

USO DE ANTIEMÉTICOS NO TRATAMENTO DE NÁUSEAS E VÔMITOS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

MARIA CÂNDIDA RAMOS DE CASTILHOS¹
MÁRCIO BORELLA²

1. Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade de Caxias do Sul, UCS, RS
2. Docente do Curso de Farmácia da Universidade de Caxias do Sul, UCS, RS

Autor responsável: M.C.R. Castilhos. E-mail: mcandi11@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Náuseas e vômitos são os efeitos indesejáveis associados, com maior frequência, ao tratamento quimioterápico. A tendência a utilizar combinações de agentes antineoplásicos permite obter melhores resultados terapêuticos, porém mais agressivos e tóxicos. Aproximadamente, 70 a 80% dos pacientes que recebem quimioterapia apresentam estes sintomas (FRESCO & SUÁREZ, 2004; JORDAN *et al.*, 2007). O controle inadequado dos mesmos implica em não adesão ao tratamento, sendo que, outras complicações podem surgir como: anorexia, desidratação, desequilíbrio eletrolítico, além de fragilizar ainda mais o estado psicológico do paciente (MARTÍN & LÓPEZ, 2004; GAZZI, 2007; HUERTAZ-FERNÁNDEZ *et al.*, 2010).

O tratamento farmacológico de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQT) baseia-se na utilização de medicamentos antieméticos, com o intuito de impedir o surgimento destes efeitos, quer sejam agudos, tardios ou antecipatórios.

O objetivo principal deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica, a partir de publicações atuais, sobre o uso de antieméticos no tratamento do câncer, a partir do grau emetogênico que os antineoplásicos promovem, sejam sozinhos e/ou em esquemas de combinações.

Fisiopatologia da êmese induzida por quimioterápicos

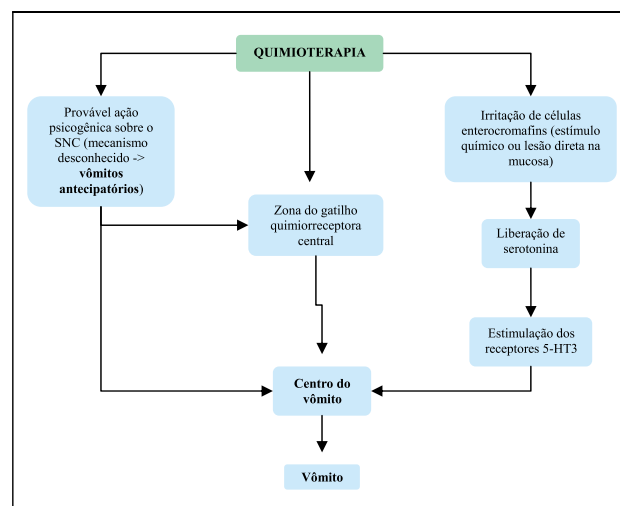
Entende-se por náusea a sensação desagradável que provoca mal-estar e que pode conduzir à necessidade de vomitar. O vômito resulta do estímulo de um reflexo complexo, que é coordenado pelo centro do vômito e que se caracteriza pela saída de conteúdo gástrico (SANTOS *et al.*, 2008).

Os antineoplásicos induzem a êmese devido o aumento da liberação de substâncias neurotransmissoras no

tubo gastrointestinal, na qual estimulam os receptores de serotonina (5-HT₃) na zona do gatilho, enviando mensagens ao centro do vômito (FIGURA 1) (GAZZI, 2007; FRESCO & SUÁREZ, 2004). Vários neurotransmissores estão envolvidos neste processo como a serotonina, dopamina, histamina e neurocina (FRESCO & SUÁREZ, 2004; SUTMÖLLER, 2008).

O controle completo da êmese é difícil, pois são inúmeros os receptores envolvidos, por exemplo, uma substância pode bloquear o caminho de um neurotransmissor a um determinado receptor sem impedir sua ligação a outro receptor. Por isso, protocolos antieméticos mais intensos associam drogas pertencentes a diferentes classes farmacológicas (BONASSA, 2005; SHORE, 2009).

Figura 1. Fisiopatologia de náuseas e vômitos.



Adaptado de SUTMÖLLER, 2008.

