

## O que há de novo?

Fosaprepitanto (Emend Injetável<sup>®</sup>, Merck Sharp & Dohme) como antiemético para pacientes submetidos à quimioterapia antineoplásica

No Brasil, estimaram-se 518.510 novos casos de câncer, aproximadamente, para o ano de 2013. Desses, os tipos mais incidentes serão os cânceres de pele não melanoma, próstata, mama, cólon e reto, pulmão, colo do útero, estômago e glândula tireoide<sup>1</sup>.

Até 80% dos pacientes com câncer irão experimentar náusea e vômito induzidos por quimioterapia (NVIQ) se não receberem profilaxia. Náusea e vômito podem levar à deterioração do estado nutricional, comprometer a adesão ao tratamento e prejudicar a qualidade de vida, independentemente da etiologia<sup>2</sup>.

O risco associado ao regime quimioterápico é o principal fator de intensidade da NVIQ. Ele pode variar de acordo com a classe do quimioterápico, a dose, o esquema e a via de administração. A atual classificação do risco de êmese baseia-se, principalmente, no potencial emetogênico intrínseco do regime quimioterápico, que é estratificado como: alto (>90% de risco de induzir vômito após administração da quimioterapia); moderado (>30% a 90% de risco); baixo (10% a 30% de risco); e mínimo (< 10% de risco)<sup>2</sup>.

História clínica e peculiaridades do paciente, características e estadiamento da doença e o uso de tratamentos auxiliares podem aumentar o risco emético, mas não são necessariamente considerados na escolha do tratamento<sup>2</sup>.

Cisplatina é o principal exemplo de quimioterápico com alto potencial emetogênico; doses acima de 50 mg/m<sup>2</sup> produzem náusea e vômito em mais de 90% dos pacientes se não houver profilaxia antiemética. Outros fármacos com alto potencial emetogênico incluem a ciclofosfamida (>1.500 mg/m<sup>2</sup>),

carmustina (>250 mg/m<sup>2</sup>) e dacarbazina<sup>2,3</sup>.

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica (*American Society of Clinical Oncology* - ASCO) recomenda<sup>3</sup> a profilaxia combinada com três fármacos para pacientes submetidos a quimioterapia altamente emetogênica: um antagonista do receptor de neuroquinina 1 (NK1) nos dias 1 a 3 (aprepitanto), ou apenas no dia 1 (fosaprepitanto); um antagonista do receptor 5-HT<sub>3</sub> (ex.: ondansetrona), apenas no dia 1; e dexametasona, nos dias 1 a 3 (ou 1 a 4).

Fosaprepitanto é análogo fosforilado do aprepitanto, um antagonista do receptor da NK1. O fosaprepitanto dimeglumina é solúvel em água e sofre rápida conversão para aprepitanto após administração intravenosa<sup>4</sup>.

Um ensaio clínico controlado de fase III, randomizado, duplo cego (n = 2.322)<sup>4</sup>, teve como objetivo demonstrar a não-inferioridade do fosaprepitanto (em dose única de 150 mg, no dia 1, por via intravenosa) em relação ao aprepitanto (125 mg no dia 1 e 80 mg nos dias 2 e 3, por via oral) em pacientes submetidos à primeira seção de quimioterapia contendo cisplatina (≥70 mg/m<sup>2</sup>). Em ambos os grupos, os pacientes receberam ondansetrona (32 mg, no dia 1, por via intravenosa). A dexametasona foi administrada por via oral, para ambos os grupos, sob os seguintes esquemas: 12 mg (dia 1), 8 mg (dia 2) e 8 mg a cada 12 horas (dias 3 e 4), no grupo tratado com o fosaprepitanto; 12 mg (dia 1) e 8 mg (dias 2, 3 e 4) no grupo tratado com o aprepitanto. A maioria dos pacientes incluídos eram homens (63,3%), com idade acima de 55 anos (58,4%) e brancos (56,1%). Os pacientes foram orientados a registrar, em um diário, os episódios de vômito

ou de ânsia de vômito, o uso de terapia resgate e náusea, por um período de cinco dias após o início da quimioterapia. O desfecho primário foi a não ocorrência de episódio de vômito ou de ânsia de vômito sem o uso de terapia resgate. A não-inferioridade do fosaprepitanto em relação ao aprepitanto seria confirmada se o limite inferior do intervalo de confiança (IC 95%) para a diferença nas taxas de resposta dos dois regimes fosse  $\geq -7$  pontos percentuais. O índice de eficácia apresentado no estudo foi de 71,9% para o fosaprepitanto *versus* 72,3% para o aprepitanto, com diferença de -0,4 pontos percentuais entre os grupos (IC 95%: - 4,1 - 3,3). Daí, concluiu-se que o fosaprepitanto não é inferior ao aprepitanto, em combinação com ondansetrona e dexametasona, em profilaxia antiemética para pacientes com câncer submetidos à quimioterapia contendo cisplatina. No entanto, cabe ressaltar que a dose de dexametasona utilizada pelo grupo que recebeu fosaprepitanto foi maior, podendo ter superestimado o seu efeito, que na verdade pode ser um pouco inferior ao de aprepitanto.

Os efeitos adversos mais frequentes com o uso do fosaprepitanto e do aprepitanto são: constipação, astenia, diarreia, vômito, anorexia, náusea e soluços. Os efeitos adversos de maior interesse associados à administração intravenosa do fosaprepitanto são dor intensa no local da infusão e tromboflebite<sup>4</sup>.

O fosaprepitanto pode ser uma alternativa aos pacientes que necessitem de profilaxia antiemética tripla e que sejam intolerantes ao aprepitanto oral<sup>3</sup>.

#### Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2011. [acesso em 16 Abr 2013]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>.
2. dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, Sasse AD, Lima JPSN. Neurokinin-1 Receptor Antagonists for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1280-1292. DOI:10.1093/jnci/djs335.
3. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4189-4198.

4. Grunberg S, Chua D, Maru A, Dinis J, DeVandry S, Boice JA et al. Single-Dose Fosaprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With Cisplatin Therapy: Randomized, Double-Blind Study Protocol-EASE. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1495-1501.