação em BRCA1 e BRCA2: uma síntese da literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 3, Curitiba, 2019, p. 2215-2224. Disponível em:

<<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/1634>>. Acesso em 18 nov. 2022.

GEBRIM, L. H. A detecção precoce do câncer de mama no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 5, 2016. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/csp/a/BvMqjWjTPD9bNVpJnFyWyLq/?lang=pt>>. Acesso em 18 nov. 2022.

JOSÉ, M. R. F. Câncer de mama é o mais incidente em mulheres no mundo. **HCFAMEMA, on line**, Marília-SP. Disponível em: <<http://hc.famema.br/cancer-de-mama-e-o-mais-incidente-em-mulheres-no-mundo/>>. Acesso em 18 nov. 2022.

OHL, Isabella C. B. *et al.* Ações públicas para o controle do câncer de mama no Brasil: revisão integrativa. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 69, n. 4, jul-ago 2016, p. 746-755. Disponível em: <<https://reben.com.br/revista/artigos/volume=69&ano=2016&numero=4&item=793>>. Acesso em 17 nov. 2022.

SOUZA, G.R. M., CAZOLA, L. H. O. e PÍCOLI, R.P. Atuação do enfermeiro da atenção primária à saúde na assistência oncológica: revisão integrativa. **Cogitare Enfermagem**. Curitiba, v. 23, n. 4, 2018. Disponível em:

<<https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/58152/pdf>>. Acesso em 18 nov. 2022.

SPRING, Laura M *et al.* Clinical management of potential toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. **The Oncologist**, v. 22, ed. 9, set. 2017, p. 1039-1048. Disponível em: <<https://academic.oup.com/oncolo/article-abstract/22/9/1039/6444550>>. Acesso em 17 nov. 2022.

### TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO

Eu Mathheus Lucas Sales RA 35323

Declaro, com o aval de todos os componentes do grupo a:

AUTORIZAÇÃO

NÃO AUTORIZAÇÃO ( )

Da submissão e eventual publicação na íntegra e/ou em partes no Repositório Institucional da Faculdade Unida de Campinas – FACUNICAMPS e da Revista Científica da FacUnicamps, do artigo intitulado: Interação Medicamentosa entre o ribociclib e antimicrobianos em Pacientes Portadores de Câncer de mama.  
De autoria única e exclusivamente dos participantes do grupo constado em Ata com supervisão e orientação do (a) Prof. (a): Fernando Yano Abrão

O presente artigo apresenta dados validos e exclui-se de plágio.

Curso: Farmácia . Modalidade afim Bacharelado

Mathheus Lucas Sales

Assinatura do representante do grupo

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Orientador (a):

Obs: O aval do orientador poderá ser representado pelo envio desta declaração pelo email institucional do mesmo.

Goiânia, 15 de Dezembro de 2022