Os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de náuseas e vômitos pós-quimioterapia incluem o sexo do paciente (mulher > homem), idade (> 3 anos), história prévia de náuseas e vômitos em tratamentos de quimioterapia, potencial emetogênico do fármaco e esquema de administração da quimioterapia (CAJARAVILLE *et al.*, 2002; DEWAN *et al.*, 2010).

A ocorrência de náuseas e vômitos pode ser classificada como aguda, até 24 horas após a administração dos quimioterápicos; tardia, ocorre após as 24 horas da administração do tratamento, persistindo por 6 a 7 dias e antecipatória, ocorre antes da quimioterapia, a partir do segundo ciclo de tratamento (BONASSA, 2005; CARVALHO, 2008; GAZZI, 2007; HUERTAZ-FERNÁNDEZ *et al.*, 2010).

Potencial emetogênico de cada quimioterápico

A decisão sobre o antiemético a ser prescrito dependerá da capacidade intrínseca de cada quimioterápico de provocar episódios de náuseas e vômitos. Eventualmente, será necessário associar vários antieméticos, principalmente em altas doses de quimioterapia ou do uso de poliquimioterapia com alto potencial emetogênico (SUTMÖLLER, 2008).

O potencial emetogênico dos quimioterápicos pode ser classificado em quatro níveis, de acordo com a frequência de vômitos. A **TABELA 1** apresenta os agentes quimioterápicos de acordo com o seu nível de emetogenicidade.

Emetogenicidade de combinações de quimioterapia

A maioria dos agentes quimioterápicos são administrados em combinações e não como agentes únicos. Para facilitar a interpretação da capacidade emetogênica de protocolos que combinem dois ou mais agentes quimioterápicos, o potencial emetogênico da combinação deve ser avaliado.

O **QUADRO 1** ilustra um algoritmo que auxilia a prever a emetogenicidade de combinações de quimioterápicos. O algoritmo inicia com a identificação do agente mais emetogênico da combinação. A contribuição relativa de outros agentes quimioterápicos para a emetogenicidade global da combinação é então avaliada. Ao considerar outros agentes, as seguintes regras devem ser tomadas: a) fármacos de nível 1 não contribuem para a emetogenicidade do protocolo; b) presença de um ou mais fármacos de nível 2 aumenta a emetogenicidade do protocolo para um nível acima ao correspondente à substância mais emetogênica do protocolo; c) presença de fármacos de nível 3 ou 4 aumenta a emetogenicidade do sistema para um nível por cada agente do protocolo (HESKETH, 1999; FRESCO & SUÁREZ, 2004). Por exemplo, o nível de emetogenicidade do esquema cisplatina + etoposídeo é 4, pois a cisplatina (nível 3) é a substância mais emetogênica do esquema, somando-se à ela 1 ponto pela presença do etoposídeo (nível 2).

Tabela 1. Potencial emetogênico dos agentes quimioterápicos.

Nível 1	Nível 2	Nível 3	Nível 4
Mínimo (>10%)	Baixa (10 a 30%)	Moderada (30 a 90%)	Alto (> 90%)
Bevacizumabe Bleomicina Bussulfano Fludarabina Flutamida Rituximabe Vimblastina Vincristina Vinorelbina	Bortezomibe Cetuximabe Citarabina < 1g/m ² Docetaxel Etoposídeo Fluoruracila Gemcitabina Metotrexato Mitomicina Mitoxantrona Paclitaxel Pemetrexede Topotecana Transtusumabe	Carboplatina Ciclofosfamida <1,5 g/m ² Cisplatina < 50 mg/m ² Citarabina > 1g/m ² Daunorrubicina Doxorrubicina Epirubicina Idarrubicina Ifosfamida Irinotecano Oxaliplatina	Dacarbazina Carboplatina Carmustina Ciclofosfamida > 1,5 g/m ² Cisplatina > 50 mg/m ² Dactinomicina Mecloretamida Streptozotocina

Adaptado de KRIS *et al.*, 2006.

Quadro 1. Algoritmo para determinação da emetogenicidade de esquemas de poliquimioterapia.

- 1) Identificar o agente antineoplásico de maior emetogenicidade;
- 2) Determinar a contribuição dos demais agentes na emetogenicidade da combinação, de acordo com o seguinte esquema:
 - agentes de nível 1 não contribuem para a emetogenicidade do protocolo;
 - presença de um ou mais agentes de nível 2 aumenta a emetogenicidade do protocolo para um nível;
 - presença de agentes de nível 3 ou 4 aumenta a emetogenicidade do protocolo para um nível por cada agente.

Adaptado de FRESCO & SUÁREZ, 2004; HUERTAZ-FERNÁNDEZ *et al.*, 2010; SHORE, 2009.

Tratamento farmacológico das náuseas e vômitos – uso de antieméticos

O objetivo principal de qualquer tratamento antiemético é prevenir de forma completa o surgimento das náuseas e vômitos. Vários estudos têm demonstrado que somente o controle absoluto das NVIQT se correlacionam com a completa satisfação dos pacientes a respeito do controle emético. Entretanto, apesar dos avanços alcançados, este objetivo é difícil ser alcançado e as náuseas e vômitos continuam sendo os efeitos adversos frequentes e preocupantes nos pacientes que recebem quimioterapia (FRESCO & SUÁREZ, 2004).

Os medicamentos antieméticos podem ser administrados na pré-infusão dos antineoplásicos – nas 24 horas que antecedem a aplicação -, imediatamente antes e/ou repetidos em intervalos programados ou ainda, somente se houver necessidade (BONASSA, 2005). Estes podem ser administrados sozinhos ou em combinações. Os medicamentos disponíveis incluem os antagonistas dopaminérgicos, corticóides, antagonistas dos receptores de serotonina (5-HT₃), os benzodiazepínicos e os antagonistas dos receptores da neurocinina (NK-1) (DEWAN *et al.*, 2010).

Antagonistas dopaminérgicos

Durante muitos anos, o padrão de fármacos utilizado para tratar NVIQT era a metoclopramida, um antagonista dos receptores de dopamina. Agem bloqueando a zona quimiorreceptora do gatilho, estimulando a mobilidade do trato gastrointestinal, promovendo o esvaziamento gástrico e prevenindo a estase e a dilatação gástrica, fatores responsáveis pelo reflexo do vômito (PASRICHA, 2003).

Os efeitos adversos incluem reações distônicas agudas, acatisia e sedação (DEWAN *et al.*, 2010).

Outro membro desta classe terapêutica é a domperidona. Sua principal vantagem sobre a metoclopramida é a ausência de efeitos colaterais no sistema nervoso central devido à baixa penetração no cérebro (DEWAN *et al.*, 2010, PASRICHA, 2003).

Comparados à metoclopramida ou à ondasetrona, os fármacos haloperidol, clorpromazina e proclorperazina não apresentam eficácia uniforme no tratamento de NVIQT (PASRICHA, 2003).

Corticóides

O mecanismo de ação dos corticóides (TABELA 2) no tratamento das NVIQT não está bem esclarecida, acredita-se que estes interferem na síntese e atuação da prostaglandina, uma substância estimuladora do centro do vômito (GINÉS & SÁNCHEZ, 2000). Eficaz na quimioterapia de moderado a retardado ênese. Potencializa o efeito de outros antieméticos, como a metoclopramida e anti 5-HT₃ (DURAND *et al.*, 2009).

Seus principais efeitos adversos incluem hipertensão, tromboflebite, embolismo, diarreia, náusea, distensão abdominal, aumento de apetite, depressão, alterações de humor, agitação e insônia (BONASSA, 2005; DEWAN *et al.*, 2010).

Tabela 2. Corticóides disponíveis comercialmente: via de administração e dose recomendada.

Medicamento	Via de administração	Dose recomendada
Dexametasona	IV VO	12 mg 4 mg
Metilprednisolona	IV	40 a 25 mg

Adaptado de BONASSA, 2005.

Anti 5-HT₃

Os antagonistas dos receptores de serotonina do tipo 5-HT₃ são os medicamentos antieméticos mais utilizados na profilaxia de náuseas e vômitos. Foram incorporados no arsenal antiemético há pouco menos de dez anos, sendo considerados medicamentos de escolha no controle do vômito agudo relacionado aos quimioterápicos, em especial a esquemas altamente emetizantes (BONASSA, 2005).

Atualmente estão disponíveis os seguintes medicamentos, conforme TABELA 3 (DURAND *et al.*, 2009):

Tabela 3. Medicamentos da classe dos 5-HT3: via de administração e dose recomendada.

Medicamento	Via de administração	Dose recomendada
Ondasetrona	Oral IV	24 mg 8 mg ou 0,16 mg/Kg
Granisetrona	Oral IV	2 mg 1 mg ou 0,01 mg/Kg
Dolasetrona	Oral IV	100 mg 100 mg ou 1,8 mg/ Kg
Palonosetrona	IV	0,25 mg
Tropisetrona	Oral IV	5 mg

Adaptado de CARVALHO, 2008; KRIS *et al.*, 2006.

A sua eficácia se deve ao fato de que estes medicamentos bloqueiam a ligação da serotonina a alguns de seus receptores específicos periféricos (trato gastrointestinal) e no cérebro (CTZ), interrompendo o processo de estimulação do vômito, principalmente agudo pós-quimioterapia. Sua atuação é potencializada quando associado à dexametasona (BONASSA, 2005).

São utilizados, preferencialmente, na terapia altamente emetizante (DURAND *et al.*, 2009). Sob o ponto de vista clínico, são fármacos equivalentes, portanto a escolha entre eles se baseia no custo (KRIS *et al.*, 2006).

Apesar de apresentarem segurança comprovada, alguns efeitos adversos podem ocorrer como constipação, cefaléia, diarreia e raramente, elevação das enzimas hepáticas e reações de hipersensibilidade (BONASSA, 2005; DURAND *et al.*, 2009, DEWAN *et al.*, 2010).

Benzodiazepínicos

Os fármacos mais usados no controle das NVIQT são o lorazepam e o diazepam. Agem bloqueando os estímulos provenientes do córtex cerebral ao centro do vômito (BONASSA, 2005).

São utilizados no controle da êmese antecipatória quando administrado na noite anterior ao tratamento.

Anti NK-1

Os antagonistas dos receptores de neurocininas do tipo-1 ou antagonistas do receptor da substância P apresentam uma nova classe de agentes antieméticos na prevenção de NVIQT.

O receptor da substância P é um dos componentes do reflexo do vômito responsável pelo controle da êmese nas fibras aferentes vagais que inervam a área postrema e

o núcleo do cérebro (BONASSA, 2005). Está presente nas células enterocromafins do trato gastrointestinal, e seu nível sérico encontra-se elevado após a administração de antieméticos. Desta forma, o bloqueio deste receptor é capaz de prevenir as êmese agudas e tardias (CARVALHO, 2008).

O aprepitanto, aprovado pelo Food and Drugs Administration (FDA) em 2003, administrado por via oral, é o primeiro membro desta classe terapêutica disponível atualmente (HESKETH, 2008).

Estudos clínicos mostraram que a sua associação com um corticóide e um antagonista do receptor 5-HT3, propicia uma maior proteção contra náuseas e vômitos agudos e, em especial, tardios em pacientes tratados com protocolos altamente emetogênicos, incluindo cisplatina em dose elevada (HESKETH, 2008).

Segundo DEWAN e colaboradores (2010), a dose recomendada de aprepitanto, como parte de um regime que inclui um corticóide e um antagonistas dos receptores de 5-HT3, administrado em 3 dias, é de 125 mg oral, 1 hora antes do tratamento quimioterápico (D1) e 80 mg, uma vez ao dia no período da manhã nos dias 2 e 3 (D2 e D3).

Seus principais efeitos adversos incluem constipação, fadiga e diarreia. Interação com ciclofosfamida aumenta a toxicidade neurológica. Interações significativas com varfarina, dexametasona e metilprednisolona. Estudos demonstraram que não há qualquer interação com docetaxel, vinorelbina, ondansetrona, granisetrona e palonosetrona (DURAND *et al.*, 2009).

O fosaprepitanto, forma injetável, é a forma hidrossolúvel do aprepitanto, se converte em 30 minutos após a administração intravenosa, ainda não está sendo comercializado no Brasil (DEWAN *et al.*, 2010).

De acordo com KRIS e colaboradores (2006), as recomendações de regimes antieméticos podem ser resumidas conforme o **QUADRO 2**.

Quadro 2. Regime de medicamentos antieméticos na prevenção de NVIQT segundo o risco emetogênico dos quimioterápicos.

- * D refere-se ao dia do tratamento.
- ^a Se for usado aprepitanto, pode ser omitido.
- ^b Para pacientes recebendo a combinação de doxorubicina e ciclofosfamida.

Adaptado de KRIS *et al.*, 2006; FRESCO & SUÁREZ, 2004.

Na êmese antecipatória, os antieméticos não são efetivos (CARVALHO, 2008). Entretanto, o tratamento de eleição é o uso correto dos antieméticos para o bloqueio

completo da êmese aguda e tardia em cada ciclo de quimioterapia (FRESCO & SUÁRÉZ, 2004).

CONCLUSÕES

Náuseas e vômitos, consequentes da terapia antineoplásica, continuam a ser um problema crítico, afetando, principalmente, a qualidade de vida dos pacientes e a falta de adesão ao tratamento.

Atualmente, tem-se, no mercado, diversos antieméticos para o tratamento de NVIQT, a maioria destes tem sua eficácia comprovada, porém o uso inadequado destes, além de aumentar o surgimento de reações adversas, eleva o custo para as instituições devido ao excesso de medicamentos desnecessários para o tratamento desta patologia.

Assim, torna-se imprescindível o conhecimento do grau emetogênico dos antineoplásicos, ou a sua determinação em casos de combinações de fármacos, para a adequada escolha dos antieméticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BONASSA, E. M. A. Toxicidade gastrointestinal. In: BONASSA, E. M. A.; SANTANA, T. R. *Enfermagem em terapêutica oncológica*. 3. Ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 101-109.
- CAJARAVILLE, G. et al. Oncologia. In: PLANAS, M. C. G. *Farmácia Hospitalaria*. v. II. SEFH, 2002. p. 1196-1200. Disponível em: <<http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/publicacioneslibre.php>>. Acesso em: 24 mai. 2010.
- CARVALHO, M. P. Êmese induzida pelos antineoplásicos. In: GUIMARÃES, J. R. *Manual de Oncologia*. v.2. 3. Ed. São Paulo: BBS Editora, 2008. p. 1763-1771.
- DEWAN, P. et al. Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Indian Pediatrics*, v.47, p. 149-154, 2010.
- DURAND, J. P. et al. Recommendations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. *Bull Cancer*, v.96, p. 951-960, 2009.
- FRESCO, D. R.; SUÁRÉZ, L. Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de náuseas y vômitos inducidos por quimioterapia. *Rev. Med. Uruguay*, v.20, p. 120-129, 2004.
- GAZZI, L. A. P. et al. Náuseas e vômitos em oncologia: o papel do mecanismo antecipatório. *Rev. Fac. Méd. Sorocaba*, v.9, p. 1-5, 2007.
- GINÉS, R. J.; SÁNCHEZ, P. A. Antieméticos y quimioterapia: evolución histórica y estudio comparativo de los antagonistas de la serotonina. *Farm. Hosp.*, v.24, p. 187-214, 2000.
- HESKETH, P. J. Defining the Emetogenicity of Cancer Chemotherapy Regimens: Relevance to Clinical Practice. *The Oncologist*, v.4, p. 191-196, 1999. Disponível em: <<http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/content/full/4/3/191>>. Acesso em: 21 abr. 2010.
- _____. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N. Engl. J. Med*, v.23, p. 2482-2494, 2008.
- HUERTAS-FERNÁNDEZ, M.J., et al. Análisis de La efectividad de un protocolo de antiemesis implantado em La Unidad de Oncologia. *Farm. Hosp.*, 2010
- JORDAN, K. et al. Guidelines for Antiemetic Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: past, present and future recommendations. *The Oncologist*, v.12, p. 1143-1150, 2007.
- KRIS, M. G. et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *J. Clin. Oncol.*, v.24, p. 2932-2947, 2006.
- MARTÍN, M.; LÓPEZ, S. Tratamiento de la emesis inducida por citotóxicos. *Psicooncología*, v.1, p. 131-136, 2004.
- PASRICHA, P. J. Procinéticos, antieméticos e agentes usados na síndrome do intestino irritável. In: GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. G.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. *As bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. p. 774-776.
- SANTOS et al. Estudo sobre emese aguda e tardia: em doentes a efectuar quimioterapia, alta e moderadamente emetizante, em internamento. *OncoNews*, 2008. Disponível em: <http://www.acop.net/file/OncoNews_05_artigo_1.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2010.
- SCHORE, R. J. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. Center for Cancer and Blood Disorders, Division of Oncology. *Children's National Medical Center*, 2009. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/1355706-overview>>. Acesso em: 10 maio 2010.
- SUTMÖLLER, C. Náuseas e vômitos. In: GUIMARÃES, J. L. M.; ROSA, D. D. *Rotinas em Oncologia*. Porto Alegre: Artmed, 2008. p. 806-810.